

УЧЕБНА КНИГА 2024



СОНМ-МОРЕ 2024

**КЛИНИЧНО
ПОВЕДЕНИЕ
ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ**

BJCN 2024 Educational Book: Cholangiocarcinoma

текстове за продължаващо медицинско обучение

AMGEN®

 astellas

 Roche

Lilly A MEDICINE COMPANY

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ



СОНМ-МОРЕ 2024

УЧЕБНА КНИГА 2024

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО
МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ

*Под редакцията на
доц. д-р Димитър КАЛЕВ, дм*



АРТ ТРЕЙСЪР

Варна, 2024



Версия на учебната книга може да бъде изтеглена от официалния сайт на СОНМ: <https://more-darzalas.digital/lib-uchebni-knigi/>

© Адриана Андреева, Азизе Сароглу, Александър Кацаров, Александър Юлиянов, Анастазия Петреска, Ася Консулова, Божидар Мурджев, Бойко Атанасов, Валерия Хаджийска, Васил Михайлов, Весела Иванова, Веселина Колева, Даниел Костов, Десислава Видева, Димитрия Вълчева, Драга Тончева, Елена Пиперкова, Иван Иванов, Иван Казмуков, Ивелина Панджарова, Ивелин Такоров, Ирена Костадинова, Йордан Христов, Калоян Йорданов, Камен Недев, Кирил Драганов, Кристина Петкова, Лидия Чавдарова, Любомир Балабански, Маргарита Таушанова, Марин Пенков, Марчела Колева, Мелек Мусин, Мирела Дачева, Никола Влагов, Николай Белев, Николай Йорданов, Николай Цигаровски, Никола Ковачев, Петко Карагьозов, Петър Спасов, Петя Баликова, Пламен Гецов, Радослав Костадинов, Радослав Мангалджиев, Савелина Поповска, Самуил Кътов, Сара Тунчева, Светлана Велчова, Свиглана Бачурска, Таня Златанова, Татяна Хаджиева, Феодор Оджаков, Цветан Йорданов, Цветан Тричков, Цонка Луканова, Юлия Калчева – автори, 2024

© Димитър Калев – съставител и редактор, 2024

© АРТ ТРЕЙСЪР – издател, 2024

BJCN 2024 Educational Book: Cholangiocarcinoma

ISBN 978-619-7094-73-2

<https://conference-more.bjcn.bg/> – официален сайт на СОНМ-МОРЕ 2024

ВЪВЕДЕНИЕ

Тази книга е част от работата на експертния борд за поведение при холангиокарцином *СОИМ-МОРЕ 2024*. Структурирана е като сборник от статии в стил State of the Art. Главната ѝ цел е да достигне до българските лекари, практикуващи онкология, и да послужи за тяхното продължаващо медицинско обучение (Continuing Medical Education).

Съдържанието на Учебната книга включва 26 статии върху най-съвременните диагностични и терапевтични модели при холангиокарцином. Всички авторски текстове провеждат и налагат определен стил на онкологично мислене – медицина, основана на доказателства, с дефинирани степени на препоръчителност. Идеалният модел пред локалните възможности, експертното становище пред финансово-политическата конюнктура – това е кредо на авторите в тази книга. Освен образователна, текстовете притежават и възпитателна функция – да вложат в социалното съзнание и в организацията на здравеопазване респект към лидерската роля на националните експерти по онкология.

Учебната книга на Петнадесетата национална конференция *СОИМ-МОРЕ 2024* е работена и се публикува паралелно с Националното ръководство за поведение при холангиокарцином и в известен смисъл обогатява неговото съдържание. И двата документа добавят към българската клинична онкология неща, които читателят може да приложи и провери в ежедневната клинична практика.

доц. д-р Димитър Калев
Председател на Организационен комитет СОИМ-МОРЕ 2024

////////////////////////////////////
**ГЕНОМЕН ПЕЙЗАЖ НА ТИПОВЕТЕ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ –
ИНТРАХЕПАТАЛЕН, ПЕРИХИЛ УСЕН И ДИСТАЛЕН**
////////////////////////////////////

**Любомир Балабански, дм¹
акад. проф. д-р Драга Тончева, дбн²**

¹Медицински център *Полимед* – София

²Българска академия на науките

ГЕНОМЕН ПЕЙЗАЖ НА ТИПОВЕТЕ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ – ИНТРАХЕПАТАЛЕН, ПЕРИХИЛ УСЕН И ДИСТАЛЕН

*Любомир Балабански, дм¹
акад. проф. д-р Драга Тончева, дбн²*

¹Медицински център *Полимед* – София

²Българска академия на науките

ОБЗОР

Генетиката и геномиката са неразделна част от прецизираната онкология, базирана на доказателства. Научният напредък в резултат на секвениране от следващо поколение (NGS) и развитието на интуитивни биоинформатични алгоритми за анализ и интерпретация дават значителен тласък за индивидуализиран терапевтичен подход при пациенти с холангиокарцином (ХК).

Статията е литературен обзор, интерпретиращ ХК като туморно заболяване с висока хетерогенност и с етиология и патогенеза, свързани с широк набор от генетични дефекти – активиращи мутации в протоонкогени или инактивиращи мутации в тумор-супресорни гени. Подробно се разглежда техниката на NGS, биоинформатичният анализ на набавените NGS данни и възможностите на изчерпателното геномно профилиране (CGP) на туморна тъкан и течна биопсия. Накрая се прави опит за генетично субтипизиране на ХК и се дискутира диагностичната му приложимост в предиктивен аспект като фармакогенетични биомаркери за терапевтичен избор на малки молекули или моноклонални антитела.

Увод

През последните десетилетия холангиокарциномите (ХК) са системно категоризирани според анатомичното си местоположение в билиарното дърво – съответно като интра-(иХК) или екстрахепатални (еХК). Допълнително еХК се разделят на перихилусни (пХК) или дистални (дХК), а иХК могат да произлизат от малки или от големи жлъчни канали.¹ Въпреки че тези класификации могат да помогнат за насочване на клиничното поведение, генерално

те имат ограничена прогностична стойност, което подчертава необходимостта от допълнителна, по-прецизна субкласификация.² Освен на анатомично и хистологично ниво установяването на мутационния профил на даден ХК дава възможност за категоризацията му и на молекулярно ниво, което може да донесе ценна информация с терапевтична и прогностична насоченост, вземайки предвид молекулярните процеси, които движат туморогенезата и прогресията. Огромният напредък на секвенирането от следващо поколение (NGS) даде възможност

през последните години за широкоспектърен генетичен анализ на ХК, което позволи изясняване на разликите в геномните грайвери на uХК, nХК и gХК и характеризиране на мутационния спектър на всеки подтип.

Рискови фактори

Множество рискови фактори и предразполагащи състояния са свързани с развитие на ХК, като някои са асоциирани с всички подтипове, а други са специфични само за един от тях или само за конкретен географски регион.³ Хроничното възпаление е ключов рисков фактор при ХК и може да бъде предизвикано от различни заболявания и състояния, като първичен склерозиращ холангит (от 400⁴ до 1500⁵ пъти по-висок риск от общопопулационния), кисти на жлъчни пътища, болест на *Caroli*, холелитиаза/холедохолитиаза, цироза, неалкохолно мастно чернодробно заболяване/неалкохолно стеатохепатит, както и при зараза с някои инфекциозни агенти – вирусен хепатит В и С или инфекции с чернодробни червеи/метили (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*).³ Всички тези рискови фактори имат мутагенен потенциал и значително увеличават вероятността за възникване на мутации в ДНК, водещи до туморогенеза в жлъчните канали.

Патогенеза

Холангиокарциномът е туморно заболяване, отличаващо се със сравнително висока хетерогенност, като етиологията и патогенезата му може да се дължи на широк набор от

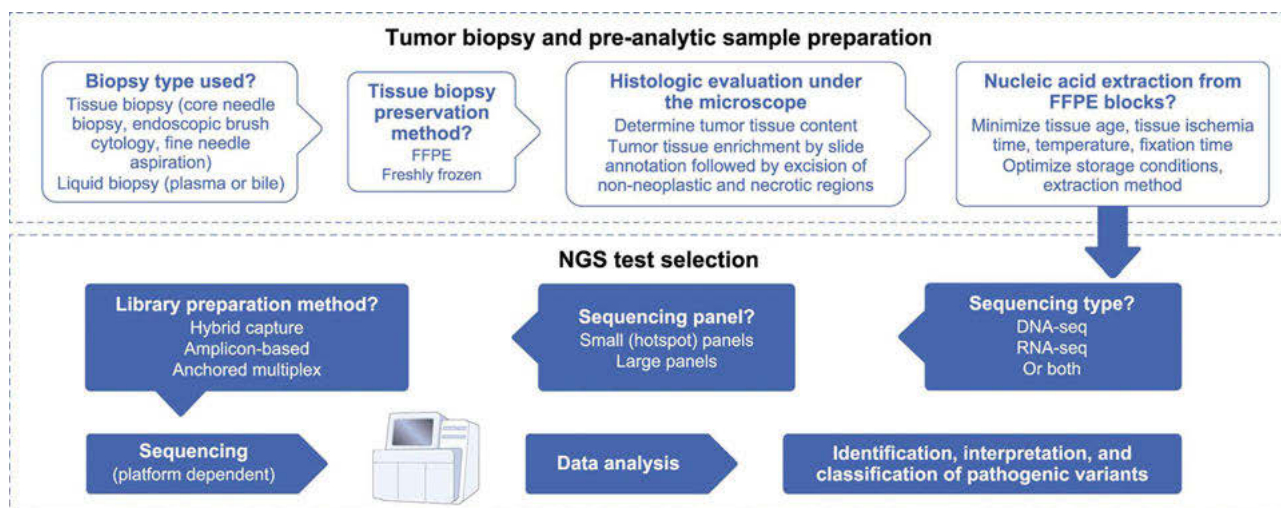
генетични дефекти в различни гени. Подобно на туморогенезата при други онкологични заболявания, това може да са или активиращи мутации в протоонкогени (gain-of-function) или инактивиращи мутации в тумор-супресорни гени (loss-of-function). От гледна точка на тип на дефекта генетичните изменения, асоциирани с възникването и развитието на ХК, основно се разделят на точкови мутации или структурни вариации. Точковите мутации могат да са еднонуклеотидни замени (SNV), водещи например до промени в аминокиселинната последователност на белтъка (missense), до възникване на преждевременен стоп кодон (nonsense) или до сплайсинг дефекти, предизвикващи нарушено съзряване на даден транскрипт. Също така те могат да бъдат малки делеции или инсерции с големина до 50 бази (indel), които да водят до промяна в броя на аминокиселините (inframe) или до промяна в рамката на четене по време на трансляция (frameshift). Структурните вариации (SV) са по-голям тип дефекти на хромозомно ниво, които могат да водят до промяна в броя на копията (CNV) – делеции (загуба на едно копие на ген) или дупликации (водещи до амплификация и като последствие свръхекспресия), или до по-комплексни структурни пренареждания като транслокации или инверсии, водещи до генни фузии (образуване на нов протеинов продукт вследствие на сливане на един ген с друг). Примери за различни активиращи мутации от гореизброените типове генетични дефекти, описани при ХК, са представени в Табл. 1.

С оглед на хетерогенния характер на ХК NGS секвенирането е единствената методоло-

Таблица 1. Различни типове генетични дефекти с туморогенен потенциал при ХК

Вид генетичен дефект	Пример за активиращи мутация при ХК
Аминокиселинна замяна	<i>KRAS</i> :G12A; <i>IDH1</i> :R132C; <i>BRAF</i> :V600E
Преждевременен стоп кодон	<i>TP53</i> :R213X
Сплайсинг дефект	<i>SMAD4</i> :c.425-2A>G
Промяна в рамката на четене	<i>BAP1</i> :c.1788delC
Микроделеция	<i>CDKN2A</i> делеция
Микродупликация	<i>ERBB2</i> (<i>HER2</i>) амплификация
Транслокация/инверсия	<i>FGFR2</i> :: <i>BICC1</i> фузия

ГЕНОМЕН ПЕЙЗАЖ НА ТИПОВЕТЕ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...



Фигура 1. Графично обобщение на преаналитичните стъпки за подготовка на пробата, на избора на NGS панел и на последващите процеси на генериране на библиотека, секвениране и анализ на данните⁹

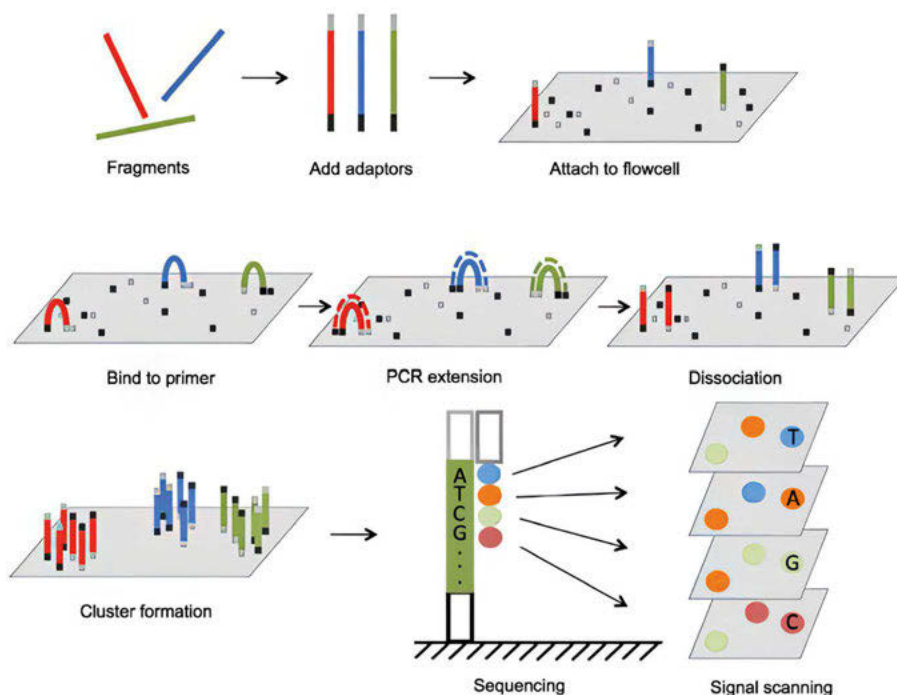
гия, разновидности на която дават възможност за детекция на всички от гореспоменатите типове дефекти чрез комбиниране на ДНК и РНК секвениране при една проба. Секвенирането на ДНК библиотеки дава възможност за детекция на точкови варианти (SNP/indel), на копийни варианти (CNV), както и за изчисление на комплексни геномни сигнатури като туморен мутационен товар (ТМВ) и микросателитна нестабилност (MSI). От своя страна, РНК секвенирането се прилага основно за анализ на генната експресия и откриване на нови генни транскрипти, включително фузии и пренарежвания, както и сплайсинг нарушения.

Секвениране от следващо поколение

Процесът на ДНК секвениране представлява установяване на последователността от бази в молекулата ДНК. Първите методи на ДНК секвениране са разработени още през 70-те години на миналия век, но са нископродуктивни и трудоемки.⁶ Методът на секвениране по Sanger⁷ се налага като основна методология и се задържа като „златен стандарт“ за няколко десетилетия. В средата на 2000-те години започват да се появяват първите т.нар. технологии за секвениране от следващо поколение (next-generation sequencing/NGS), които революционизират разчитането на ДНК.⁸ Тази техно-

логия позволява масивно паралелно секвениране на милиони ДНК фрагменти едновременно, значително намалявайки времето и разходите за секвениране. Всички стъпки на процеса са обобщени на Фиг. 1.

За извършване на NGS секвениране и молекулярна категоризация на даден ХК е необходимо пациентът да разполага с прясна или фиксирана във формалин и обвита в парафин (FFPE) туморна тъкан след операция или след биопсия, която да се предостави на генетична лаборатория, отговаряща на стандартите за онкогеномика. Препоръчително е да се извърши проверка на туморната тъкан от специалист патолог за валидиране на хистологичния резултат и селекция на блокче и регион с високо съдържание на туморни клетки (поне 20%, препоръчително над 80%). Чрез микротом се правят срезове с дебелина от 10-20 μm от района, богат на неопластични клетки. От направените срезове, както и при други генетични изследвания, се изолтира геномна ДНК чрез различни комерсиално предлагани китове със стандартни реактиви. При необходимост може да се екстрахира и РНК според нуждите и спецификите на съответния NGS протокол. Преди преминаване към следващи лабораторни стъпки изолираните ДНК и РНК трябва да минат качествен контрол за достатъчно количество, чистота (липса на контаминация от протеини и соли) и степен на фрагментация. Често усложнение при изследва-



Фигура 2. ДНК фрагментите от подготвените библиотеки се прикрепят чрез адапторните си краища към повърхността на поточна клетка (flow cell) – затворено пространство, в което се извършват биохимичните реакции, необходими за секвениране. Чрез PCR амплификация (bridge amplification) се правят множество копия на всеки фрагмент, образувайки кластери. Впоследствие към едностранните ДНК фрагменти на комплементарен принцип се свързват един след друг флуоресцентно белязани нуклеотиди, чиято инкорпорация се детектира от лазери по време на секвенирането в реално време (sequencing by synthesis). Различните багрила на всеки един от инкорпориранияте се нуклеотиди дават възможност за установяване на оригиналната последователност от бази на всеки един от ДНК фрагментите

нето на туморна тъкан е „префиксирането“ с формалин, което води до значително фрагментиране на ДНК/РНК и може да направи материала негоден за широкоспектърни генетични изследвания чрез NGS. При необходимост от РНК секвениране (RNA-seq) изолираната РНК (обогатена на мРНК транскрипти) се превръща в комплементарна ДНК (сДНА) чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскрипция (RT-PCR). След тази стъпка получената сДНА (РНК) библиотека се подготвя за NGS секвениране успоредно с ДНК библиотеката.

Процесът на генериране на ДНК библиотеки (широк набор от различни по секвенция

ДНК фрагменти) за NGS секвениране представлява поредица от различни биохимични реакции, които за повечето протоколи включват:

- фрагментиране на ДНК на къси фрагменти от няколко стотин бази (чрез ултрасоникация или други методи);
- добавяне на адапторни и индексни ДНК секвенции към всеки фрагмент, които впоследствие служат съответно за извършване на самото секвениране и за идентификация на всички ДНК фрагменти от конкретен пациент;
- извличане на фрагменти, съдържащи таргетни райони (най-често екзони на гените, включени в

ГЕНОМЕН ПЕЙЗАЖ НА ТИПОВЕТЕ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...

панела) – постига се чрез хибридикация на комплементарни ДНК сонди или чрез мултиплексна PCR амплификация чрез специфични праймери;

- намножаване/амплификация на обогатените фрагменти с целевите ДНК райони чрез полимеразна верижна реакция (PCR).

Следвайки тези стъпки, от първоначално изолираната ДНК проба, представителна за целия туморен геном, успешно се изолират само тези участъци (пог 0.1%), селектирани в дизайн на конкретния NGS панел от тумор-специфични гени. Целият процес на подготовка най-често отнема между един и няколко дни лабораторна работа според спецификите на протокола. Еднакво количество от подготвените ДНК библиотеки за всеки пациент се комбинират в обща реакционна смес, която се зарежда в секвенатор от ново поколение. Самият процес на разчитане на секвенциите е автоматизиран и е описан на *Фиг. 2*.

По правило NGS секвенирането е изключително високопродуктивен метод, който често генерира милиони или дори милиарди прочетени ДНК фрагменти в една секвенционна реакция. Анализът на подобни масиви от данни е невъзможно да се извърши мануално без приложение на каскада от биоинформатични алгоритми, инструменти и софтуери.

Биоинформатичен анализ и интерпретация на NGS данни

След приключване на секвенирането започва биоинформатичният анализ на набавените NGS данни. Първоначално се генерират FASTQ файлове за всеки пациент, съдържащи последователността от бази на всеки ДНК фрагмент (прочит), както и качествена оценка (quality score) за всяка установена база. Впоследствие всеки ДНК фрагмент се картира/приравнява спрямо референтния човешки геном, като прочитите най-често попадат в таргетните райони на тумор-асоцираните гени, включени в съответния панел. След това се прилагат различни биоинформатични алгоритми за детекция на несъответствия между референцията и пациентските данни (variant calling) – всяко

несъответствие представлява различен индивидуален генетичен вариант/мутация. Всяка установена вариация от изследваната туморна тъкан се аотира чрез извличане на различни характеристики и информация от множество бази данни. Според степента на доказателственост всяка соматична мутация се категоризира на база на функционалните си последиствия и клиничната си значимост в 4 основни нива по препоръките на AMP/ASCO/CAP¹⁰:

- Ниво A/Level A
 - биомаркери, които предвиждат отговор или резистентност към одобрени от FDA терапии за специфичен тип тумор, наблюдаван при пациента;
 - биомаркери, които са включени в професионални насоки като терапевтични, диагностични и/или прогностични биомаркери за конкретен вид тумор;
- Ниво B/Level B
 - биомаркери, които предвиждат отговор или резистентност към терапия въз основа на добре обосновани проучвания с консенсус от експерти в областта;
 - биомаркери, които имат диагностична и/или прогностична значимост за конкретно туморно заболяване въз основа на добре обосновани проучвания с експертен консенсус;
- Ниво C/Level C
 - биомаркери, които предсказват отговор или резистентност към терапии, одобрени от FDA или професионални дружества за различен тип тумор (т.е. off-label употреба, която не е по одобрено предназначение на лекарството);
 - биомаркери, които служат като критерии за включване в клинични изпитвания;
 - биомаркери, които имат диагностично и/или прогностично значение въз основа на резултати от множество малки проучвания;

● Ниво D/Level D

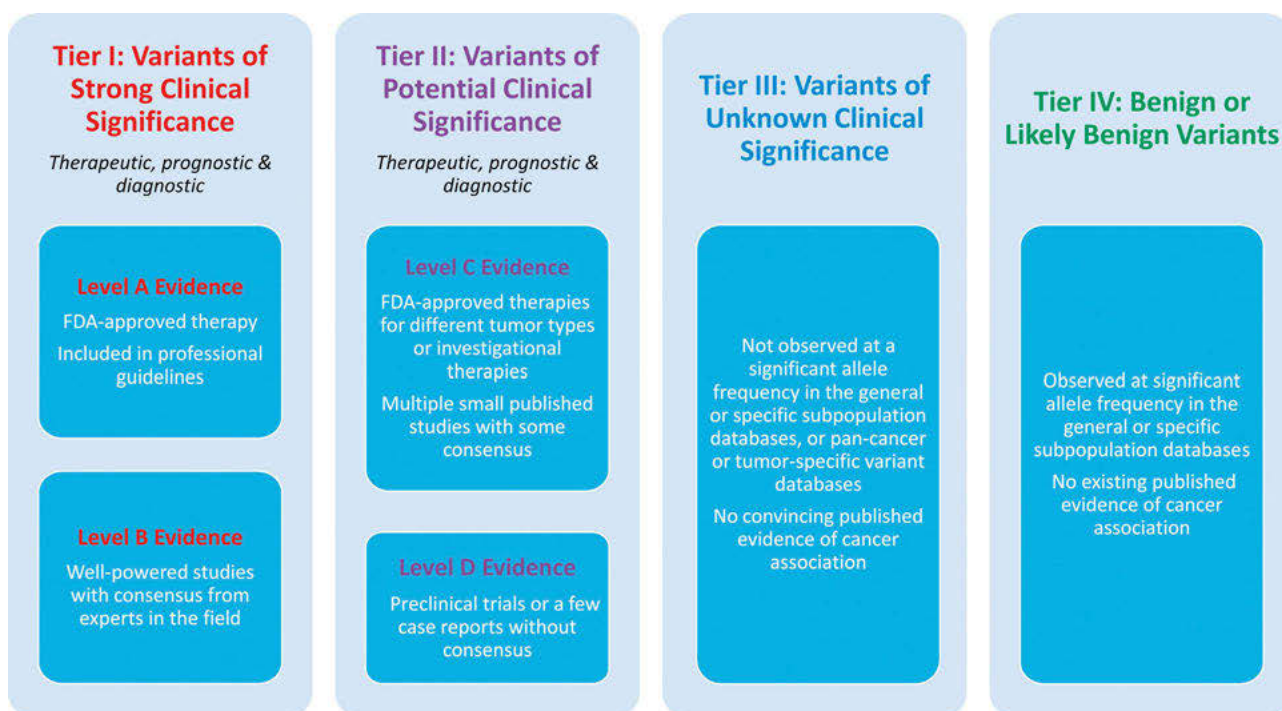
- биомаркери, които показват потенциална терапевтична значимост въз основа на предклинични проучвания;
- биомаркери, които могат да подпомогнат диагностициране и/или прогноза на заболяването самостоятелно или в комбинация с други биомаркери въз основа на малки кохортни проучвания или множество доклади за единични случаи (case reports), но без консенсус.

На база на нивото на доказателственост може да се определи и степента на клинична значимост на всеки от установените варианти в четири категории – варианти с висока клинична значимост, варианти с потенциална клинична значимост, варианти с неясна клинична значимост и доброкачествени/вероятно доброкачествени варианти (Фиг. 3).¹⁰

Въвеждането на конкретни и ясно формулирани насоки за определяне на нивото на доказателственост и на клинична значимост цели унифициране на подходите за категориза-

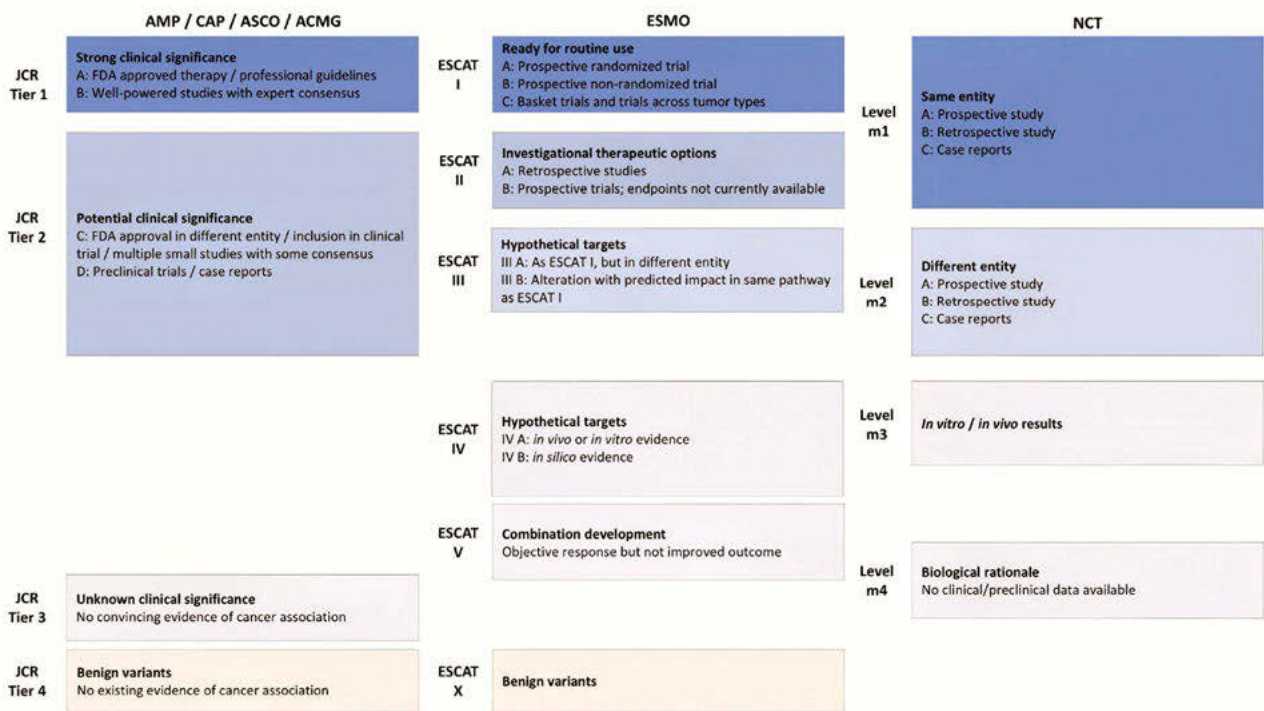
ция на установените генетични находки в лабораториите по света. Разработени са и други системи (на ESMO и NCT) за класификация на находките според терапевтичната им приложимост. Задълбочен сравнителен анализ е представен от *Leichsenring et al (2019)*¹¹, като точните формулировки са обобщени във Фиг. 4. С оглед на комплексния характер на многостъпковия биоинформатичен анализ на големите масиви от NGS данни множество софтуери използват изкуствен интелект (AI) за тълкуване и за автоматизирана класификация на клиничната значимост на всяка една находка. Въпреки значителното улеснение чрез AI на NGS анализа и интерпретацията, засега добрата практика изисква и мануална валидация от специалист.¹²

След финализиране на биоинформатичния анализ и медико-генетичната интерпретация на получените находки се изготвя генетичен доклад, включващ мутациите с висока или потенциална клинична значимост (ако при конкретната изследвана туморна тъкан са детектирани такива).



Фигура 3. Различна степен на клинична значимост на соматични мутации, детектирани в туморна тъкан, въз основа на ниво на доказателственост¹⁰

ГЕНОМЕН ПЕЙЗАЖ НА ТИПОВЕТЕ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...



Фигура 4. Сравнение на общата консенсусна препоръка на AMP/CAP/ASCO/ACMG с тази на ESMO и NCT за класификация на генетични варианти според клиничната им значимост

Изчерпателно геномно профилиране

Високата генетична хетерогенност при ХК, както и увеличаващият се брой одобрен молекулярни таргети и терапии, създават необходимост тестването на туморна тъкан да бъде извършвано чрез все по-високопродуктивни методи, обхващащи все по-широк спектър от биомаркери и мутационни механизми. Въз основа на настоящите препоръки за добра практика ESMO¹³ и NCCN¹⁴ препоръчват рутинно използване на NGS-базирани мултигенни панели при пациенти с напреднал ХК с цел идентифициране на клинично значими генетични промени, потенциално даващи полезен ход на действие в терапевтичен план. В последните години бяха развити множество генни панели за различни туморни локализации от огромен брой компании. Към момента най-информативни и всеобхватни са тестовете от класа на изчерпателно геномно профилиране (CGP) на туморна тъкан, които най-често включват ДНК и РНК секвениране на стотици гени в един тест, изчислявайки

и комплексни геномни сигнатури като туморен мутационен товар (TMB) и микросателитна нестабилност (MSI). Обобщение и сравнение на някои от най-разпространените варианти за изчерпателно геномно профилиране на туморна тъкан са представени на Фиг. 5, както и в по-рообен систематичен преглед от Stenzinger *et al.* (2024).⁹

Туморите почти винаги отделят свои фрагменти (единични клетки или клъстери, ДНК, РНК, протеини) в различни телесни течности. Чрез извършване на т.нар. течна биопсия (най-често от кръв) и извършване на NGS секвениране на циркулираща свободно-клетъчна ДНК (cfDNA), която може да включва и туморна, може да се извърши неинвазивен мониторинг за ХК според наличие на мутации с терапевтична или прогностична значимост.¹⁵ Изчерпателно геномно профилиране на 2068 проби cfDNA, изолуирана от кръв на 1671 пациенти с авансирал карцином на жлъчни пътища, установява наличие на мутации в 84% от участниците, като при 44% находката е с терапевтична или прогностична значимост.¹⁶ Освен от кръв, NGS

PLATFORM	GENES ASSESSED	FDA APPROVAL	MUTATIONS
FoundationOne CDX (Foundation Medicine)	324	Yes	Copy number alterations, gene fusions, MSI, TMB, PDL-1 (IHC)
MSK IMPACT (Integrated Mutation Profiling Of Actionable Cancer Targets) (Memorial Sloan Kettering)	468	Yes	Somatic single nucleotide variants, insertions, deletions, and microsatellite instability
Oncomine Dx Target Test (Thermofisher)	46	Yes	DNA single-nucleotide variants (SNVs) and deletions in 35 genes, and RNA sequence variations from 21 genes (Non-small cell lung cancer)
Caris Molecular Intelligence CDX (Caris Life Sciences)	592	Partial	DNA: copy number alterations, MSI, TMB RNA: gene fusions, mRNA variants
Oncomine Comprehensive Assay (Thermofisher)	161	-	DNA sequencing: copy number alterations, gene fusions
Trusight Oncology 500 (Illumina)	523	-	DNA + RNA assay for assessment of small variants, TMB, MSI, splice variants, and fusions
FoundationOne Liquid	70	-	Plasma: DNA sequencing: copy number alterations, specific gene fusions for lung malignancies, MSI
Guardant360 (Guardant)	76	-	Plasma: DNA sequencing: copy number alterations, 6 gene fusions

Фигура 5. Различни тестове за изчерпателно геномно профилиране на туморна тъкан с брой на анализирани гени и спектър на детектирани мутации/сигнатури. Последните два теста са примери за NGS секвениране на плазма (течна биопсия)⁹

секвениране може да се извърши и върху жлъчен секрет, в който cfDNA е близо 20 пъти повече в сравнение с кръв¹⁷, което достоверно може да увеличи чувствителността на детекция на предиктивни биомаркери. Систематичен преглед¹⁸, обобщаващ изследвания, базирани върху течна биопсия от кръв и от жлъчен секрет при пациенти с ХК, заключава, че анализът на cfDNA има висока степен на съответствие спрямо изследване на туморна тъкан (до 90%¹⁹) по отношение на детекция на клинично значими варианти, но ограничение на повечето изследвания от подобен тип е малкият брой пациенти.

Освен терапевтичната си насоченост, изчерпателното профилиране на туморна тъкан има приложения и в научноизследователско направление, като често се използва за установяване на мутационния спектър на определен тип тумор.

Мутационен спектър на ХК

Всеки подтип ХК е свързан с различен мутационен профил, което предопределя и вариращите хистологични характеристики, клиничните прояви и генерално хода на заболяването. Най-голямото геномно проучване с пациенти с ХК към момента се базира на изчерпателно ге-

номно профилиране (CGP) на 3634 туморни проби и установява, че едни от най-често засегнатите гени с активиращи мутации са *TP53* (31%), *CDKN2A* (29%), *KRAS* (20%), *ARID1A* (17%), *IDH1* (15%), *FGFR2* (11%, от които 85% генни фузии), *BRAF* (5%, от които 50% V600E), *ERBB2* (*HER2*) (5%, от които 72% амплификация на гена), *MET* (2%, от които 90% амплификация на гена), *EGFR* (0.52%) и групи с честота под 0.5% (фузии при *FGFR3*, *RET*, *FGFR1*, *ALK* и *ROS1*).²⁰ Само около 1% от изследваните туморни проби от ХК са с висока микросателитна нестабилност (MSI-H), като процентът е нисък и от гледна точка на висок туморен мутационен товар (1.3% са с TMB > 20 мутации/1 Mb (1 милион ДНК бази), а 3.2% – с TMB > 10 мутации/1 Mb). От гледна точка на установените активиращи фузии авторите установяват, че конкретно при ген *FGFR2* се наблюдават 128 различни генни партньора, измежду които най-чести са *BICC1* (26%), *CCDC6* (3.2%), *AHCYL1* (2.6%) и *KIAA1217* (2.6%). Този широк спектър от активиращи мутации ясно демонстрира висока хетерогенност на ХК, както и необходимост от широкоспектърно генетично изследване за повишаване на чувствителността на детекция на клинично значими варианти. Наблюдава се също така, че фузиите във *FGFR2* са взаимозключващи се с

ГЕНОМЕН ПЕЙЗАЖ НА ТИПОВЕТЕ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...

мутации в *IDH1* ($P < 1e-13$), но пък често възникват едновременно с мутации в гени като *ARID1A* (26%, $p < 1e-10$). В заключение авторите обобщават, че близо 20% от изследваните пациенти носят клинично значими мутации (от които половината са във *FGFR2*), правещи ги подходящи за приложение на таргетна терапия. Важно е да се отбележи, че статията е публикувана през 2019 г., а голяма част от наличните към момента медикаменти са одобрени след тази година.

Друго по-скорошно проучване с 1206 пациенти с ХК в рамките на скрининг за включване във фаза II изпитване FIGHT-202 стига до заключение, че 44.5% от изследваните съдържат предиктивни клинично значими биомаркери, които биха могли да предопределят терапевтичния подход.²¹ Изследването установява, че най-често засегнати гени, свързани с туморогенезата на ХК, са *TP53* (40.0%), *CDKN2A* (29.0%), *KRAS* (22.6%), *CDKN2B* (19.7%), *ARID1A* (16.0%), *SMAD4* (11.7%), *IDH1* (10.2%), *BAP1* (10.2%), *ERBB2* (*HER2*) (8.0%, амплификация и точкови мутации), *FGFR2* (7.1%, фузии и точкови мутации), *PIK3CA* мутации (7.0%), *BRAF* (4.7%, фузии и точкови мутации) и др. От гледна точка на MSI и TMB, сходно на горецитираното проучване²⁰, само 0.7% са MSI-H и 1.2% – с TMB > 20 мутации/1 Mb. *Silverman et al* генетикуват 63 различни гена, играещи роля на фузионни партньори на *FGFR2*, като най-чест сред тях отново е *BICC1* (27.9%), следван от *KIAA1217* (3.6%), *TACC2* (2.9%), *CCDC6* (2.9%) и *AHCYL1* (2.9%).²¹ Интересно е да се отбележи, че 9.3% от *FGFR2* фузиите са слети с интергенен район, който не е част от ген, но явно също има тумор-активиращ потенциал. Също така авторите отбелязват и наличие на географски различия в честотите на *FGFR2* фузиите – 15.2% в САЩ, 7.4% в Европа и 2.2% в останалата част от света, което би могло да се дължи на влияние на различни рискови фактори.

Докато цитираните проучвания^{20, 21} разглеждат пациентите с ХК като обща кохорта, други научни колективи анализират мутационния спектър на различните подтипове на ХК поотделно. *Nepal et al* извършват комплексна характеристика на 496 туморни проби от иХК

чрез геномни, епигеномни и фармакогеномни анализи, като стратифицират пациентите в четири подгрупи спрямо мутирания ген – *TP53*(+), *KRAS*(+), *IDH1/IDH2*(+) и „неопределени“ (с други различни мутации в по-рядко засегнати гени).²² Соматичните мутации в *TP53* са разпръснати из целия ген, докато тези в *KRAS* и *IDH1* са съсредоточени предимно в специфичен хотспот – съответно G12A/C/D и R132C/G/L. Авторите докладват, че във всяка от групите се наблюдават различни мутационни сигнатури и комутационни предпочитания, специфична свързваща активация на определени сигнални каскади, както и различен потенциален фармакологичен отговор. Анализирайки находките от няколко кохортни проучвания²³⁻²⁵ *Stenzinger et al* (2024)⁹ обобщават, че най-честите активиращи мутации при иХК засягат гените *ARID1A*, *BAP1*, *BRAF*, *ERBB2* (*HER2*), *FGFR2*, *IDH1/2*, *KRAS*, *NRAS*, *PBRM1*, *PIK3CA*, *SMAD4* и *TP53*, докато при еХК това са *ARID1A*, *ERBB2*, *KRAS*, *SMAD4* и *TP53*. Друго проучване²⁶, сравняващо мутационния профил между 70 пациенти с пХК и 108 пациенти с гХК, стига до заключение, че честотите на *PIK3CA*, *FAT4*, *KDM6A*, *MDM2* и *TCF7L2* мутациите са значимо по-високи в пХК, а тези в *TP53* и *KRAS* – значимо по-ниски при пХК в сравнение с гХК. При сравнение на тези две кохорти с 92 пациента с иХК авторите²⁶ установяват, че мутации в *BAP1* ($p = 7.47 \times 10^{-5}$), *PBRM1* ($p = 7.347 \times 10^{-5}$) и *FGFR2* ($p = 0.0002$) са статистически значимо асоциирани с иХК, докато мутации в *ERBB2* ($p = 0.0088$) и *SMAD4* ($p = 0.037$) доста по-често се наблюдават при еХК.

Вследствие на подобни кохортни проучвания е предложена система за молекулярна субкласификация на различните форми на ХК въз основа на наличие на определени диагностични биомаркери: мутации в гените *ARID1B*, *PRKACA*, *BRAF* и *MDM2* най-често подсказват за наличие на еХК, докато *EPHA2* и *BAP1* мутации са характерни за иХК, като *IDH1/2* мутации и *FGFR2* фузии се асоциират конкретно с иХК на малки жлъчни канали.²⁷ Други генетични изследвания пък демонстрират сходен мутационен профил при пациенти с ХК при наличие на еднакъв карциногенен рисков фактор като чернодробни метили, първичен склерозиращ холангит, хепатолитиаза, цирро-

за и гр. (обобщени от *Tavolari et al*²⁸). Например, интрахепатален ХК, свързан с чернодробен метил, показва по-често мутации в *KRAS*, *SMAD4*, *CDKN2A* и *MLH1*, докато отрицателният за метил иХК по-често съдържа мутации в *BAP1*, *ARID1A*, *IDH1* и *IDH2*.^{29, 30}

Освен с диагностична приложимост мутационният пейзаж на ХК може да има и прогностична стойност, като определени мутации могат да дават относителна прогноза за оцеляване. Пациенти с иХК на малки канали например, обогатени на мутации в *BAP1* и *IDH1*, както и на фузии във *FGFR2*, имат по-дълга обща преживяемост (ОП) от пациентите с иХК на големи канали, обогатени на мутации в *TP53*, *KRAS* и *SMAD4*.^{31, 32}

Доколкото акцентът досега беше върху соматично възникващи мутации при ХК, редно е да се уточни, че герминативни (носени по рождени) генетични варианти също могат да допринасят за патогенезата на различни форми на ХК. Мултицентрово проспективно изследване на 205 пациенти с хепатобилиарен карцином (от които 132 с ХК), установява, че при 15.7% от пациентите с иХК и при 17% от пациентите с еХК се установява носителство на герминативен патогенен вариант.³³ Засегнатите високо- и умеренорискови гени при иХК са *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *TP53*, *ATM*, *HOXB13* и *NBN*, докато тези при еХК са *BRCA2*, *TP53*, *ATM*, *CHEK2*, *HOXB13*, *NBN* и *RAD51C*. Систематичен преглед, обобщаващ 11 кохортни проучвания с различен брой пациенти с ХК, изследвани с различни по брой мултигенни панели, заключава, че процентът на наследствен ХК поради носителство на герминативна патогенна мутация е между 4% и 19%, като *BRCA1/2* са едни от най-често засегнатите гени в по-голямата част от изследванията.³⁴

Таргетна терапия при ХК

Холангиокарциномът разполага с широк арсенал от мутации, с които би могъл съществено да затрудни битката за оцеляване при пациентите. Прогнозата при ХК често е неблагоприятна поради диагностициране в късен стадий, както и поради ограничена ефикасност на стандартната химиотерапия, самостоя-

телно или в комбинация с други терапии.⁹ Това подчертава спешната необходимост от нови стратегии за лечение на ХК. Обещаващо направление на фармакологичната индустрия през последните няколко десетилетия е разработване на различни таргетни терапии, които имат за цел да ограничат растежа на раковите клетки чрез инхибиране на специфични протеини или процеси, ключови за туморогенезата. Предимство на таргетната терапия е, че действието ѝ е насочено към туморната маса, съдържаща конкретна соматична мутация, за разлика от други традиционни методи като химиотерапия, влияеща на всички бързо делящи се клетки, каквито например са и тези в стомашночревния тракт и космените фоликули. Прицелната терапия се дели на два основни типа според вида на приложения медикамент и неговото действие – моноклонални антитела (серумни имуноглобулини) или малки молекули (най-често киназни инхибитори). Моноклоналните антитела могат да бъдат насочени към различни извънклетъчни лиганди, към мембранни рецептори или към мембранно-свързани протеини.³⁵ Така те могат да упражняват действието си чрез блокада на лиганда, чрез неутрализация на взаимодействието между лиганд и рецептор или чрез интернализация/разграждане на целевата молекула. За разлика от тях малките молекули се дефинират като съединения с относително ниско молекулярно тегло (< 900 далтона), които имат възможност да проникнат през клетъчната мембрана в клетките и да блокират специфичен протеин вътре в тях. Най-често тези целеви белтъци, които малките молекули инхибират, функционират вътреклетъчно като кинази – ензими, които фосфорилират други протеини по каскадата на различни сигнални пътища в клетката. Активиращи мутации в тези кинази водят до свръхактивация на някои сигнални каскади, които спомагат за трансформацията, пролиферацията, миграцията и оцеляването на раковите клетки.³⁶ Поради тази причина различни протеин-кинази често се използват като ключови мишени за разработване на молекулярно насочени терапии.

Последната ревизия на ръководствата на NCCN¹⁴ за ХК включва множество фарма-

ГЕНОМЕН ПЕЙЗАЖ НА ТИПОВЕТЕ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...

когенетични биомаркери, служещи като индикация за приложение на първа или втора линия на различни малки молекули (предимно тирозинкиназни инхибитори) или моноклонални антитела, например при *NTRK* фузии (*larotrectinib* и *entrectinib*), *RET* фузии (*pralsetinib/selpercatinib*), *FGFR2* фузии (*futibatinib/pemigatinib*), *HER2* амплификация (*trastuzumab + pertuzumab*), мутации в *IDH1* (*ivosidenib*), мутация V600E в *BRAF* (*dabrafenib + trametinib*), както и при наличие на геномните сигнатури MSI-H/dMMR (*pembrolizumab/dostarlimab-gxly*) и TMB-H (*pembrolizumab/nivolumab + ipilimumab*).

Въз основа на препоръките за добра практика на ESMO от 2020 г.¹³ и 2024 г.³⁷ и на NCCN¹⁴ се препоръчва рутинно и навременно тестване на NGS-базиран мултигенни панели при пациенти с авансирал ХК с цел прецизиране на терапевтичния подход. Според ESMO³⁸ минималното съдържание на NGS панела трябва да включва гените *IDH1* и *BRAF* (за наличие на точкови мутации), на *FGFR2* (за фузии), на *ERBB2/HER2* (за амплификация/свърхекспресия), както и тестване за MMRd/MSI-H статус при всички метастатични или локално авансирани тумори на жлъчни пътища при пациенти, които са прогресирали или имат непоносимост към предишни химиотерапевтични лечения. Поради високото съдържание на клинично значими мутации, както и поради агресивния ход на туморите на жлъчните пътища е препоръчително молекулярният анализ чрез NGS секвениране да се извърши преди или по време на лечението от първа линия, за да се установи своевременно най-добрият терапевтичен вариант за втора или следващи линии.³⁹ Задълбочен литературен обзор върху публикуваните сведения за клинично въздействие и полза от извършване на NGS секвениране на туморна тъкан от пациенти с различни онкологични заболявания стига до заключението, че приложението на терапии, базирани на NGS резултати, води до значимо по-дълга преживяемост без прогресия (ПБП) и по-дълга ОП сред различни подгрупи пациенти.⁴⁰

Резултатът от извършеното геномно профилиране на тумора следва да послужи на насочващия онколог за прецизиране на терапевтичния подход, както и за евентуална прогноза

за хода на заболяването. Всяка прицелна терапия има свой специфичен таргет (биомаркер), механизъм на действие, възможни странични ефекти и риск от токсичност, които трябва да се вземат предвид при предписване на даден медикамент и да се съобщят на пациента.

Заклучение

В ерата на персонализираната медицина генетиката и геномиката са неразделна част от прецизираната онкология, базирана на доказателства. Огромният научен напредък в резултат на NGS, както и бързото развитие на интуитивни биоинформатични алгоритми за анализ и интерпретация даде значителен тласък на клиничната онкология и проправи пътя за индивидуализиран терапевтичен подход при пациенти с ХК и с други онкологични заболявания въз основа на конкретен мутационен пейзаж. Широкоспектърни NGS стратегии, като изчерпателно геномно профилиране, значително повишават чувствителността на генетичния анализ, увеличават вероятността за наличие на подходяща терапия и дават най-добър шанс за оцеляване на онкоболни. В динамичното време на бързо увеличаващи се биомаркери и молекулни мишени, нови таргетни терапии за различни туморни локализации и огромен брой клинични проучвания в различни фази достъпът до актуална информация и честото консултиране с последни версии на насоките за добра клинична практика е от ключово значение за оптималната грижа към пациента и за стандарта на националното здравеопазване.

Литература

1. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: The next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (9): 557-588. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z
2. DiPeri TP, Javle MM, Meric-Bernstam F. Next generation sequencing for biliary tract cancers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 15 (5): 471-474. doi: 10.1080/17474124.2021.1896967
3. Gopal P, Robert ME, Zhang X. Cholangiocarcinoma: Pathologic and molecular classification in the era of precision medicine. *Arch Pathol Lab Med* 2024; 148 (3): 359-370. doi: 10.5858/arpa.2022-0537-RA

4. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2013; 58 (6): 2045-2055. doi: 10.1002/hep.26565
5. Burak K, Angulo P, Pasha TM, et al. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (3): 523-526. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04067.x
6. Shendure J, Balasubramanian S, Church GM, et al. DNA sequencing at 40: past, present and future [published correction appears in Nature. 2019 Apr;568(7752):E11. doi: 10.1038/s41586-019-1120-8]. *Nature* 2017; 550 (7676): 345-353. doi: 10.1038/nature24286
7. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74 (12): 5463-5467. doi: 10.1073/pnas.74.12.5463
8. van Dijk EL, Auger H, Jaszczyszyn Y, Thermes C. Ten years of next-generation sequencing technology. *Trends Genet* 2014; 30 (9): 418-426. doi: 10.1016/j.tig.2014.07.001
9. Stenzinger A, Vogel A, Lehmann U, et al. Molecular profiling in cholangiocarcinoma: A practical guide to next-generation sequencing. *Cancer Treat Rev* 2024; 122: 102649. doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102649
10. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: A joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017; 19 (1): 4-23. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002
11. Leichsenring J, Horak P, Kreutzfeldt S, et al. Variant classification in precision oncology. *Int J Cancer* 2019; 145 (11): 2996-3010. doi: 10.1002/ijc.32358
12. Dlamini Z, Francies FZ, Hull R, et al. Artificial intelligence (AI) and big data in cancer and precision oncology. *Comput Struct Biotechnol J* 2020; 18: 2300-2311. doi: 10.1016/j.csbj.2020.08.019
13. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020; 31 (11): 1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014
14. Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN Guidelines® Insights: Biliary Tract Cancers, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw* 2023; 21 (7): 694-704. doi: 10.6004/jnccn.2023.0035
15. Sokolenko AP, Imyanitov EN. Molecular diagnostics in clinical oncology. *Front Mol Biosci* 2018; 5: 76. doi: 10.3389/fmolb.2018.00076
16. Berchuck JE, Facchinetti F, DiToro DF, et al. The clinical landscape of cell-free DNA alterations in 1671 patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2022; 33 (12): 1269-1283 doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.150
17. Bao F, Liu J, Chen H, et al. Diagnosis biomarkers of cholangiocarcinoma in human bile: An evidence-based study. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (16): 3921. doi: 10.3390/cancers14163921
18. Arrichiello G, Nacca V, Paragliola F, et al. Liquid biopsy in biliary tract cancer from blood and bile samples: Current knowledge and future perspectives. *Explor Target Antitumor Ther* 2022; 3 (3): 362-374. doi: 10.37349/etat.2022.00087
19. Zill OA, Greene C, Sebisano D, et al. Cell-free DNA next-generation sequencing in pancreatobiliary carcinomas. *Cancer Discov* 2015; 5 (10): 1040-1048. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0274
20. Javle M, Murugesan K, Shroff R, et al. Profiling of 3,634 cholangiocarcinomas (CCA) to identify genomic alterations (GA), tumor mutational burden (TMB), and genomic loss of heterozygosity (gLOH). *J Clin Oncol* 2019; 37: 4087-4087. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4087
21. Silverman IM, Hollebecque A, Friboulet L, et al. Clinico-genomic analysis of FGFR2-rearranged cholangiocarcinoma identifies correlates of response and mechanisms of resistance to pemigatinib. *Cancer Discov* 2021; 11 (2): 326-339. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0766
22. Nepal C, O'Rourke CJ, Oliveira DVNP, et al. Genomic perturbations reveal distinct regulatory networks in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2018; 68 (3): 949-963. doi: 10.1002/hep.29764
23. Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet* 2015; 47 (9): 1003-1010. doi: 10.1038/ng.3375
24. Lowery MA, Ptashkin R, Jordan E, et al. Comprehensive molecular profiling of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinomas: Potential targets for intervention. *Clin Cancer Res* 2018; 24 (17): 4154-4161. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0078
25. Montal R, Sia D, Montironi C, et al. Molecular classification and therapeutic targets in extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2020; 73 (2): 315-327. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.008
26. Zheng Y, Qin Y, Gong W, et al. Specific genomic alterations and prognostic analysis of perihilar cholangiocarcinoma and distal cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12 (6): 2631-2642. doi: 10.21037/jgo-21-776
27. Louis C, Papoutsoglou P, Coulouarn C. Molecular classification of cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36 (2): 57-62. doi: 10.1097/MOG.0000000000000611

ГЕНОМЕН ПЕЙЗАЖ НА ТИПОВЕТЕ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...

28. Tavolari S, Brandi G. Mutational landscape of cholangiocarcinoma according to different etiologies: A review. *Cells* 2023; 12 (9): 1216. Published 2023 Apr 22. doi:10.3390/cells12091216
29. Jusakul A, Kongpetch S, Teh BT. Genetics of opisthorchis viverrini-related cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31 (3): 258-263. doi: 10.1097/MOG.000000000000162
30. Roos E, Soer EC, Klompmaker S, et al. Crossing borders: A systematic review with quantitative analysis of genetic mutations of carcinomas of the biliary tract. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 140: 8-16. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.05.011
31. Yoon JG, Kim MH, Jang M, et al. Molecular characterization of biliary tract cancer predicts chemotherapy and programmed death 1/programmed death-ligand 1 blockade responses. *Hepatology* 2021; 74 (4): 1914-1931. doi: 10.1002/hep.31862
32. Jeon Y, Kwon SM, Rhee H, et al. Molecular and radiopathologic spectrum between HCC and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2023; 77 (1): 92-108. doi: 10.1002/hep.32397
33. Uson Junior PL, Kunze KL, Golafshar MA, et al. Germline cancer susceptibility gene testing in unselected patients with hepatobiliary cancers: A multi-center prospective study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2022; 15 (2): 121-128. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-21-0189
34. Chotiprasidhi P, Sato-Espinoza AK, Wangensteen KJ. Germline genetic associations for hepatobiliary cancers. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2024; 17 (4): 623-638. doi: 10.1016/j.jcmgh.2023.12.010
35. Min HY, Lee HY. Molecular targeted therapy for anticancer treatment. *Exp Mol Med* 2022; 54 (10): 1670-1694. doi: 10.1038/s12276-022-00864-3
36. Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol* 2018; 834: 188-196. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.07.034
37. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: A report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2024; 35 (7): 588-606. doi: 10.1016/j.annonc.2024.04.005
38. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34 (2): 127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506
39. Fassan M, Angerilli V, Normanno N, et al. Practical guidelines for molecular testing of cholangiocarcinoma in clinical practice: Italian experts' position paper. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024; 194: 104224. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104224
40. Gibbs SN, Peneva D, Cuyun Carter G, et al. Comprehensive review on the clinical impact of next-generation sequencing tests for the management of advanced cancer. *JCO Precis Oncol* 2023; 7: e2200715. doi: 10.1200/PO.22.00715

//

**ИНТРАХЕПАТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ
С ХИСТОЛОГИЯ ОТВЪД ОБИЧАЙНАТА**

//

доц. д-р Весела Иванова, дм

Катедра по обща и клинична патология, Медицински факултет, Медицински университет – София
Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ *Александровска* – София

ИНТРАХЕПАТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ С ХИСТОЛОГИЯ ОТВЪД ОБИЧАЙНАТА

доц. д-р Весела Иванова, д.м

Катедра по обща и клинична патология, Медицински факултет, Медицински университет – София
Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ *Александровска* – София

ОБЗОР

Интрахепаталните холангиокарциноми (иХК) представляват група от генетично, патологично и клинично хетерогенни неоплазми с билиарна диференциация. Основните хистологични типове според класификацията на WHO 2019 са ХК с произход от големи и ХК с произход от малки жлъчни канали. Особено място сред първичните чернодробни тумори заема карциномът с бифенотипна диференциация, означаващ комбиниран хепатоцелуларен холангиокарцином (кХХК). Към изброените се включват и голям брой редки хистологични подтипове, а в научната литература съществуват описани варианти, които все още не са намерили място в настоящата, но е възможно да бъдат включени в следваща ревизия на WHO класификацията. Настоящият обзор е фокусиран върху тези необичайни хистологични прояви на иХК с ниска честота и с прогноза, различна от тази на конвенционалните типове.

Увод

Малигнените епителни тумори на жлъчните пътища или холангиокарциномите (ХК) представляват изключително разнородна група. Според участъка от жлъчното дърво, в който се развиват, ХК се разделят на интрахепатални (иХК) (6-10%), перихилусни (пХК) (60%) и дистални (дХК) (30%); пХК и дХК се обединяват като екстрахепатални ХК (еХК). По правило иХК произхожда от тапициращия епител, перихилусните жлези, чернодробните стволони/прогениторни клетки; приема се, че дори зрели хепатоцити чрез препрограмиране също могат да дадат начало на ХК.^{1,2} Интрахепаталното жлъчно дърво се разделя на големи канали, малки канали и терминални жлъчни канали; отделните

анатомични групи са рогоначалници на различен тип иХК. Отдиференцирането на карциноми с произход от големи и от малки жлъчни канали има доказано клинично и прогностично значение. Особено място сред интрахепаталните тумори заема карциномът с бифенотипна диференциация, означаващ комбиниран хепатоцелуларен холангиокарцином (кХХК).

Комбиниран хепатоцелуларен холангиокарцином (кХХК)

Според дефиницията на WHO кХХК представлява малигнен тумор с наличие на недвусмислена хепатоцитна и билиарна диференциация.¹ Честотата му сред първичните чернодробни

карциноми варира от 0.4% до 14.2%. Въпреки географските различия, в цял свят се забелязва нарастване на заболяемостта и смъртността от кХХК.³ След първото му описание през 1903 г. от *H. Gideon Wells*⁴ до днес терминологията, класификациите и разбиранията за кХХК са претърпели забележителна еволюция.

Метаанализ на *Zhang et al.*, 2024, събира епидемиологична, клинична и хистопатологична информация от 78 статии, публикувани между 1993 г. и 2021 г., включващи 5742 пациенти с кХХК, 159038 с хепатоцелуларен карцином (ХЦК) и 23992 пациенти с иХК.³ Най-високо е разпространението на кХХК сред мъже на възраст 60-64 години и жени на 75-79 години, като средната възраст на пациентите с кХХК е 56.51 години, т.е. малко по-ниска от средната за ХЦК (63.16 години) и иХК (64.51 години); категорично доминира мъжкият пол, засегнат 2.5 пъти по-често от женския. Честотата на HBV и HCV, както и на чернодробна цироза сред пациенти с кХХК е по-ниска от честотата при пациенти с ХЦК, но сигнификантно по-висока от тази при иХК. Тези резултати съответстват на профила на пациентите с кХХК от азиатски проучвания, въпреки че западните показват по-ниска честота на засягане на мъжете и релативно по-ниско разпространение на HBV и цироза; профилът на западните пациенти с кХХК е по-близък до този на пациентите с иХК.

Клиничната картина включва обструктивен иктер, загуба на тегло, пруритус, асцит, фебрилитет, остър холангит, хепатомегалия, палпируем жлъчен мехур; интересно е ретроспективното проучване на *Chantajitr et al.*, според което първи симптом при 80% от пациентите с кХХК е коремната болка, отбелязана в 56% от пациентите с ХЦК.⁵ При сравнение на кХХК, ХЦК и иХК, най-малък е туморният диаметър при кХХК, но най-често туморът е мултифокален, сигнификантно асоцииран със съдова инвазия (налична в 38.5% от случаите с кХХК и съответно при 16.66% и 24.74% за ХЦК и иХК).⁴ Процентът на лимфни метастази (14.79%, ангажиращи най-често хилусни лимфни възли) е по-нисък от този на иХК (22.04%), но много по-висок от процента за ХЦК (2.24%). В допълнение, 27.62% от кХХК развиват интрахепатални

метастази (14.67% за ХЦК и 12.17% за иХК), а почти половината (46.52%) показват далечни метастази, обичайно в бели дробове, кости, мозък и надбъбречни жлези.⁶ В прогностично отношение кХХК заема също междинна позиция: по-добра прогноза в сравнение с иХК, но по-лоша от ХЦК. Общата преживяемост на пациенти с кХХК на първа и 3-та година е съответно 81.9% и 47%⁷, а 5-годишната преживяемост след хирургична резекция е едва 24%.^{8,9}

В патогенезата на кХХК, освен произход от прогениторни чернодробни клетки¹⁰, се допуска трансдиференциация на клетки на ХЦК: пластичността на клетките на ХЦК се демонстрира чрез миши модел¹¹ и клинично се наблюдава след трансартериална хемоемболизация¹². Молекулярният профил на кХХК включва алтерации в *TP53* (в 45.3-80%), *TERT promoter* (23-70%), *IDH1/2* (0-11.8%), *AXIN1* (10%); мутации в същите гени се наблюдават както при ХЦК, така и при иХК.¹³ Мутация на *TERT promoter* се отчита в двата компонента на кХХК и се счита за ранно събитие в еволюцията на тумора.¹⁴ *CTNNB1*-мутациите са характерни за ХЦК (6-31%), докато *KRAS*-мутацията се среща при иХК (5-19%); мутации в *CTNNB1* и *KRAS* се описват и при кХХК, макар и с по-ниска честота (съответно 6-19% и 0-7.5%).¹³

Образните характеристики на кХХК се припокриват с тези на ХЦК и иХК, като до голяма степен зависят от доминиращия компонент. Алфа-фетопропротеин (AFP) и СА 19-9 са добре познати туморни маркери, свързани съответно с ХЦК и ХК. Повишаване на нивата на AFP се установява в 55.99% от случаите с кХХК, което е по-малко в сравнение с ХЦК, но повече от иХК; аналогично е положението със стойността на СА 19-9, повишен в 20.65% от случаите с кХХК.³ Симултанната елевация на AFP и СА 19-9 има висока специфичност, но ниска чувствителност, тъй като се наблюдава само при 15.6-20% от пациентите с кХХК.^{15,3} Следните комбинации са суспектни за наличие на кХХК и налагат доказването му чрез изглени биопсии от различни участъци на тумора, взети под образен контрол: (1) симултанни образни белези на ХЦК и ХК; (2) симултанна елевация на AFP и СА 19-9; (3) образни белези за ХЦК в комбинация с

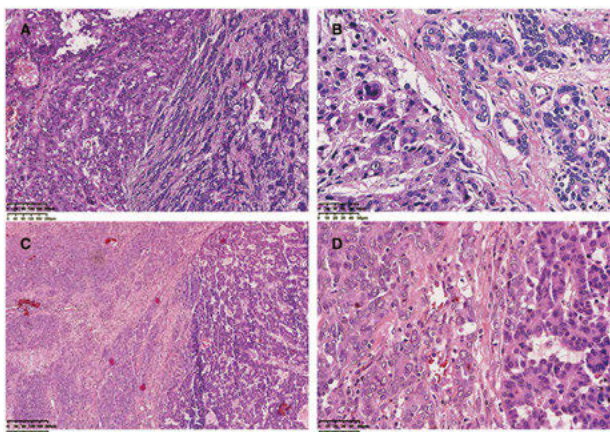
повишаване на СА 19-9; (4) образни белези за ХК в комбинация с повишаване на АФР.

Бифенотипната диференциация на кХХК се определя хистологично, без да има определен минимален процент за втория компонент, като съответните полета могат да демонстрират целия спектър на хистологични и цитологични модели, характерни респективно за ХЦК и ХК¹ (Фиг. 1 А, В, С, D; Фиг. 2 А). Компонентите могат да се разполагат един до друг или да се сливат, като в преходната зона често пролиферират клетки с интермедиерна (стволова) диференциация – гребни, с оскъдна цитоплазма, хиперхромни ядра с незабележими нуклеоли, аранжирани в нишки, повлекла или трабекули, разположени в обилна, фиброзна строма (Фиг. 2 В). Ако туморът е изграден само от интермедиерни клетки, симултанно експресирайки маркери за хепатоцитна и билиарна диференциация, е препоръчително да се означава като интермедиерен карцином.

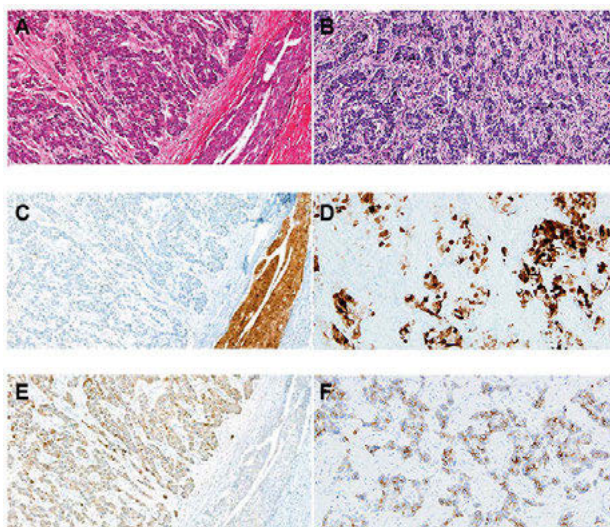
При категоризацията на кХХК се фаворизира ролята на класическото Н&Е-оцветяване, докато имунохистохимията има спомагателна функция. Основните маркери за доказване на кХХК включват HepPar-1, Arginase-1, AFP, CD10, pCEA за хепатална принадлежност (Фиг. 2 С); CK7/19 и EMA за билиарна (Фиг. 2 Е); интермедиерните клетки експресират CK7/19, EMA, HepCAM, HepPar-1, Arginase-1 (Фиг. 2 D, F), c-Kit, CD56, CD133, vimentin (последните два маркера са позитивни само в тези клетки).¹⁶ Експресията на Nestin (маркер за прогениторни клетки) е специфична за кХХК, като надеждно го разграничава от иХК.¹⁷ Освен диагностично, експресията на Nestin в > 30% от туморните клетки има прогностично значение, идентифицирайки тумори с агресивно поведение и лоша прогноза.

Редки хистологични подтипове на иХК

Повечето иХК са аденокарциноми с конвенционална дуктална или тубуларна морфология, но класификацията на WHO 2019 разпознава редица хистологични подтипове, всеки от които представлява < 5% от иХК.^{1, 18, 19} Класификацията на тези редки тумори се основава на



Фигура 1. А, В, С, D. Комбиниран хепатоцелуларен холангиокарцином, класически тип, Н&Е. Източник: Zhang YZ, et al. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2024; 12:goae031³



Фигура 2. Комбиниран хепатоцелуларен холангиокарцином. А: класически тип, Н&Е; В: интермедиерен тип, Н&Е; С, D: имунохистохимична експресия на Arginase-1 и CK19 (Е, F) съответно при класически и интермедиерен тип. Адаптация по Eschrich J, et al. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (1): 301; източник на В, D, F: WHO classification of tumours. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/31>

хистологичните им белези, без все още да е ясно дали притежават уникални молекулярни характеристики. Идентифицирането им е важно поради наблюденията, че прогнозата на някои от редките подтипове е различна от тази на конвенционалните иХК.

Холангиолокарцином (< 5% от иХК). Характеризира се с изразена дуктуларна конфигурация (> 80% от тумора) и се счита, че произлиза от терминалните жлъчни канали с калибър < 15 μm , но също и от хепаталните прогениторни клетки.^{1, 18, 19} Описан е за първи път през 1959 г. като тумор, който имитира бенигна пролиферация на жлъчни каналчета.²⁰ Въпреки че класификацията на WHO от 2010 г. го категоризира като вариант на кХХК, понастоящем холангиолокарциномът е подтип на иХК с произход от малките канали. Поне половината от пациентите имат анамнеза за хронични чернодробни заболявания, като вирусен хепатит и хемохроматоза. Холангиолокарциномът споделя клинични и образни характеристики както на иХК, така и на ХЦК; 5-годишната преживяемост на пациентите (75%) е сигнификантно по-висока от тази на пациентите с иХК.

Хистологично холангиолокарциномът е изграден от малки, кубични клетки с кръгли или овални ядра с фин хроматин и оскъдна цитоплазма, минимален до умерен атипизъм (Фиг. 3 А). Туморните клетки са разположени в хиалинизирана строма, като формират подобна на еленови рога мрежа от анастомозиращи повлекла и жлези; обичайно липсва муцинозна продукция и некрози. Имунохистохимично туморните клетки експресират CD56 (NCAM) и ЕМА (луминално). Докато не-неопластичният черен дроб е негативен за CD56 (NCAM); 70-80% от холангиолокарциномите и 10-20% от конвенционалните иХК са позитивни за този маркер.

Диференциалната диагноза включва на първо място дуктуларна реакция, при която се намира изразен възпалителен процес, лобуларна архитектура, минимален атипизъм, отсъстват лимфоваскуларна и периневрална инвазия. Наличието на атипизъм, инфилтративен растеж, висок Ki-67 индекс, дифузна и интензивна експресия на p53, VAP1-загуба, както и геномни алтерации, като IDH1/IDH2-мутации и FGFR2-фузия, фаворизират иХК.

Интрахепатален ХК, наподобяващ малформация на дукталната пластина (< 5% от иХК). Той е подтип на иХК с произход от малките жлъчни канали.^{1, 18, 19} Микроскопските белези, които трябва да присъстват в поне 50%

от тумора, наподобяват малформация на дукталната пластина при конгенитална чернодробна фиброза, болест на Caroli или поликистичен черен дроб.²¹ Около 60% от пациентите имат анамнеза за хронично чернодробно страдание. При този подтип FGFR2 и PTPRT са най-често мутиралите гени.²² Туморът често е миксиран с ХЦК или конвенционален ХК и прогнозата на пациентите все още не е добре проучена.

Хистологично се наблюдава мултиногуларна архитектура с интервенираща фиброзна строма. Туморните клетки са малки, кубични, бенигнено изглеждат; формират неправилни гландуларни структури с кистична дилатация и полиповидни протрузии в лумена (Фиг. 3 В). Порталните трактове и централните вени са равномерно разпределени в тумора, често се намират жлъчни цилиндри в дилатирани неопластични лумени. Митотичните фигури са редки, Ki-67/MIB-1 индексът е < 5%. Подобно на холангиолокарцинома туморните клетки експресират имунохистохимично CD56 (NCAM) и луминално ЕМА.

Диференциалната диагноза включва комплекс на von Meyenburg (билиарен микрохамартом), билиарен агенофибром и метастатичен карцином.^{1, 18, 19} Комплексите на von Meyenburg са малки тумори (обикновено 0.5 cm), локализирани субкапсулно, с неправилни, ъгловати, разклоняващи се и дилатирани канали, без атипизъм и митотична активност. Билиарният агенофибром представлява солочно-микрокистичен тумор, при който не се наблюдава атипизъм и инфилтративен растеж, характерни за иХК. Анамнестични данни за наличие на друго малигнено заболяване и резултати от образни изследвания служат за коректно отдиференциране на чернодробните метастази.

Агеносквамозен карцином (2-3% от иХК). Хистологичният подтип включва сигнификантни пропорции както от агенокарцином, така и от плоскоклетъчен карцином.^{1, 18, 19} (Фиг. 3 С). Класификацията на WHO не дефинира разпространеността на сквамозната компонента, не-обходима за категоризиране на тумора като агеносквамозен. Асоциира се с предшестваща хепатолитиоза и чернодробни кисти, тапицирани със сквамозен епител.^{23, 24} Съществуват

хипотези за произход на тумора от метапластичен сквамозен епител на жлъчните канали или сквамозна диференциация на конвенционален аденокарцином. Около 50% от пациентите имат метастази в лимфни възли към момента на диагностициране и прогнозата на аденосквамозния карцином е по-лоша в сравнение с обичайния uXK.²⁴

Степента на диференциация на сквамозната компонента варира от наличие на кератинови перли до едва забележима кератинизация в единични туморни клетки; в аденокарцинома се наблюдава муциозна продукция, често се откриват некрози и кистична дегенерация. Диференциална диагноза се прави с мукоепидермоиден карцином, изграден от муциозни, интермедиерни и епидермоидни клетки.

Сквамозен карцином (< 1% от uXK). Изключително е рядък и е с много лоша прогноза.^{1, 18, 19, 25} Преди поставяне на диагноза е необходимо екстензивно изследване на биопсичния материал и оцветявания за муцин за търсене на аденокарциномна компонента. Важно е да се изключи метастаза от сквамозен карцином или директна инфилтрация от карцином на жлъчен мехур (КЖМ).

Муциозен карцином (< 1% от uXK). Подтип на инвазивен аденокарцином, при който > 50% от тумора е представен от муциозни езера, съдържащи фрагменти от малигнен епител.^{1, 18, 19, 26} (Фиг. 3 D). Асоциира се с чернодробни паразити, хепатолитиаза и рецидивиращ зноен холангит. Повечето тумори показват интестинални белези, като наличие на gobletови клетки и имунохистохимична позитивност за CDX2 и MUC2, но клетките могат да експресират и гастричен тип муцин – MUC5AC. Счита се, че муциозният карцином има по-добра прогноза в сравнение с конвенционалния ХК.

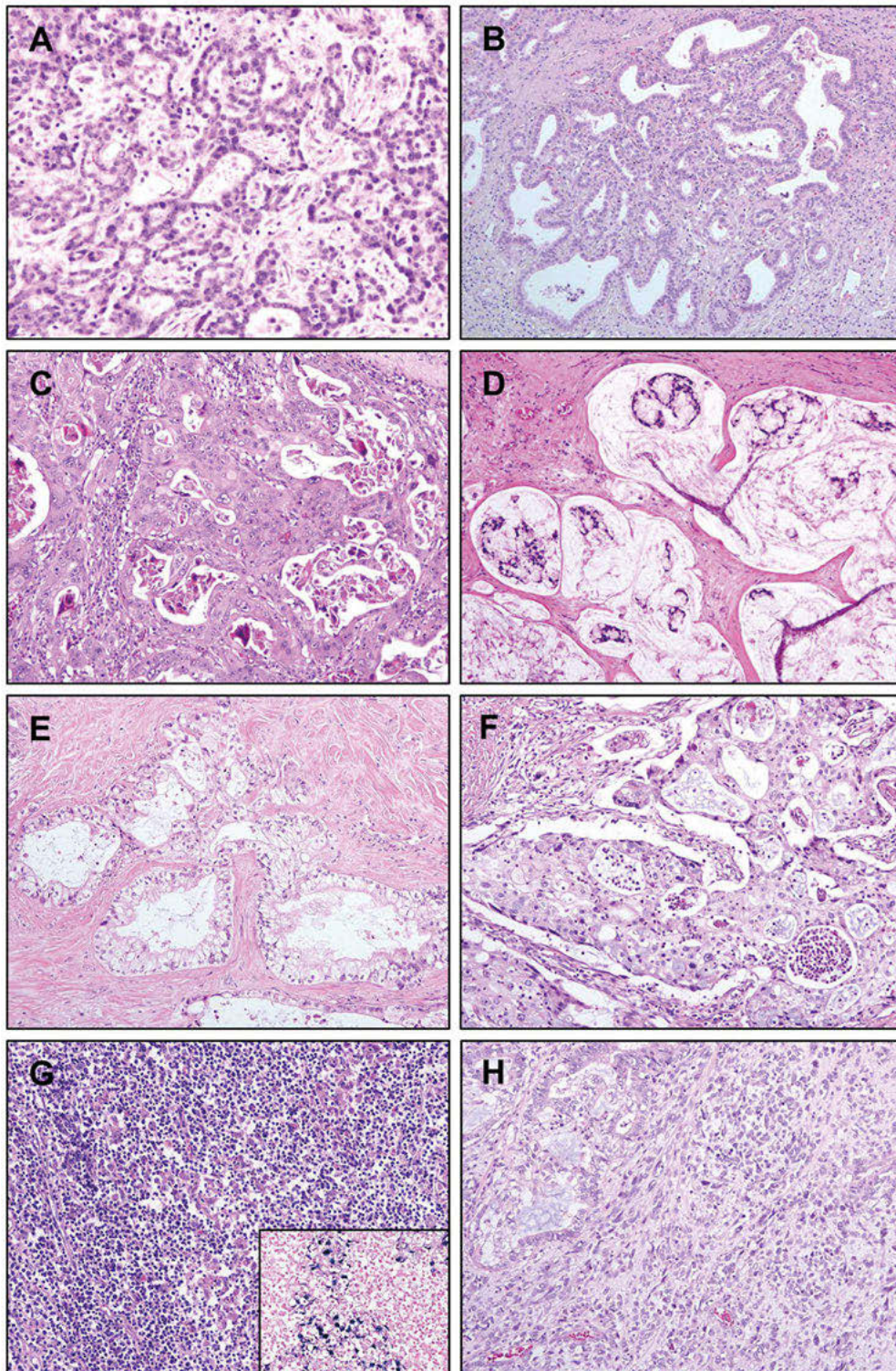
Пръстеновидноклетъчен карцином (< 1% от uXK). При него > 50% от туморните клетки са дискохезивни тип „пръстен с камък“ (signet ring cells).^{1, 18, 19, 27} Природата им се доказва хистохимично с оцветяване PAS-alcian blue и имунохистохимично с позитивност за CK7, СЕА, MUC2 и MUC5AC, по-рядко за CDX2. Диференциалната диагноза е с конвенционален ХК и муциозен карцином, с които може да се комбинира,

но класифицирането се прави в съответствие с водещата компонента; хистиоцити, фагулари муцин, могат да имитират епителни клетки тип „пръстен с камък“, но не експресират CK7 и СЕА. Прогнозата е неясна.

Светлоклетъчен ХК (< 1% от uXK). Изграден е от кубични, цилиндрични или полигонални клетки със светла цитоплазма благодарение на наличието в нея на гликоген, муцин или липиди^{1, 18, 19, 28, 29} (Фиг. 3 E). Туморните клетки формират тубуларни структури, солидни полета, повлекла, трабекули или папили, разположени в гезмопластична строма. Имунохистохимично са позитивни за CD56 (NCAM) и негативни за S100 и vimentin. Светлоклетъчният карцином има по-добра прогноза в сравнение с конвенционалния ХК. Диференциална диагноза се прави с билиарен аденоскарцином и светлоклетъчен тип, от който се отличава по сигнификантния клетъчният атипизъм и повишената митотична активност³⁰; светлоклетъчен ХЦК, позитивен за маркери за хепатоцитна диференциация (Her Par-1, Arginase-1, CD10 и поликлонален СЕА – каналикуларно оцветяване, AFP); метастатични светлоклетъчни карциноми на бъбрек, бял дроб и щитовидна жлеза, експресиращи съответно PAX8, RCC-Ма и TTF1.

Мукоепидермоиден карцином (< 1% от uXK). Подобно на прототипа в слюнчените жлези е изграден от муциозни, интермедиерни и епидермоидни клетки (Фиг. 3 F), но обикновено не се идентифицира характерната молекулярна алтерация (CRTC1::MAML2 фузия).^{1, 18, 19, 31, 32} Имунохистохимично епидермоидните клетки са позитивни за p40 и p63. Интрахепаталните мукоепидермоидни карциноми са агресивни неоплазми с лоша прогноза. Градират се по право като карциноми с висока степен на малигненост, въпреки наличието на нискостепенен компонент, насочващ към диагнозата мукоепидермоиден карцином. Изразен ядрен атипизъм, многобройни митотични фигури, разпространени некрози и екстензивна кератинизация фаворизират ниско диференциран конвенционален ХК, аденосквамозен или сквамозен карцином.

Лимфоцитеома-подобен холангиокарцином (< 5% от uXK). Представлява недиференциран или нискодиференциран аденокарцином



Фигура. 3. Редки хистологични подтипове интрахепатален холангиокарцином, H&E.
 A: холангиолокарцином; B: иХК, наподобяващ малформация на дукталната пластина; C: аденосквамозен карцином; D: муцинозен карцином; E: светаоклетъчен карцином;
 F: мукоепидермоиден карцином; G: лимфоепителиома-подобен холангиокарцином, включена in situ хибридизация за EBV RNA; H: саркоматоиден карцином. Източник: Chung T, Park YN. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 857140¹⁸

с проминиращ лимфоплазмоцитен инфилтрат (Фиг. 3 G); асоциира се с вирус на Epstein-Barr; доказват се *pTERT*- и *TP53*-мутації; над 50% от туморите експресират PD-L1.^{1, 18, 19, 33, 34} Подтипът има по-добра прогноза в сравнение с конвенционален ХК. Обилнето от интраепителни лимфоцити, позитивност за EBER и маркери за холангиоцитна диференциация помагат за отдиференциране от обичаен ХК, лимфоцително-мезенхимна хепатоцелуларен карцином и метастатични карциноми от други органи (назофаринкс).

Саркоматоиден холангиокарцином (< 5% от иХК). Изграден е от неопластични източени и плеоморфни гигантски клетки, организирани в снопчета или солидни полета, с обилне от митотични фигури, обширни некрози и поне фокално представен аденокарцином компонент^{1, 18, 19, 35, 36} (Фиг. 3 H). В околния чернодробен паренхим често се откриват хроничен хепатит В или С, цироза, хепатолитиза; в туморните клетки рядко се доказват мутації в *pTERT* и *TP53*. За патогенезата му се предлагат две хипотези: епително-мезенхимна трансформация или бифазна диференциация на плурипотентни стволови клетки. Имунохистохимично саркоматозният компонент експресира поне фокално епителни маркери (цитокератини или ЕМА), често пъти синхронно с мезенхимни маркери (Vimentin). Диференциалната диагноза включва саркоматоиден хепатоцелуларен карцином, експресиращ маркери за хепатоцитна диференциация, както и метастатични саркоми, при които липсват участъци с морфология на аденокарцином. Диагнозата *карциносарком* е запазена за тумори с доказано хетероложна диференциация (остеосарком, хондросарком, рабдомиосарком). Саркоматоидният ХК показва агресивно клинично поведение и лоша прогноза.

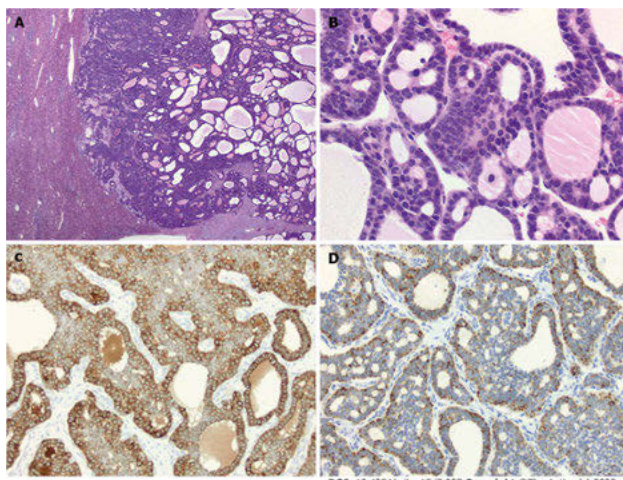
Провизорни хистологични подтипове иХК, невключени в WHO 2019

Тубулокистичен карцином на жлъчни пътища. Представлява индолентна форма на инвазивен карцином с тубулокистичен модел на растеж, оприличаван на пчелна пита, подобно

на аналогичния бързобречен карцином.^{19, 37, 38} Често се намира еозинофилно съдържимо в тубулите, както и интракистични папиларни пролиферации. Тапициращият епител е кубичен до плосък, с лекостепенен атипизъм, позитивен за CD10, CAM5.2 и Vimentin. Налага се диференциална диагноза с билиарен хамартом, аденофибром или муциозна кистична неоплазма (последната се отличава с овариална строма). Наличието на перинеурална инвазия, инфилтрация на екстрахепатални меки тъкани или интракистичен папиларен пролиферация са в полза на тубулокистичен карцином.

Холангиобластен ХК (солиден тубулокистичен карцином). Той е наскоро описан подтип при по-млади жени (средна възраст 40 години), без други чернодробни страдания.^{19, 39, 40} Туморите обичайно са големи, солитарни, с мултинодуларен строеж. Характерна генетична мутация е *NIPBL::NACCI* фузията.⁴¹ Рецидиви са описват в 60% от случаите; прогнозата остава неясна. Туморните клетки са с кръгли ядра, равномерно разпределен хроматин, еозинофилна цитоплазма, организирани в солидни, трабекуларни, микрокистични или фоликуларни структури с еозинофилно съдържимо в лумена, наподобяващи тиреоидни фоликули (Фиг. 4 A, B). Митотичната активност е ниска (~10 митотични фигури/10 полета на голямо увеличение). Може да се наблюдават и по-гребни клетки с оскъдна цитоплазма, придаващи бифазен вид на тумора. Имунохистохимично туморните клетки са позитивни за CK7 и CK19, фокално експресират Chromogranin и Synaptophysin (но не и INSM1), като най-характерна е дифузната и интензивна експресия на Inhibin alpha (Фиг. 4 C). Диференциалната диагноза включва ХЦК (позитивен за Herp-1 и Arginase-1) и невроендокринни тумори, демонстриращи дифузна експресия на невроендокринни маркери.

Ентеробластен ХК (хепатоиден карцином). Това е кстремно рядък подтип в черен дроб и екстрахепатални жлъчни пътища, за който се смята, че има по-лоша прогноза в сравнение с конвенционален ХК.^{19, 42, 43} Описана е загуба на CDKN2A и хромозома 18. Туморните клетки са предимно кубични или цилиндрични, със светла или еозинофилна цитоплазма, с тубуларен,



Фигура 4. Холангиобластен холангиокарцином (солиден тубулокистичен карцином). А, В: Н&Е; С: имунохистохимична експресия на Inhibin; D: *in situ* хибридикация, позитивност за albumin. Източник: González IA, et al. *World J Hepatol* 2023 27; 15 (7): 897-903⁴⁰

папиларен, трабекуларен или солиден модел на растеж и хепатоидна диференциация, експресиращи в различна степен Her Par-1, arginase-1, gylpican-3 и AFP. Чувствителен маркер за ентеробластна диференция е SALL4, спомагащ за отдиференциране на този вариант от ХЦК и комбиниран ХХК, въпреки фокалната позитивност за SALL4 на ХЦК.⁴⁴ Внимателно трябва да се изключи възможността за чернодробна метастаза от стомашен хепатоиден карцином.

Микропапиларен карцином. Подобно на другите органи локализации, микропапиларният вариант на аденокарцинома се отличава с агресивно клинично поведение, чести лимфни метастази и средна преживяемост от 8 месеца.^{19, 45} Изграден е от малки, плътни пакетиранни клъстери от микропапили (без фиброваскуларни оси), с артефициална ретракция на стромата около тях. Често се наблюдава обилна неутрофилна инфилтрация и лимфоваскуларна инвазия. Туморните клетки експресират galectin-3 и E-cadherin, което показва абнормност в адхезията на туморните клетки и стромата.

Ацинарноклетъчен карцином. Това са големи по размер, солидни тумори (средно 12 cm), с неясен произход и добра прогноза.^{19, 46, 47} Туморните клетки са с униформени, кръгли ядра, умерено количество грануларна, еозинофилна

до амфифилна цитоплазма, съдържаща зимогенни гранули; позитивни са за имунохистохимични маркери като trypsin, chymotrypsin, amylase, lipase, с фокална експресия на Synaptophysin и Chromogranin. Важно е да се изключи метастатичен окулен панкреасен ацинарноклетъчен карцином или карцином с произход от други органи на базата на образни изследвания и налична клинична информация.

Заклучение

Изключително богатият спектър от хистологични изяви на иХК е предизвикателство за диагностичните умения на патолозите. Адекватната хистологична диагноза остава *conditio sine qua non* при определяне на терапевтична стратегия в очакване на резултати от мулти-омикс проучвания, които да дадат шанс за прецизно и персонализирано лечение на пациенти с иХК.

Литература

1. World Health Organization. WHO classification of tumours. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/31>.
2. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (9): 557-588. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32606456; PMCID: PMC7447603.
3. Zhang YZ, Liu YC, Su T, et al. Current advances and future directions in combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2024; 12: goae031. doi: 10.1093/gastro/goae031. PMID: 38628397; PMCID: PMC11018545.
4. Wells HG. Primary carcinoma of the liver. *Am J Med Sci* (1827- 1924) 1903; 126: 403-417.
5. Chantajitr S, Wilasrusmee C, Lertsitichai P, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: clinical features and prognostic study in a Thai population. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13 (6): 537-542. doi: 10.1007/s00534-006-1117-1. Epub 2006 Nov 30. PMID: 17139428.
6. Schizas D, Mastoraki A, Routsis E, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: An update on epidemiology, classification, diagnosis and management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2020; 19 (6): 515-523. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.07.004. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32753331.

7. Koh KC, Lee H, Choi MS, et al. Clinicopathologic features and prognosis of combined hepatocellular cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2005; 189 (1): 120-125. doi: 10.1016/j.amjsurg.2004.03.018. PMID: 15701504.
8. Tickoo SK, Zee SY, Obiekwe S, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a histopathologic, immunohistochemical, and in situ hybridization study. *Am J Surg Pathol* 2002; 26 (8): 989-997. doi: 10.1097/00000478-200208000-00003. PMID: 12170085.
9. Ariizumi S, Kotera Y, Katagiri S, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma had poor outcomes after hepatectomy regardless of Allen and Lisa class or the predominance of intrahepatic cholangiocarcinoma cells within the tumor. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (5): 1628-1636. doi: 10.1245/s10434-011-2150-0. Epub 2011 Nov 24. PMID: 22113592.
10. Rosenberg N, Van Haele M, Lanton T, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma derives from liver progenitor cells and depends on senescence and IL-6 trans-signaling. *J Hepatol* 2022; 77 (6): 1631-1641. doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.029. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35988690.
11. Li L, Qian M, Chen IH, et al. Acquisition of cholangiocarcinoma traits during advanced hepatocellular carcinoma development in mice. *Am J Pathol* 2018; 188 (3): 656-671. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.11.013. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29248454; PMCID: PMC5840495.
12. Zen C, Zen Y, Mitry RR, et al. Mixed phenotype hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization and liver transplantation. *Liver Transpl* 2011; 17 (8): 943-954. doi: 10.1002/lt.22314. PMID: 21491582.
13. Eschrich J, Kobus Z, Geisel D, et al. The diagnostic approach towards combined hepatocellular-cholangiocarcinoma-state of the art and future perspectives. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (1): 301. doi: 10.3390/cancers15010301. PMID: 36612297; PMCID: PMC9818385.
14. Joseph NM, Tsokos CG, Umetsu SE, et al. Genomic profiling of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma reveals similar genetics to hepatocellular carcinoma. *J Pathol* 2019; 248 (2): 164-178. doi: 10.1002/path.5243. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30690729.
15. Li R, Yang D, Tang CL, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: Clinical characteristics, imaging features of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography. *BMC Cancer* 2016; 16: 158. doi: 10.1186/s12885-016-2156-x. PMID: 26917546; PMCID: PMC4768404.
16. Akiba J, Nakashima O, Hattori S, et al. Clinicopathologic analysis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma according to the latest WHO classification. *Am J Surg Pathol* 2013; 37 (4): 496-505. doi: 10.1097/PAS.0b013e31827332b0. PMID: 23388123.
17. Calderaro J, Di Tommaso L, Maillé P, et al. Nestin as a diagnostic and prognostic marker for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2022; 77 (6): 1586-1597. doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.019. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35987274.
18. Chung T, Park YN. Up-to-Date Pathologic Classification and Molecular Characteristics of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 857140. doi: 10.3389/fmed.2022.857140. PMID: 35433771; PMCID: PMC9008308.
19. Choi JH, Thung SN. Recent advances in pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2024; 16 (8): 1537. doi: 10.3390/cancers16081537. PMID: 38672619; PMCID: PMC11048541.
20. Steiner PE, Higginson J. Cholangiolocellular carcinoma of the liver. *Cancer* 1959; 12 (4): 753-759. doi: 10.1002/1097-0142(195907/08)12:4<753::aid-cncr2820120420>3.0.co;2-1. PMID: 13663020.
21. Nakanuma Y, Sato Y, Ikeda H, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma with predominant “ductal plate malformation” pattern: A new subtype. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1629-1635. doi.org/10.1097/pas.0b013e31826e0249. PMID: 23073321.
22. Chung T, Rhee H, Shim HS, et al. Genetic, clinicopathological, and radiological features of intrahepatic cholangiocarcinoma with ductal plate malformation pattern. *Gut Liver* 2022; 16 (4): 613-624. doi: 10.5009/gnl210174. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34810298; PMCID: PMC9289835.
23. Yeh CN, Jan YY, Chen MF. Adenosquamous carcinoma of the liver: clinicopathologic features in 12 patients and review of the literature. *Int Surg* 2002; 87 (2): 125-129. PMID: 12222915.
24. Maeda T, Takenaka K, Taguchi K, et al. Adenosquamous carcinoma of the liver: Clinicopathologic characteristics and cytokeratin profile. *Cancer* 1997; 80: 364-371. doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970801)80:3<364::AID-CNCR3>3.0.CO;2-S
25. Sun Y, Jin G. Primary squamous cell carcinoma of the liver: A case report. *J Int Med Res* 2021; 49 (6): 3000605211021275. doi: 10.1177/03000605211021275. PMID: 34139871; PMCID: PMC8216356.
26. Chow LT, Ahuja AT, Kwong KH, et al. Mucinous cholangiocarcinoma: an unusual complication of hepatolithiasis and recurrent pyogenic cholangitis. *Histopathology* 1997; 30 (5): 491-494. doi: 10.1046/j.1365-2559.1997.00542.x. PMID: 9181374.
27. Younes R, Ponzo P, Marzano A. Microangiopathic hemolytic anemia caused by a signet-ring cell carcinoma of the intrahepatic bile duct. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2017; 63 (4): 431-434. doi: 10.23736/S1121-421X.17.02323-6. PMID: 28927252.

28. Logani S, Adsay V. Clear cell cholangiocarcinoma of the liver is a morphologically distinctive entity. *Hum Pathol* 1998; 29 (12): 1548-1549. doi: 10.1016/s0046-8177(98)90031-4. PMID: 9865848.
29. Haas S, Gütgemann I, Wolff M, Fischer HP. Intrahepatic clear cell cholangiocarcinoma: immunohistochemical aspects in a very rare type of cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31 (6): 902-906. doi: 10.1097/PAS.0b013e31802c0c8a. PMID: 17527078.
30. Albores-Saavedra J, Hoang MP, Murakata LA, et al. Atypical bile duct adenoma, clear cell type: A previously undescribed tumor of the liver. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (7): 956-960. doi: 10.1097/00000478-200107000-00016. PMID: 11420469.
31. Choi D, Kim H, Lee KS, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the liver diagnosed as a liver abscess: Report of a case. *Surg Today* 2004; 34 (11): 968-972. doi: 10.1007/s00595-004-2820-7. PMID: 15526136.
32. Guo XQ, Li B, Li Y, et al. Unusual mucoepidermoid carcinoma of the liver misdiagnosed as squamous cell carcinoma by intraoperative histological examination. *Diagn Pathol* 2014; 9: 24. doi: 10.1186/1746-1596-9-24. PMID: 24475740; PMCID: PMC3906751.
33. Chan AW, Tong JH, Sung MY, et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma: A rare variant of intrahepatic cholangiocarcinoma with favourable outcome. *Histopathology* 2014; 65 (5): 674-683. doi: 10.1111/his.12455. Epub 2014 Sep 2. PMID: 24804938.
34. Tsai JH, Liao JY, Lee CH, Jeng YM. Lymphoepithelioma-like Intrahepatic cholangiocarcinoma is a distinct entity with frequent pTERT/TP53 mutations and comprises 2 subgroups based on Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol* 2021; 45 (10): 1409-1418. doi: 10.1097/PAS.0000000000001716. PMID: 33859071.
35. Kim DK, Kim BR, Jeong JS, Baek YH. Analysis of intrahepatic sarcomatoid cholangiocarcinoma: Experience from 11 cases within 17 years. *World J Gastroenterol* 2019; 25 (5): 608-621. doi: 10.3748/wjg.v25.i5.608. PMID: 30774275; PMCID: PMC6371010.
36. Yoshuanti N, Jeng YM, Liao JY, et al. Hepatic sarcomatoid carcinoma is an aggressive hepatic neoplasm sharing common molecular features with its conventional carcinomatous counterparts. *Mod Pathol* 2023; 36 (1): 100042. doi: 10.1016/j.modpat.2022.100042. PMID: 36788061.
37. Takeuchi M, Sakamoto Y, Noguchi H, et al. Tubulocystic carcinoma of the bile duct. *Case Reports Hepatol* 2018; 2018: 2304610. doi: 10.1155/2018/2304610. PMID: 29805823; PMCID: PMC5899877.
38. Jang KT, Saka B, Zen Y, et al. Tubulocystic carcinoma of bile ducts: A hitherto unrecognized and diagnostically challenging entity often mistaken as a benign lesion; clinicopathologic analysis of 6 cases. *Mod Pathol* 2013; 26: 404A.
39. Braxton DR, Saxe D, Damjanov N, et al. Molecular and cytogenomic profiling of hepatic adenocarcinoma expressing inhibin A, a mimicker of neuroendocrine tumors: Proposal to reclassify as “cholangioblastic variant of intrahepatic cholangiocarcinoma”. *Hum Pathol* 2017; 62: 232-241. doi.org/10.1016/j.humpath.2017.02.001 PMID: 28232156.
40. González IA, Luo W, Zhang X. Solid-tubulocystic carcinoma: A new variant of intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Hepatol* 2023; 15 (7): 897-903. doi: 10.4254/wjh.v15.i7.897. PMID: 37547028; PMCID: PMC10401414.
41. Argani P, Palsgrove DN, Anders RA, et al. A novel NIPBL-NACC1 gene fusion is characteristic of the cholangioblastic variant of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2021; 45 (11): 1550-1560. doi: 10.1097/PAS.0000000000001729. PMID: 33999553; PMCID: PMC8516671.
42. Nguyen Canh H, Takahashi K, Yamamura M, et al. Diversity in cell differentiation, histology, phenotype and vasculature of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinomas. *Histopathology* 2021; 79 (5): 731-750. doi: 10.1111/his.14417. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34018212.
43. Okura K, Esaki M, Nara S, et al. Hepatoid carcinoma and related entities of the extrahepatic bile duct: A clinicopathological study of four cases. *Pathol Int* 2022; 72 (6): 332-342. doi: 10.1111/pin.13226. Epub 2022 Apr 26. PMID: 35472251.
44. Ushiku T, Shinozaki A, Shibahara J, et al. SALL4 represents fetal gut differentiation of gastric cancer, and is diagnostically useful in distinguishing hepatoid gastric carcinoma from hepatocellular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34 (4): 533-540. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181d1dcdd. PMID: 20182341.
45. Khayyata S, Basturk O, Adsay NV. Invasive micropapillary carcinomas of the ampullo-pancreatobiliary region and their association with tumor-infiltrating neutrophils. *Mod Pathol* 2005; 18 (11): 1504-1511. doi: 10.1038/modpathol.3800460. PMID: 16007065.
46. Agaimy A, Kaiser A, Becker K, et al. Pancreatic-type acinar cell carcinoma of the liver: A clinicopathologic study of four patients. *Mod Pathol* 2011; 24 (12): 1620-1626. doi: 10.1038/modpathol.2011.127. Epub 2011 Aug 12. PMID: 21841771.
47. Jordan EJ, Basturk O, Shia J, et al. Case report: Primary acinar cell carcinoma of the liver treated with multimodality therapy. *J Gastrointest Oncol* 2017; 8 (5): E65-E72. doi: 10.21037/jgo.2017.06.21. PMID: 29184698; PMCID: PMC5674258.

////////////////////////////////////
**МОЛЕКУЛЯРНО-ПАТОЛОГИЧНИ И КЛИНИЧНИ ПАРАЛЕЛИ
МЕЖДУ ИНТРАХЕПАТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ
ОТ МАЛКИ И ГОЛЕМИ КАНАЛИ**
////////////////////////////////////

доц. д-р Иван Иванов, дм
проф. д-р Савелина Поповска, дмн

Катедра Патологоанатомия, Медицински университет – Плевен

МОЛЕКУЛЯРНО-ПАТОЛОГИЧНИ И КЛИНИЧНИ ПАРАЛЕЛИ МЕЖДУ ИНТРАХЕПАТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ ОТ МАЛКИ И ГОЛЕМИ КАНАЛИ

доц. д-р Иван Иванов, дм
проф. д-р Савелина Поповска, дмн

Катедра Патологоанатомия, Медицински университет – Плевен

ОБЗОР

Холангиокарциномите (ХК) са хетерогенна група от относително редки тумори, които могат да бъдат погразделени на групи според техните клинични и биологични характеристики. Цел на настоящия обзор е да се представят основните характеристики и молекулярно-патологични и клинични паралели между интрахепатален холангиокарцином (иХК) от малки и големи канали. Извършен е обзор на литературата по темата. Разгледани са паралелно епидемиологичните, клиничните, макроскопските и хистологични характеристики, прекурсорни лезии на иХК от малки и големи канали, както и някои основни техни генетични характеристики. Споменати са някои потенциални терапевтични таргети, свързани с конкретни генетични отклонения в туморите. В заключение от представените литературни данни може да се обобщи, че иХК са хетерогенна група от тумори с различна етиология, патогенеza, рискови фактори, молекулярни и генетични характеристики, свързани с различни възможности за терапевтичен подход.

Увод

Въпреки че е смятан за рядко срещано заболяване, холангиокарциномът (ХК) е вторият по честота първичен малигнен тумор, засягащ черния дроб. Холангиокарциномите са хетерогенна група от тумори, които могат да бъдат погразделени в три анатомични подгрупи (интрахепатални, перихилусни и дистални), като всяка от тях е свързани с различни рискови фактори, епидемиология, клинични прояви, имунопрофил и молекулярни характеристики.¹⁻⁴ По дефиниция интрахепаталния холангиокарцином (иХК) е малигнена епителна интрахепатална

неоплазма с билиарна диференциация.³ По отношение на класификацията на заболяването липсва единна общоприета система.^{1,3,5}

Цел на настоящия обзор е да се представят основните характеристики и молекулярно-патологични и клинични паралели между интрахепатален холангиокарцином от малки и големи канали.

Дефиниции

Съгласно класификация, базирана на морфологичните характеристики („жлезни характеристики“), иХК от малки и от големи канали представляват два хистологични варианта на

един карцином.^{1,3} Останалите варианти включват: холангиолоцелуларен и интрахепатален ХК с т.нар. ductal plate malformation pattern, както и някои други варианти.^{1,3} Те също са подробно разгледани и представени в Ръководството на СОНМ-МОРЕ *Поведение при холангиокарцином*.⁶

Редица съвременни ръководства и статии разглеждат паралелно иХК от малките канали и иХК от големи канали, като представят и сравняват техните основни характеристики.^{1,4,7-9} В настоящото изложение ще бъдат представени основни характеристики на двата варианта на иХК, като ще бъде акцентирано на основните различия между тях.

Честота и разпространение

Като цяло, съгласно литературните данни, групата на иХК съставлява около 1/10 до 1/5 от всички карциноми на жлъчни пътища.^{4,10,11} Известно е, че иХК от малки канали е много рядък тумор, съставляващ < 1% от първичните малигнени тумори на черния дроб. Това, на свой ред, подсказва, че основният дял от иХК се пада на останалите варианти, включително ХК от големи канали.⁴ Трябва да се отбележи, че съществуват известни неточности при документирането и статистическия анализ на честотата на тези тумори. За практиката е важно морфологично отличимите тумори с различна етиология, биологични характеристики и прогноза, изискващи различно клинично поведение, да се документират по съответен начин.¹¹ Обичайно се срещат най-често между пета и седма декада.^{3,4} Заболяването се регистрира и при двата пола, като малко по-често са засегнати мъже.¹¹

Честотата на ХК показва значителни вариации в отделните региони на света. Най-висока е в югоизточна Азия, като достига над 70 случая на 100 000 и е значително по-ниска в Европа и САЩ, където не надминава 2 случая на 100 000.³ Поради висок леталитет и неблагоприятна прогноза смъртността кореспондира с величината на заболяемост.⁴

Произход и рискови фактори

Счита се, че иХК от малки канали води началото си от интрахепатални малки жлъчни

каналчета, в това число жлъчни каналикули, дуктули и интерлобуларни жлъчни канали, както и т.нар. Hering's duct. Не е изключено възникването на тумори и от хепатални прогениторни клетки и хепатоцити чрез трансдиференциация.⁴

Установени са редица чернодробни заболявания с хроничен характер, които имат етиологична връзка с иХК от малки канали. Сред тези заболявания по-често в литературата се споменават чернодробна цироза, хроничен вирусен хепатит В и С и стеатохепатит.^{1,4} Освен изброените нокси, повишен риск носят също и употреба на алкохол и тютюнопушене, хемохроматоза, диабет, метаболитен синдром, експозиция на азбест и някои вещества, като дихлорометан.³

Според съвременните възгледи иХК от големи канали води началото си от големите интрахепатални жлъчни канали (канални от порядък второ разделяне). Допуска се също и възможността туморите от този тип да възникват от перибиларни жлези.⁴ Етиологично са свързани най-често със заболявания като първичен склерозиращ холангит и хепатолитиаза. В някои географски региони съществена роля имат паразитози (чернодробен метил).^{1,4}

При иХК от малки канали не е установена прекурсорна лезия, която да е значимо свързана с последващо развитие на инвазивен тумор. При малък брой случаи е установена връзка с билиарен аденофибром.³ Същевременно при иХК от големи канали е известно, че лезии, като интрадукталната папиларна неоплазма на жлъчни пътища, интрадуктална тубулопапиларна неоплазма и билиарната интраепителна неоплазия, са свързани с повишен риск от развитие на инвазивен карцином.^{1,4}

Клинични прояви

За пациентите с иХК като цяло е характерно асимптоматично протичане в началото на заболяването, като към клиничните прояви се отнасят коремни болки, кахексия, нощно изпотяване, отпадналост. При пациенти със съпътстващо чернодробно заболяване често първите прояви са на туморен процес, ангажиращ чернодробния паренхим.¹²⁻¹⁴ Най-често пациентите се диагностицират в напреднал стадий на

заболяването.¹³ Според данни от *Patkar S, et al.* абдоминалната болка е най-чест симптом при иХК.¹⁵

Отделното разглеждане на симптоматиката при иХК от малки и големи канали е до голяма степен условно. При карциноми от малки канали симптомите се появяват, когато туморът достигне значителен размер, и включват обща отпадналост, гадене, болка в десен горен квадрант на корема, изпотяване, загуба на тегло. При карциноми от големи канали водещи са прояви на жълтеница и холангит.^{4, 16}

Локализация и макрокопски характеристики

Като цяло, групата на иХК може да бъдат разделена на следните макрокопски субтипове: образуващи туморна маса, перидуктално-инфилтративни, интрадуктални и неопределен тип. С най-агресивен клиничен ход са пациенти с перидуктално-инфилтративни тумори и формиране на туморна маса.¹²

Двата морфологични варианта показват отчетливи различия в тяхната локализация и макрокопски вид.^{4, 16} За иХК от малки канали е характерно, че е с периферно разположение спрямо хилуса, като традиционно формира сивобелезникава туморна маса.^{1, 3, 4} За иХК от големи канали е характерен растеж близък до чернодробния хилус, перидуктално разпространение с нодуларна и склеротична характеристика (често смесен модел), което притиска и облитерира засегнатите големи жлъчни канали. Туморът може да предизвика и образуването на нодуларна маса.^{1, 4, 16}

Хистологична находка

Хистологично иХК от малки канали е аденокарцином, растящ под форма на малки тубули, ацинарни структури или трабекули, формирани експанзивни и рядко инфилтративни нодули сред чернодробния паренхим. Туморните клетки са кубични или цилиндрични, като за тях не е характерно слузообразуване или ако е налично, то е оскъдно. В някои случаи се наблюдава скарификация в центъра на туморните нодули.^{1, 4, 17}

Лимфносъдова и периневрална инвазия са относително рядко срещани.¹

Интрахепаталните холангиокарциноми от големи канали хистологично приличат в известна степен на перихилусния (пХК) и екстрахепаталния ХК. Те са тумори, растящи със засягане по протежение на жлъчните канали, изявяващи се като микропапиларни и плоски атипични клетъчни разраствания, както и с инвазия на карциномни клетки с инфилтративен растеж и предимно тубуларен строеж, изградени от атипичен цилиндричен епител. Често туморът е с белези на слузопродукция. Туморната строма е отчетливо дезмопластична, ангажираща и деформираща околните структури (в това число портална съединителна тъкан, съседни жлъчни пътища и чернодробен паренхим). Перихилусните жлези могат също да са засегнати. Туморът може да показва пропация по хода на жлъчните пътища.^{1, 4, 16, 17} Лимфносъдова и периневрална инвазия са често срещани.^{1, 4}

Макар да се създава впечатлението, че двата хистологични варианта на тумора са относително лесно отличими, практиката показва, че иХК от малки жлъчни канали може вторично да засегне голям жлъчен канал, като по този начин се появява като карцином от голям жлъчен канал, а големият жлъчен канал често показва маса около тумор от голям жлъчен канал в контекста на туморна прогресия.¹⁷ Размерът на туморите и морфологията на туморните клетки, както и степента на слузопродукция, понякога могат да не са достатъчни за еднозначна интерпретация на морфологичния вариант на тумора. Казаното демонстрира нужда от по-чувствителен метод за разграничаване на двата основни варианта на иХК.

Имунохистохимичен профил

Като цяло, карциномите на жлъчни пътища експресират редица общи за тази група тумори маркери като *cytokeratin 7*, *cytokeratin 19* и *EMA (MUC1)*. С важно практическо значение са панелите от маркери, въз основа на които могат да се разграничат карциноми от малки канали от карциноми от големите канали.^{3, 4, 16} Карциномите от малки жлъчни канали са сходни

с наличния в някои случаи аденокарциномен компонент на смесени хепато-холангиоцелуларни карциноми. Те обичайно са позитивни за CD56 (NCAM), N-cadherin, C-reactive protein. За тях е характерна загуба на BAP1.^{1, 3, 4, 16} Карциномите с произход от големи канали (сходни с периферен ХК), демонстрират имунопозитивност за S100P, MUC5AC, MUC6, AGR2, TFF1 и MMP7. За тях е характерна загуба на SMAD4.^{1, 3, 4, 16} Разграничаването между двата най-чести типа е важно с оглед по-неблагоприятната прогноза при карциноми от големи канали.^{16, 17} Не бива да се забравя, че освен първично огнище, туморната маса в черния дроб може да представлява и метастатичен процес, което трябва да се потвърди с имунопозитивност за маркери, нехарактерни за билиарния тракт.³

Молекулярни алтерации – генетика и епигенетика при холангиокарцином

В контекста изразените различия в канцерогенезата при ХК се наблюдават различни генетични мутации при различните анатомични локализации. Например *PRKCA-PRKCB*-фузии са по-често срещани при перихилусен и дистален ХК, докато *FGFR2*-фузии са характерни предимно за иХК.¹⁹ Интрахепаталните холангиокарциноми демонстрират някои общи за групата мутации, като *KRAS*, *SMAD4*, *ARID1a* и *GNAS*, но същевременно са известни редица различия в мутационния статус между карцином с произход от малки и големи канали.⁴

Според данни от литературен обзор ХК може да се стратифицира според механизмите на нарушения на транскрипторно ниво, засягайки редица сигнални пътища като: антиапонотични, ангиогенеза, предаване на растежни сигнали и контрол на процеса на транскрипция.⁸ По отношение на геномните алтерации ХК спада към групата на карциноми с умерено количество мутационно натоварване, като средното съдържание при иХК е 39 несинонимни мутации, а при екстрахепатален ХК е средно 35 несинонимни мутации за тумор.⁸ Известно е, че при ХК се установяват ДНК-увреди, водещи до геномна нестабилност и дължащи се на мутации в гени

TP53, *CDKN2A*, *CCND1*, *ATM*, *ROBO2*, *BRCA1/2*, *MYC*-амплификации, епигенетична дисрегулация, включваща метаболитно репрограмiranje и засягане на метаболизма на NADPH (*IDH1* и *IDH2*), *BAP1*, *SWI-SNF*-комплекса (*PBRM1*, *ARID1A*, *ARID1B*, *ARID2*, *SMARCA2*, *SMARCA4* и *SMARCA1*), модифициране на хистони с (ge) метилиране (*MLL2*, *MML3*, *KMT2C*, *KDM4A*, *KDM5D*, *KDM6A* и *KDM6B*), дисрегулация на сигнални пътища с участие на кинази (*KRAS*, *ERBB1-3*, *BRAF*, *PIK3CA*, *PTEN*, *STK11*, *SMAD4* и *FGFR1-3*), имунна дисрегулация (*JAK-STAT3* сигнален път), *FGFR2*- и *PRKCA-PRKCB*-фузии, алтерация в *WNT-CTNNB1*-сигнални пътища (*APC*), *Hippo* (*NF2*, *SAVI*-делеции, *METLL13*-амплификации) и нарушение в сигнализацията на Notch.⁸ Преобладаваща част от геномните алтерации при ХК са свързани с епигенетични процеси.^{8, 20, 21}

Според обобщени данни от литературата най-голямо клинично значение за терапията на ХК има откриването на мутациите в *IDH*-гените (*IDH1R132* и *IDH2R172*), които водят до натрупване на онкометаболизма 2-hydroxyglutarate (2-HG). Друг важен момент с терапевтично значение за иХК е откриване на фузии между ген *FGFR2* и различни партньори като *BICC1*, *PPLN1*, *TACC3* и *MGEA5*.⁸

При ХК са известни и описани таргетируеми мутации.²² Чести молекулярни алтерации при иХК от малки жлъчни пътища са мутации в гените *KRAS*, *TP53*, *IDH1/2*, *ARID1A*, *BAP1*, *BRAF*, *EGFR*, както и в други сигнални пътища като *PIK3CA* и *MET*.^{1, 3, 4, 8, 16, 23} Мутациите в гените *IDH1/2* и *BRAF*, както и фузиите в *FGFR2*, се намират предимно в иХК, произлизащ от малки канали.^{1, 8} Алтерациите в *IDH1* са мутации, водещи до замяна на аминокиселини в активен участък на ензима и се срещат при ниско диференциран иХК, произлизащи от малки канали. Най-чести мутации са *R132C* (в 70%), а по-редки са *R132L* (15%) или *R132G* (12%), което ги различава от мутациите в този ген при глиоми и остра миелодна левкемия *IDH1 mutant*.⁹

Според резултати от фаза III рандомизираното клинично проучване ClarIDHy за полза от *ivosidenib* (IVO) срещу плацебо при пациенти с предварително лекуван ХК с налична мутация

в isocitrate dehydrogenase 1 (*IDH1*) налице е клинична полза от таргетна терапия.²⁴

Други таргетируеми мутации са в *FGFR2*-гена, срещат се предимно при по-млади пациенти и клиничният ход се характеризира с по-добра прогноза. По правило *FGFR2*-аберациите могат да бъдат hotspot мутации-делеции (без промяна на рамката на четене) и фузии в интрон 17 или екзон 18, включващи ген *BICC1* в малко над една четвърт от случаите. Установени са и пренареждания и аберации в интронните региони при около една трета от пациентите.⁹ Пренарежданията в *FGFR2*-гена водят до постоянна активация в тирозин-киназния домейн като следствие на димеризация.⁹ В серия от 178 пациенти са описани и делеции на гена без промяна в рамката на четене (in-frame делеции) при 2.8% от случаите, които могат да бъдат таргетируеми с *FGFR*-инхибитори. Затова при случаи, когато е избран аналитичен метод за търсене на пренареждания в *FGFR2*-гена с флуоресцентна in situ хибридизация (FISH), се препоръчва да се търсят и аберации със секвениране от следваща генерация (NGS), включващо анализ и на интрони.⁹ Към момента *FGFR2*-фузиите са сред обещаващите таргети в съвременната онкология.²⁵

Други таргетируеми мутации включват фузии в *NTRK*-киназа (*NTRK 1-3*-гени) с различни партньори и дефицит в системата на поправка на ДНК-несъответствия (MMR).⁹ При фузии в *NTRK*-киназта (*NTRK 1-3*) с различни партньори се проявява свръхекспресия на химерен белтък, който активира сигналният път без участие на лиганд. Въпреки че фузиите в *NTRK*-киназта са редки (< 1%), при метастатична болест се препоръчва пациентите да се изследват директно с NGS за търсене на таргетируеми *NTRK*-фузии.⁹ Дефицит в системата на поправка на ДНК-несъответствия (MMR) се намира в 6% от пациентите с иХК. При тях туморите най-често са със солидна, муцинозна или „пръстен с камък“ морфология.⁹ Про литературни данни статусът за микросателитна нестабилност (MSI) при ХК не корелира с преживяемостта на пациентите, но е предиктивен фактор за отговор към имунни чекпойнт-инхибитори. Важно е да се уточни, че при тези тумори, имуноекспресията на PD-L1 се намира предимно в макрофаги, а

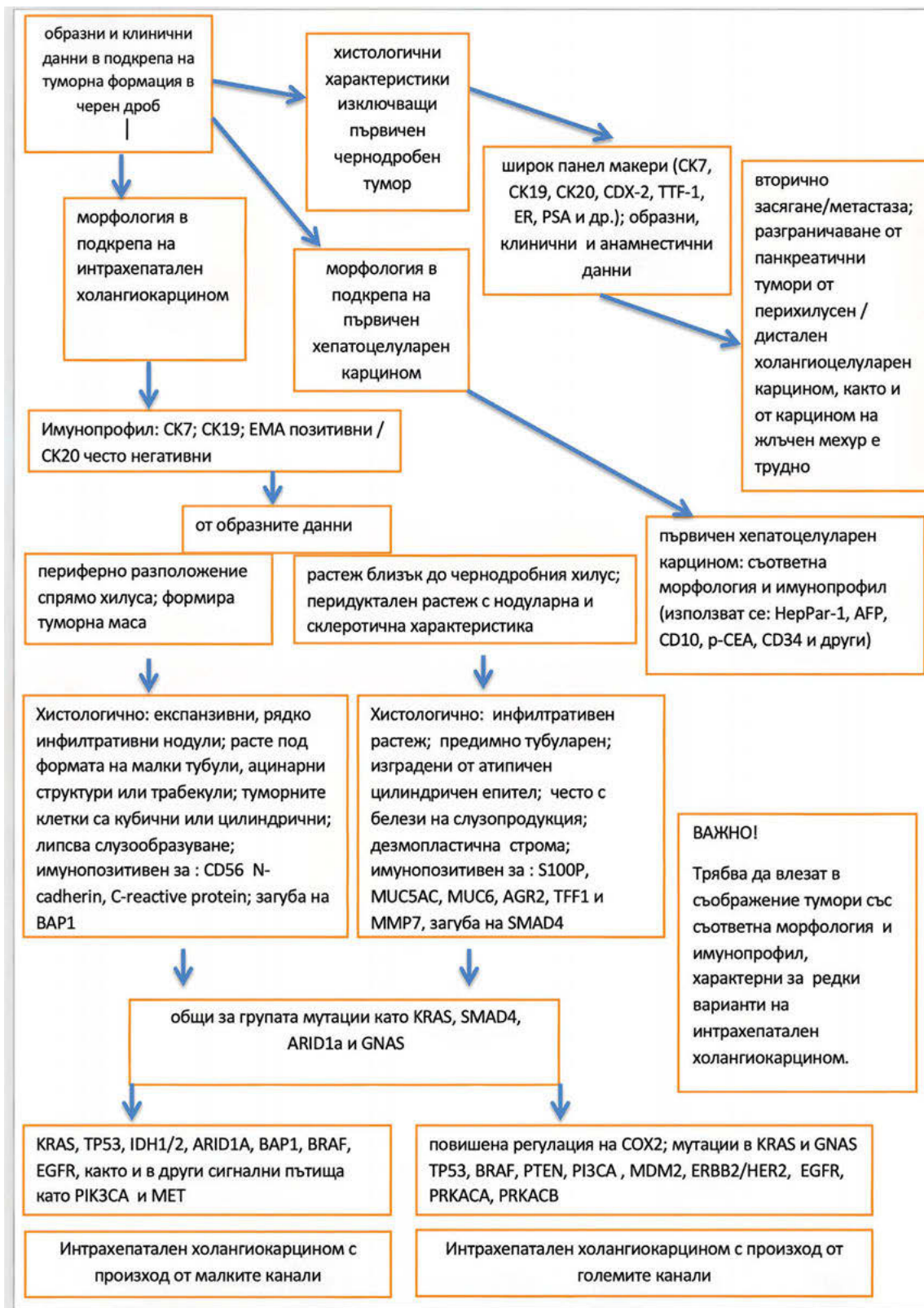
не в туморни клетки и не е надежден предиктивен биомаркер за селекция на пациенти, подходящи за имунотерапия.^{9, 27}

От друга страна, иХК от големи канали показва редица други мутации – в *KRAS* и *GNAS*, повишена регулация на *COX2*¹, както и мутации в *TP53*, *BRAF*, *PTEN*, *PI3CA*, *MDM2*, *ERBB2/HER2*, *EGFR*, *PRKACA*, *PRKACB*.^{4, 8, 9} Налице са редица различия от ХК от малки канали, като някои характеристики са близки до пХК.²⁸ В редки случаи (малко над 1%), предимно при дистален ХК, се намира и свръхекспресия за *HER2*, определен с имунохистохимичен метода и потвърден с in situ хибридизация по протокол като за стомашен карцином.^{9, 29}

Макар и ясно очертано на теория, разграничаването между иХК от големи и малки канали както помежду им, така и от тумори със сходна морфология и имунопрофил, засягащи първично или вторично черния дроб, е трудна задача, а в определени случаи дори невъзможна. Схематично основните критерии и стъпки в това разграничаването е представено на *Фиг. 1*. Детайлното разграничаване създава предпоставки за избор на таргетна терапия. Не бива да се забравя възможността да се касае за метастатичен процес от тумор със сходни характеристики. Хистологичният отговор следва да бъде по възможност базиран на широк набор от диагностични тестове и да се интерпретира в контекста на всички налични образни, лабораторни, клинични и анамнестични данни при съответния пациент.

Заклучение

Засега това, което обединява иХК е неговата анатомична локализация и до известна степен – неговата затруднена ранна диагностика и неблагоприятна прогноза. Като цяло, иХК е хетерогенна група от тумори с различна етиология, патогенеза, рискови фактори, молекулярни и генетични характеристики. Тези различия са свързани с различни възможности за терапевтичен подход. Прецизната диагностика и възможностите за таргетна терапия могат да подобрят прогнозата при тези тумори.



Фигура 1. Основни критерии и стъпки за разграничаване между iХК от големи и малки канали както помежду им, така и от тумори със сходна морфология и имунопрофил, засягащи първично или вторично черния дроб^{1, 3, 4, 8, 9, 16, 17, 23, 30-32}

Литература

- Vij M, Puri Y, Rammohan A, et al. Pathological, molecular, and clinical characteristics of cholangiocarcinoma: A comprehensive review. *World J Gastrointest Oncol* 2022; 14 (3): 607-627. doi: 10.4251/wjgo.v14.i3.607.
- Tariq NU, McNamara MG, Valle JW. Biliary tract cancers: Current knowledge, clinical candidates and future challenges. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 2623-2642. doi: 10.2147/CMAR.S157092.
- Nakanuma Y, Klimstra DS, Komuta M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma. In WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours, 5th ed.; The WHO Classification of Tumours Editorial Board, Ed.; IARC Press: Lyon, France, 2019; pp. 254-258. ISBN 978-92-832-4499-8.
- Guedj N. Pathology of cholangiocarcinomas. *Curr Oncol* 2022; 30 (1): 370-380. doi: 10.3390/currenconcol30010030.
- Miyazaki M, Ohtsuka M, Miyakawa S et al. Classification of biliary tract cancers established by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery: 3(rd) English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22 (3): 181-196. <https://doi.org/10.1002/jhbp.211>.
- Иванова, Весела. Патологична класификация на холангиокарцином. В: Победение при холангиокарцином. СОИМ-МОРЕ 2024. Арт Трейърс ООД, Варна, 2024.
- Krenzien F, Nevermann N, Krombholz A, et al. Treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma – A multidisciplinary approach. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (2): 362. doi: 10.3390/cancers14020362.
- Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: The next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (9): 557-588. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z.
- Pedica F, Grassini G. Pathology and molecular pathology of cholangiocarcinoma. *Hepatoma Res* 2021; 7: 71. <https://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2021.89>.
- Zhang H, Yang T, Wu M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management. *Cancer Letters* 2016; 379 (2): 198-205. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.09.008>.
- Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver Int* 2019; 39 (Suppl. 1): 19-31. doi: 10.1111/liv.14095.
- Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (1): 13-e4. doi:10.1016/j.cgh.2012.09.009.
- Pyas SI, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15 (2): 95-111. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
- Cardinale V, Bragazzi MC, Carpino G, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: review and update. *Hepatoma Res* 2018; 4: 20. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-5079.2018.46>.
- Patkar S, Gupta V, Khobragade K, et al. The reality of cholangiocarcinoma in India– real world data from a tertiary referral centre. *HPB* 2022; 24 (9): 1511-1518. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.03.007>.
- Choi JH, Thung SN. Recent advances in pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancers* 2024; 16: 1537. <https://doi.org/10.3390/cancers16081537>.
- Nakanuma Y, Kakuda Y. Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2015; 29 (2): 277-293. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.02.006>.
- Fowler M, Ward JD, Hertel JD, et al. Small duct type intrahepatic cholangiocarcinoma with extensive intra-ductal extension mimics an intra-ductal tubulopapillary neoplasm. *Human Pathology Reports* 2023; 31: 300687. <https://doi.org/10.1016/j.hpr.2022.300687>.
- Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, et al. Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 65. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00300-2>.
- Elvevi A, Laffusa A, Gallo C, et al. Any role for microbiota in cholangiocarcinoma? A comprehensive review. *Cells* 2023; 12 (3): 370. doi: 10.3390/cells12030370.
- O'Rourke CJ, Munoz-Garrido P, Aguayo EL, et al. Epigenome dysregulation in cholangiocarcinoma. *Biochim Biophys Acta-Mol Basis Dis* 2018; 1864: 1423-1434. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.06.014.
- Israel MA, Danziger N, McGregor KA, et al. Comparative genomic analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma: Biopsy type, ancestry, and testing patterns. *The Oncologist* 2021; 26 (9): 787-796. <https://doi.org/10.1002/onco.13844>.
- Sarcognato S, Sacchi D, Fassan M, et al. Cholangiocarcinoma. *Pathologica* 2021; 113: 158-169. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-252>.
- Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21 (6): 796-807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1.
- Vogel A, Segatto O, Stenzinger A, et al. FGFR2 Inhibition in cholangiocarcinoma. *Annu Rev Med* 2023; 74: 293-306. doi: 10.1146/annurev-med-042921-024707.
- Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15 (12): 731-747. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0.

27. Kunk PR, Obeid JM, Winters K, et al. Mismatch repair deficiency in cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 269-269. doi:10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.269.
28. Akita M, Sofue K, Fujikura K, et al. Histological and molecular characterization of intrahepatic bile duct cancers suggests an expanded definition of perihilar cholangiocarcinoma. *HPB* 2019; 21 (2): 226-234. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.07.021>.
29. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol* 2012; 25 (5): 637-650. doi: 10.1038/modpathol.2011.198.
30. Koehne de Gonzalez AK, Salomao MA, Lagana SM. Current concepts in the immunohistochemical evaluation of liver tumors. *World J Hepatol* 2015; 7 (10): 1403-11. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1403.
31. Mocan LP, Rusu I, Melincovici CS, et al. The role of immunohistochemistry in the differential diagnosis between intrahepatic cholangiocarcinoma, hepatocellular carcinoma and liver metastasis, as well as its prognostic value. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13 (9): 1542. doi: 10.3390/diagnostics13091542.
32. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: An update. *Gut* 2012; 61 (12): 1657-1669. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301748>.

ПЕРИТОНЕАЛНА ЦИТОЛОГИЯ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ – ПРОГНОСТИЧНА И ПРЕДИКТИВНА СТОЙНОСТ

д-р Феодор Огжаков
доц. д-р Светлана Бачурска, дм

Клиника по обща и клинична патология
УСБАЛ по онкология Проф. Иван Черноземски – София

ОБЗОР

Цитологично изследване на перитонеален лаваж е важен инструмент за определяне на хирургичните индикации при пациентите с холангиокарцином (ХК). Наличието на ракови клетки в перитонеалния лаваж е предиктор за последващо перитонеално разпространение на туморите, а цитологично положителният перитонеален лаваж корелира с преживяемостта на пациентите. В статията са разгледани цитологични критерии и диагностични категории при ХК, както и резултати на няколко систематични анализа по отношение на прогностична и предиктивна роля на перитонеална цитология.

Увод

Карциномите на жлъчните пътища, включително интрахепатален холангиокарцином (иХК), екстрахепатален холангиокарцином (еХК), карцином на жлъчен мехур (КЖМ) и карцином на ампуларната област, са трудно лечими заболявания с неблагоприятна прогноза.¹ Радикалната резекция без резидуален тумор може да бъде единствена възможност за потенциално лечение.^{2,3} Наличието на карциномни клетки в перитонеалния лаваж е предиктор за последващо перитонеално разпространение на туморите, а цитологично положителният перитонеален лаваж (СУ+) корелира с преживяемостта на пациентите.^{4,5} Резултатите от цитологичното изследване на перитонеален лаваж са важен инструмент за определяне на хирургичните индикации и са широко използвани при

други злокачествени заболявания. При пациенти с авансирал стомашен карцином общоприетите насоки препоръчват стадираща лапароскопия, за да се установи евентуално перитонеално разпространение, включително СУ+.⁶ Налични са данни, че промяната на цитологичния резултат от положителен към отрицателен след неoadjuвантна химиотерапия е свързана с подобряване на преживяемостта.⁴ Въпреки че СУ+ се свързва с по-лоша прогноза при панкреасен карцином^{5,7-11}, резекцията може да подобри резултатите на пациентите с СУ+¹¹. Въпреки това, само няколко проучвания с малък брой пациенти са анализирали клиничния ефект на СУ+ върху ХК^{12,13} и значението на СУ+ остава неизвестно. Основното затруднение по отношение на СУ+ при ХК е дали хирургичната резекция на тези тумори е оправдана при липса на други индикации.

Диагностични критерии

Цитологичните критерии за диагностициране на ХК са сходни, независимо от методиката за взимане на пробата (Табл. 1). Диагностиката изисква идентифицирането на множество атипични цитологични белези, като например две различни клетъчни популации, клетъчна дезорганизация, клетъчно струпване и триизмерност, повишено ядрено-цитоплазмено съотношение, ядрено оформяне, вариации в размера на ядрата в съотношение > 4:1 в клетъчните клъстери, груб хроматин, неправилно удебеляване и вдлъбнатини на ядрената мембрана и слаба клетъчна кохезия, водещи до фон с единични атипични клетки.¹⁴⁻¹⁷ Наличието на възпаление, дължащо се на първичен склерозиращ холангит или стениране на жлъчните пътища преди вземане на пробите създава значителни диагностични трудности.¹⁸ Сравнението на свързаните със стената промени с потвърдена малигнена цитология показва, че триизмерната архитектура, анизонуклеозата ($\geq 1:6$), грубият хроматин и единичните атипични клетки са характеристики, които са значимо свързани със злокачественост.¹⁹

През 2015 г. Pancreatic Society публикува класификационна система за отговор на панкреатобилиарни цитологични изследвания и предоставя полезна терминология и критерии за диагностика. Системата използва шест диагностични категории обобщени в Табл. 2.²⁰

Систематични анализи

През 2021 г. Satoshi Matsukuma, et al. публикуват мултицентрово ретроспективно проучване за оценка на ефекта на СУ+ върху ХК.²¹ Целта на проучването е да се сравнят резултати между пациенти с ХК с СУ+ и цитологично отрицателен перитонеален лаваж (СУ-), които са претърпели хирургична резекция. Клинико-патологичните данни за пациенти с ХК, на които е извършена хирургична резекция от януари 2013 г. до януари 2016 г., са събрани от 11 институции в Япония. Клиничните данни включват възраст, пол, предоперативна терапия, адювантна терапия, предоперативно ниво на серумния СА19-9, местоположение на тумора и оперативна процедура. Патологичните данни включват Т- и N-статус (съгласно 8-ма класификация на злокачествените тумори на UICC²²), хистологичен тип, статус на резекционни линии и цитологичен статус (СУ), който не е разглеждан като фактор за състоянието на остатъчния тумор (R). Проучването включва 7 пациенти с далечни метастази, включително 5 с метастази в парааортални лимфни възли, и 30 пациенти, които са преминали през микроскопска нелечебна резекция (R1), включително пациенти с положителна резекционна линия към жлъчните пътища (n = 22) и/или пациенти с карциномни клетки в ексфолиативния резекционен край (n = 11). Цитологичните изследвания са проведени след лапаротомия, като тазовото и/или субхе-

Таблица 1. Сравнителни цитологични характеристики при възпалителен процес на жлъчни пътища и холангиокарцином. Адаптирано от James H. Tabibian. A Multidisciplinary Approach 2021; ISBN 978-3-030-70935-8

Реактивна билиарна лигавица	Холангиокарцином
Смесени възпалителни клетки	Две различни популации
Изпъкнали ядра	Триизмерни клъстери Ясно изразена клетъчна дезорганизация Ясно изразено клетъчно струпване
По-ниско съотношение ядро-цитоплазма	Повишено съотношение ядро-цитоплазма
Анизонуклеоза до съотношение 1:3	Анизонуклеоза в съотношение > 4:1 в клъстери
Липса на груб хроматин	Груб хроматин Ядрено моделиране (molding)
Гладка ядрена мембрана	Неправилна ядрена мембрана
Липсват до редки единични атипични клетки	Слаба клетъчна кохезия и единични атипични клетки

ПЕРИТОНЕАЛНА ЦИТОЛОГИЯ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...

Таблица 2. Rapanicolaou Society класификационна система за отговор на панкреатобилиарни цитологични изследвания. Адаптирано от Saieg M, Pitman MB. *Diagn Cytopathol* 2020; 48 (5): 494-498. doi: 10.1002/dc.24393. *Epub* 2020 Feb 7. PMID: 32031332

Диагностични категории	Риск за малигненост	Примери	Избрани допълнителни изследвания	Поведение
I. Недиагностични	23.1 %	<ul style="list-style-type: none"> - Клетъчен артефакт, прикриващ кръвоизлив или некроза - Чисто стомашно-чревно замърсяване - Аспират от ацелуларна киста без данни за муцинозна етиология - Доброкачествен паренхим на панкреас с ясно изразена маса при визуализация 	Анализ на кистозна течност: СЕА и амилаза (без муцинозна етиология = липса на муцин, липса на повишен СЕА, липса на мутации на <i>KRAS</i> или <i>GNAS</i>)	Преоценка/повторение
II. Отрицателни	8.2%	<ul style="list-style-type: none"> - Панкреатит - Псевдокиста - Лимфоепителна киста - Спленула/акцесорна слезка - Доброкачествен паренхим на панкреас без образуване при образна диагностика 	Псевдокиста: висока амилаза + нисък СЕА	Консервативно
III. Атипични	46.8% (quapazon: 28 - 100)	<ul style="list-style-type: none"> - Дуктални клетки с неопределена атипия (реактивни срещу нискостепенна дисплазия, срещу оскъдна лезионна тъкан) - Изобилие от интрацитоплазмен муцин в епитела 	Анализ на кистозна течност: СЕА и амилаза	Консервативно, повторно или хирургия
IV. Неопластични: доброкачествени	20.2%	<ul style="list-style-type: none"> - Серозен кистадеом (СКА) - Лимфангиом - Кистозен тератом - Шванома 	СКА: ниска амилаза + ниска СЕА, мутация на <i>VHL</i> , положително оцветяване на инхибин	Консервативно
IV. Неопластични: други	37.5%	<ul style="list-style-type: none"> - ГИСТ - Извънбъбречен параангиом - Солитарен фиброзирач тумор на панкреаса <i>Премалигнени</i> - Интрадуктална папиларна муцинозна неоплазма (IPMN) с дисплазия - Интрадуктална папиларна неоплазма на жлъчни пътища (IPNB) - Муцинозна кистична неоплазма (MCN) с дисплазия <i>С ниска степен на малигненост</i> - Панкреасен невроендокринен тумор (PanNET) - Сolidна псевдопапиларна неоплазма (SPN) 	<p>Солитарен фиброзирач тумор: <i>STAT6</i>-мутация</p> <p>Интрадуктална папиларна муцинозна неоплазма: мутации на <i>KRAS</i>, <i>RNF43</i>, <i>GNAS</i> (специфични), <i>TP53</i>, <i>SMAD4</i></p> <p>Сolidна псевдопапиларна неоплазма: мутация на <i>CTNNB1</i> (бета катенин)</p>	Хирургия с възможност за консервативно лечение

Диагностични категории	Риск за малигненост	Примери	Избрани допълнителни изследвания	Поведение
V. Подозрителни	92.1%	<ul style="list-style-type: none"> - Аденокарцином на панкреаса (PDAC) - PanNET - Ацинарен карцином - Панкреатобластом - Солидна псевдопапиларна неоплазма - Лимфом - Метастази - Високостепенен BilIN 	Имунохистохимия, FISH молекулярен анализ Анализ на кистозна течност: CEA и амилаза	Хирургия
VI. Положителни	99.6%	<ul style="list-style-type: none"> - PDAC и варианти - Холангиокарцино - Ацинарен карцином - Дребноклетъчен и едроклетъчен невроендокринен карцином - Панкреатобластом - Лимфоми - Саркоми - Метастази в панкреаса 	- Положителни: S100P, IMP3, MUC4, мезотелин - Отрицателни: pVHL, CD10, clusterin beta, SMAD4 FISH значително подобрява диагностичната чувствителност при аденокарцином (аномалии в броя на копията в CEP3, CEP7, CEP17 и на 9p21)	Хирургия или неопределена терапия/клинични изпитвания

патаалното пространство са промивани с 0.9% натриев хлорид (10-200 ml), а перитонеалната промивна течност се изпраща за изследване. Използваните оцветителни техники са съгласно стандартните протоколи по Papanicolaou и/или Giemsa. Показателят CY+ се определя като наличие на ракови клетки в перитонеалния лаваж. Клинико-патологичните данни и данните за преживяемост са сравнени между пациенти с CY+ и CY-. Данните са представени като медиани и интерквартилни диапазони. Непрекъснатите променливи са анализирани с помощта на теста *Mann-Whitney U*, а категоричните променливи са анализирани с помощта на теста χ^2 или точния тест на *Fisher*, в зависимост от случая. Методът на *Kaplan-Meier* е използван за изчисляване на преживяемост без рецидив (ПБР) и обща преживяемост (ОП), като разликите са оценени с помощта на *log-rank* тест. Кумулативната честота на перитонеални метастази е изчислена с помощта на функцията за кумулативна честота, като е взет предвид конкурентният риск от смърт преди поява на перитонеални ме-

тастази. Разликите между групите са сравнени с помощта на тест на *Grey*. Мултивариационният анализ за идентифициране на независими прогностични фактори за ОП е проведен с помощта на пропорционален регресионен модел на *Cox*. В модела са включени седем потенциални фактора, за които се съобщава, че са предиктори за ОП, включително метастази в лимфни възли, диференциация, съдова инвазия, комбинирана съдова резекция²³ и модифициран прогностичен скор на *Glasgow* (mGPS)²⁴. За идентифициране на независимите предиктори е използван моделът на пропорционалните рискове на *Fine and Gray*, отчитащ конкурентния риск от смърт преди поява на перитонеални метастази. Променливите с $p < 0.10$ в унивариационния анализ са включени в модела за перитонеален рецидив, тъй като предикторите му не са напълно изяснени. Всички тестове са двустранни, а $p < 0.05$ се счита за статистически значимо. В проучването са включени 108 пациенти с еХК, 33 пациенти с КЖМ и 28 пациенти с иХК. Сред 169 пациенти, претърпели лечебна резекция, петима (3.0 %) са

ПЕРИТОНЕАЛНА ЦИТОЛОГИЯ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...

с СУ+ статус, а 164 пациенти са с СУ-. Прегоперативните нива на СА19-9 в групата СУ+ са значимо по-високи от тези в групата СУ-. Петнадесет пациенти в групата СУ- и един пациент в групата СУ+ са получили прегоперативна терапия, включително *gemcitabine* плюс лъчелечение²⁵, самостоятелен *gemcitabine* или самостоятелен S-1, *gemcitabine* плюс S-1 или *cisplatin* (GS или GC) и *gemcitabine* плюс S-1 плюс *cisplatin*²⁶. Шестдесет и осем пациенти в групата СУ- и двама пациенти в групата СУ+ са получили следоперативна адювантна химиотерапия, включваща само S-1 или *gemcitabine* и *gemcitabine* плюс S-1 или *cisplatin*.

Средната продължителност на проследяване е 45.3 месеца. Резултатите показват, че нито един от СУ+ пациентите не е претърпял прегоперативен трансхепатален жлъчен гренаж, а само един пациент е претърпял прегоперативна перкутанна туморна биопсия. Всичките 5 пациенти в групата СУ+ са диагностицирани с умерено диференциран тумор. Въпреки че порталната инвазия е по-висока в групата СУ+, отколкото в групата СУ-, процентът на комбинирана портална и артериална резекция е сходен между двете групи. Въпреки че ОП е по-лоша в група СУ+, отколкото в група СУ-, ПБР е сходна между двете групи. За разлика от това ОП и ПБР при пациенти, които не са получили прегоперативна терапия, са сходни между групите СУ+ (n = 4) и СУ- (n = 149). При 95 пациенти се наблюдава рецидив. Делът на перитонеален рецидив при всички пациенти с рецидив е сходен между групите СУ+ и СУ-. Кумулативната честота на перитонеални метастази е по-висока в групата СУ+, отколкото в групата СУ-, въпреки че честотата на смъртта преди поява на перитонеални метастази е сходна. Въпреки това, пациенти с рецидив в перитонеум (n = 16) са със сходна продължителност на живот и преживяемост след рецидив спрямо тези с рецидив на други места. Наличието на метастази в лимфни възли, високо диференцирана морфология на тумора, съдова инвазия, серозна инвазия, оценка по Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), резекция по-голяма от трисектомия или разширена хемихепатектомия плюс панкреатикодуоденектомия и СУ+ статус са включени в модела за

ОП. Показателите mGPS, висока диференциация и серозна инвазия са идентифицирани като прогностични фактори за ОП. За да се оценят предикторите за перитонеален рецидив, в модела са включени наличие на прегоперативна и следоперативна терапия, съдова инвазия, серозна инвазия, mGPS и СУ+. Като предиктивни фактори за перитонеален рецидив са идентифицирани прегоперативна терапия и СУ+.

В друго проучване от 2024 г. на *Tatsuaki Sumiyoshi, et al.*²⁷ се цели изясняване на клиничното значение на перитонеалната цитология при пациенти с резектабилен ХК. Проучването е едноцентрово, като цитологични изследвания на перитонеален лаваж се извършвани рутинно при лапаротомия на пациенти с ХК. Периодът на проучване е март 2009 г. до декември 2021 г., като са включени пациенти със следните неоплазми: uХК, КЖМ, перихилерен ХК (пХК) и дистален ХК (dХК).²⁸⁻³⁰ Пациенти с перитонеална дисеминация при лапаротомия са изключени от този анализ. Непосредствено след лапаротомия в таза са инжектирани 100 ml физиологичен разтвор и с помощта на спринцовка е събрано възможно най-голямо количество течност. Впоследствие е извършена хирургия с лечебна цел, независимо от резултата от цитологичното изследване. Използваните оцветителни техники са съгласно стандартните протоколи по Papanicolaou и/или Giemsa. СУ+ се определя като категория 4 или 5 според Papanicolaou Society класификационната система. За TNM-класификацията е използвано 8-мо издание на UICC. Стойността на СА19-9 е измерена, когато нивото на общия серумен билирубин спадне под 30.0 mg/L. Осъществено е проследяване на пациентите в СУ+ групата. Показателите ПБР и ОП са сравнени между двете групи, както и при случаи с М0, за да се оцени прогностичното въздействие само на СУ+. Освен това, ПБР и ОП са сравнени между четирите типа ХК, за да се оцени влиянието на вида на карцинома. Статистическият тест за нормалност не успява да потвърди данните, поради което са използвани медианни стойности и непараметрични методи. Кривите на преживяемост са установени с помощта на метода на *Kaplan-Meier*. Диагностичната стойност на СУ+ е оценена чрез из-

числяване на площта под оперативната крива на приемника (ROC). Факторите, които са независимо свързани с СУ+, са изследвани с помощта на логистичен регресионен анализ. Стойност $p < 0.05$ е приета за статистическа значимост. В проучването са включени 231 пациенти: 11 (4.8%) пациенти са диагностицирани СУ+, а останалите 220 (95.2%) – съответно СУ-.

Средната продължителност на проследяване при всички пациенти е 31.8 месеца. Резултатите показват, че стойностите на СА19-9 са значимо по-високи в групата СУ+. По отношение на патологичните находки Т3 или Т4 карциномите се срещат достоверно по-често в групата СУ+, отколкото в групата СУ- (81.8% срещу 40.9%, $p = 0.003$). Съотношението на метастазите в лимфни възли и броят на метастазирани лимфни възли са значимо по-голямо в СУ+ (съответно $p = 0.037$, $p = 0.018$). Случаите с М1 са по-чести в групата СУ+ (27.3% срещу 8.2%), въпреки че разликата не показва статистическа значимост ($p = 0.107$). Повечето от местата на галечни метастази са парааортални лимфни възли при случаите с М1. Честотата на R0-резекция е 36.4% и 73.2% при СУ+, а честотата на R1-резекция е съответно 63.6% и 25.9%. Процентът на R1-резекция е достоверно по-висок при СУ+ ($p = 0.021$). Десет пациенти (90.9%) от групата СУ+ и 156 (70.9%) от групата СУ- са получили адювантна химиотерапия ($p = 0.273$). Рецидивите са значимо по-чести при СУ+, отколкото при СУ- (81.8% срещу 44.1%, $p = 0.014$). Сравнението на първоначалното място на рецидива между групите показва, че перитонеалният рецидив е значително по-често срещан в групата СУ+, отколкото в групата СУ- (54.5% срещу 9.1%, $p = 0.017$). Съотношението на локални рецидиви не показва значима разлика между двете групи (9.1% срещу 14.5%, $p = 0.950$). Периодът на преживяемост след рецидив не показва значима разлика (медиана на периода: 9.6 срещу 10.7 месеца, $p = 0.231$). Стойностите на серумния СА19-9 са повишени при 9 (81.8%) от 11 пациенти в групата СУ+. Десет пациенти (90.9%) са диагностицирани с ХК в стадий III или IV, въпреки че критериите са различни при всяка вид. При 6 пациенти (54.5%) са установени ранни рецидиви в рамките на една година след операция. Само при един пациент е постигната дълга ПБР

за постоперативен период от 141 месеца. Средната продължителност на ПБР е 12.0 и 60.7 месеца, съответно в групата СУ+ и СУ-, като тя е достоверно по-кратка в групата СУ+ ($p = 0.005$). Процентите с едно-, 2- и 5-годишна ПБР са съответно 43.6%, 32.7% и 21.8% в групата СУ+ и 80.0%, 63.2% и 50.1% в групата СУ-. Осем пациенти в група СУ+ и 202 пациенти в група СУ- са случаи с М0. Сред случаите с М0 медианното време на ПБР е 10.8 и 87.8 месеца в позитивната и негативната група, като е сигнификантно по-кратко в позитивната група ($p = 0.034$). Процентите на едно-, 2- и 5-годишната ПБР са съответно 50.0%, 33.3% и 33.3% в групата СУ+ и 82.1%, 66.3% и 54.3% в групата СУ-. Осем (72.7%) от 11 пациенти в групата СУ+ са починали от първичен карцином, а един (9.1%) е починал от друго заболяване по време на проследяването. Осемдесет и един (36.8%) от 220 пациенти в групата СУ- са починали от първичен карцином, а 22 (10.0%) – от други заболявания. Медианата на преживяемост е 17.0 и 60.6 месеца в позитивната и негативната група, като е значимо по-кратка в позитивната група ($p = 0.008$). Процентите на едно-, 2- и 5-годишната преживяемост са съответно 63.6%, 36.4% и 18.2% при СУ+ и 88.0%, 74.7% и 50.6% при СУ-. Сред случаите с М0 средната продължителност на преживяемост е 20.2 и 64.7 месеца в групите с положителен и отрицателен резултат, като е достоверно по-кратка в групата с положителен ($p = 0.041$). Процентите на едно-, 2- и 5-годишна преживяемост са съответно 62.5%, 37.5% и 25.0% при СУ+ и 91.0%, 77.6% и 54.1% при СУ-. Между четирите изследвани типа ХК няма значими разлики за ПБР и за ОП. Извършени са мултивариационни анализи, като са използвани три показателя (стойност на СА 19-9, Т3 или Т4 карцином и брой метастази в лимфни възли), които са оценени като предиктивни за СУ+ в клиничко-патологичните характеристики. Преди мултивариационния анализ оптималните гранични стойности за СУ+ са оценени чрез ROC криви и AUC. За предоперативната стойност на СА19-9 показателят AUC е 0.705 с оптимална гранична стойност от 81 U/ml, която дава 81.8% чувствителност и 57.3% специфичност. За брой на метастази в лимфни възли AUC е 0.718 с оптимална гранична стойност от 2.0, което дава 72.3%

чувствителност и 74.5% специфичност. Извършен е мултивариационен анализ, като са използвани тези гранични стойности. Серумното ниво на СА 19-9 над 80 U/mL и множествени метастази в лимфни възли са независимо свързани с СУ+ (съответно OR 5.84, $p = 0.031$ и OR 5.28, $p = 0.021$).

Дискусия

Клиничното значение на перитонеалната цитология при пациенти с ХК е слабо изяснено поради липса на широкомащабни изследвания. Само няколко проучвания разглеждат перитонеална цитология при ХК.^{28, 31, 32} *Martin et al.* за първи път съобщават за резултати от перитонеална лаважна цитология, получени преди планирана отворена операция при 26 пациенти с uХК през 2001 г., като СУ+ е намерена при 2 пациенти.³¹ И при двамата обаче е имало груби перитонеални метастази, следователно прогностичното въздействие на СУ+ без други фактори е неясно. *Ajki et al.* съобщават за резултати, получени в началото на лапаротомия при 41 пациенти с ХК, като общата честота на СУ+ е 9.8%.³² Честотата на СУ+ в системата за TNM-стадиране е съответно 0% при T1/T2, 6% при T3, 38% при T4, 0% при N0, 25% при N1, 3% при M0, 27% при M1. Положителни цитологични резултати се откриват при по-напреднали случаи на ХК.³²

Проучване на Kansai Hepato-Biliary Oncology (КНВО) 1701 в Япония съобщава, че от 169 пациенти, подложени на R0-резекция, при 5 (3.0%) е установена СУ+.²⁸ По отношение на вид на карцинома в проучване на *Tatsuaki Sumiyoshi* при 3 (7.3%) от 41 uХК, при 2 (3.6%) от 55 КЖМ, при 4 (5.6%) от 72 nХК, при 2 (3.2%) от 63 gХК и при нито един (0%) от 53 пациенти с ампуларен карцином (АК) не е установена СУ+. По подобен начин нито един от 48 пациенти с АК няма СУ+ в проучване КНВО 1701, което предполага, че при АК е по-малко вероятно да имат СУ+. Общата честота на СУ+ е 4.8%, което е по-високо спрямо 3.0%, отчетени в проучването КНВОСО 1701. Групата КНВО включва само пациенти, на които е направена R0-резекция и изключва накува с R1-резекция. Ако отговарящите на изискванията случаи бъдат ограничени до 165 пациенти с R0-резекция във втория анализ, само 4 (2.4%)

пациенти имат СУ+. Шестдесет и четирима болни са с R1-резекция в проучване на *Tatsuaki Sumiyoshi* и сред тях 7 (10.9%) пациенти имат СУ+. Честотата на СУ+ е значимо по-висока при пациенти с R1-резекция в сравнение с R-резекция. Въпреки това, предоперативното разграничаване на R0- и R1-резекция е невъзможно и затова е включена и R1-резекция.

По отношение на следоперативни рецидиви перитонеалните са значително по-чести в групата СУ+ както в проучване КНВО 1701, така и на *Tatsuaki Sumiyoshi*. Няколко съобщения описват дисеминиране на карциномни клетки в перитонеална кухина след предоперативен перкутанен трансхепатален жлъчен дренаж (РТВД).³³⁻³⁸ В проучването на *Tatsuaki Sumiyoshi* един от 5 пациенти, получили предоперативна РТВД, показва положителен цитологичен статус. Въпреки че не е ясно дали РТВД е предизвикал положителен статус при този пациент, тази предоперативна интервенция следва да се приеме като неpreferиран метод, доколкото е възможно, като се има предвид рискът от перитонеално разпространение.

По отношение на прогностичното въздействие на СУ+ показателите ПБР и ОП са значимо по-кратки от тези в групата СУ-. С изключение на един пациент, който е починал от друго заболяване, 6 от 10 СУ+ пациенти са с ранни рецидиви в рамките на една следоперативна година, а медианният период на преживяемост е 17.0 месеца. Освен това, сред случаите с M0 показателите ПБР и ОП в групата СУ+ са достоверно по-кратки от тези в групата СУ-. Тези резултати показват, че е възможно СУ+ да бъде лош прогностичен фактор, а пациентите в тази група може да не получат по-голяма преживяемост след оперативно лечение. За идентифициране на СУ+ пациенти преди операция е удачно да се предприеме оптимална минимално инвазивна стадираща лапаротомия (СЛ).³⁹⁻⁴¹ Въпреки това, с оглед на ниска честота на СУ+, е трудно да се извърши СЛ при всички пациенти с ХК. Затова случаите с предоперативна стойност на СА19-9 над 80 U/mL могат да бъдат кандидати за СЛ. В проучването на *Tatsuaki Sumiyoshi* 9 (10.7%) от 84 пациенти с предоперативна стойност на СА19-9 над 80 U/mL са диагностицирани

СУ+. Множествени метастази в лимфни възли също корелират с СУ+. Въпреки това, предоперативната диагноза на метастази в лимфни възли е трудна, тъй като ХК често е придружен от холангит и последваща възпалителна лимфаденопатия. Въпреки че остава неясно дали СУ+ е еквивалентен на М1, или не, предоперативната СА при пациенти с високо ниво на СА19-9 може да бъде полезна за елиминиране на ненужна оперативна интервенция чрез откриване на СУ+.

Основният проблем по отношение на СУ+ ХК е дали хирургичната резекция е оправдана при липса на други индикации. Резултатите от проучване КНВО 1701 за медиана на ПБР от 21.4 месеца и медиана на ОП от 33 месеца при СУ+ случаи, както и фактът, че преживяемостта на пациенти, подложени на комбинирана терапия за нерезектабилни лезии, е приблизително 11 месеца²⁹, предполагат, че резекцията на ХК с СУ+ може да бъде оправдана в случаи без други фактори, когато не е установена ефективна предоперативна и следоперативна адювантна терапия.

През последното десетилетие точността на предоперативните образни методи, включително компютър-томография (КТ), магнитно-резонансна томография (МРТ) и ПЕТ/КТ, за откриване на локално авансирани тумори, черnodробни метастази и метастази в лимфни възли се е подобрила значително⁴²⁻⁴⁴; въпреки това е трудно да се открият малки перитонеални метастатични възли с помощта на тези методи. В тази ситуация СА или лапароскопия са ефективни за определяне на наличието на рентгенологично окултни метастази.⁴⁵ Освен това, статусът на СУ може да предскаже рецидивирането на перитонеални метастази и да бъде допълнение към СА или лапароскопия.

Структурирането на ефективна предоперативна и/или постоперативна химиотерапевтична схема е от основно значение за подобряване на състоянието при СУ+ пациенти. Тройната химиотерапия с *gemcitabine*, *cisplatin* и S-1²⁶ е обещаваща предоперативна комбинация, а следоперативната терапия с *capecitabine*⁵¹ или S-1⁵² също е ефективна. Освен това, хипертермичната интраперитонеална химиотерапия (HIPEC) може да бъде избор за пациенти с СУ+ с риск от развитие на перитонеални метастази.⁵³

Всички анализи, изследващи клиничното значение на перитонеалната цитология при ХК, имат някои ограничения. Това са проучвания, основаващи се на данни от ограничен брой центрове, като неочакваната грешка не може да бъде напълно изключена. По правило СУ+ при ХК е рядко явление и броят на пациентите е малък. За пълно доказване на клиничното въздействие на положителен статус на перитонеална цитология ще са необходими бъдещи проучвания, използващи данни от множество центрове.

В допълнение, в СУ-групата в едно от проучванията е установен парадокс на медианното време за ПБР и ОП. В нея 103 пациенти са починали по време на проследяването, като сред тях 22 (21.3%) пациенти са починали без рецидив на ХК. От друга страна, в СУ+ групата 9 пациенти са починали по време на проследяването, като сред тях един (11.1%) пациент е починал без рецидив на ХК. Предполага се, че относително високият процент на смъртност без рецидив е причина за този парадокс в групата на СУ-.

Не на последно място ретроспективният характер на проучванията предразполага към известно отклонение в индикациите и методите на цитология на перитонеален лаваж. Следователно са необходими допълнителни проспективни проучвания, определящи индикациите и методите за цитологично изследване на перитонеален лаваж, за да се оцени честотата и въздействието на СУ+ върху преживяемостта. Независимо от това, повишеният брой на перитонеални рецидиви при пациенти с СУ+ би могло да покаже ползата от прилагане на перитонеално цитологично изследване при ХК.

Заклучение

Положителният статус на перитонеална цитология е възможно да корелира с преживяемостта на пациенти с ХК, увеличавайки честотата на перитонеални рецидиви. Като се има предвид, че хирургичната резекция е единствена потенциално лечебна терапевтична възможност, стратегията за резекция без наличие на други фактори и независимо от цитологичния статус е вероятно подходяща при такива пациенти.

Литература

- Matsukuma S, Tokumitsu Y, Shindo Y, Matsui H, Nagano H. Essential updates to the surgical treatment of biliary tract cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2019; 3 (4): 378-389.
- Lidsky ME, Jarnagin WR. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Ann Gastroenterol Surg* 2018; 2 (4): 304-312.
- Wakai T, Sakata J, Katada T, et al. Surgical management of carcinoma in situ at ductal resection margins in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Gastroenterol Surg* 2018; 2 (5): 359-366.
- Jamel S, Markar SR, Malietzis G, et al. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018; 21 (1): 10-18.
- Cao F, Li J, Li A, Li F. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in resectable pancreatic cancer: a systemic review and metaanalysis. *Oncotarget* 2017; 28 (8): 15004-15013.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guideline. 5th ed. Tokyo, Japan: Kanehara; 2018.
- Aoyama T, Katayama Y, Murakawa M, et al. Clinical implication of peritoneal cytology in the pancreatic cancer patients who underwent curative resection followed by adjuvant gemcitabine or S-1 chemotherapy. *Hepatogastroenterology* 2015; 62 (137): 200-206.
- Hirabayashi K, Imoto A, Yamada M, et al. Positive intraoperative peritoneal lavage cytology is a negative prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective single-center study. *Front Oncol* 2015; 7 (5): 182.
- Iwagami Y, Eguchi H, Wada H, et al. Implications of peritoneal lavage cytology in resectable left-sided pancreatic cancer. *Surg Today* 2015; 45 (4): 444-450.
- Satoi S, Murakami Y, Motoi F, et al. Reappraisal of peritoneal washing cytology in 984 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent margin-negative resection. *J Gastrointest Surg* 2015; 19 (1): 6-14.
- Abe T, Ohuchida K, Endo S, et al. Clinical importance of intraoperative peritoneal cytology in patients with pancreatic cancer. *Surgery* 2017; 161 (4): 951-958.
- Martin RC 2nd, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Peritoneal washings are not predictive of occult peritoneal disease in patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2001; 193 (6): 620-625.
- Ajiki T, Fujita T, Matsumoto I, et al. Prognostic value of peritoneal cytology in biliary tract cancer. *Hepatogastroenterology* 2008; 55 (84): 842-845.
- Cohen MB, Wittchow RJ, Johlin FC, et al. Brush cytology of the extrahepatic biliary tract: comparison of cytologic features of adenocarcinoma and benign biliary strictures. *Mod Pathol* 1995; 8 (5): 498-502.
- Renshaw AA, Madge R, Jiroutek M, Granter SR. Bile duct brushing cytology: statistical analysis of proposed diagnostic criteria. *Am J Clin Pathol* 1998; 110 (5): 635-640. <https://doi.org/10.1093/ajcp/110.5.635>.
- Avadhani V, Hacıhasanoglu E, Memis B, et al. Cytologic predictors of malignancy in bile duct brushings: a multi-reviewer analysis of 60 cases. *Mod Pathol* 2017; 30 (9): 1273-1286. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.51>.
- Heath JE, Goicochea LB, Staats PN. Biliary stent-related alterations can be distinguished from adenocarcinoma on bile duct brushings using a limited number of cytologic features. *J Am Soc Cytopathol* 2015; 4 (5): 282-289. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2015.06.006>.
- Trikudanathan G, Navaneethan U, Njei B, et al. Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014; 79 (5): 783-789. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.09.015>.
- Goyal A, Sharaiha RZ, Alperstein SA, Siddiqui MT. Cytologic diagnosis of adenocarcinoma on bile duct brushings in the presence of stent associated changes: a retrospective analysis. *Diagn Cytopathol* 2018; 46 (10): 826-832. <https://doi.org/10.1002/dc.24052>.
- Saieg M, Pitman MB. Experience and future perspectives on the use of the Papanicolaou Society of Cytopathology Terminology System for reporting pancreaticobiliary cytology. *Diagn Cytopathol* 2020; 48 (5): 494-498. doi: 10.1002/dc.24393. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32031332.
- Matsukuma S, Nagano H, Kobayashi S, et al.; Kansai Hepato-Biliary Oncology (KHBO) Group. The impact of peritoneal lavage cytology in biliary tract cancer (KHBO1701): Kansai Hepato-Biliary Oncology Group. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021; 4 (2): e1323. doi: 10.1002/cnr2.1323. Epub 2020 Dec 6. PMID: 33283475; PMCID: PMC8451372.
- UICC. TNM Classification of Malignant Tumours. Eighth ed. West Sussex, England: John Wiley & Sons; 2017.
- Matsukuma S, Tokumitsu Y, Shindo Y, et al. Essential updates to the surgical treatment of biliary tract cancer. *Ann Gastroenterol Surg* 2019; 3 (4): 378-389.
- Okuno M, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Evaluation of inflammation-based prognostic scores in patients undergoing hepatobiliary resection for perihilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 2016; 51 (2): 153-161.

25. Kobayashi S, Tomokuni A, Gotoh K, et al. A retrospective analysis of the clinical effects of neoadjuvant combination therapy with full-dose gemcitabine and radiation therapy in patients with biliary tract cancer. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43 (4): 763-771.
26. Kanai M, Hatano E, Kobayashi S, et al. A multi-institution phase II study of gemcitabine/cisplatin/S-1 (GCS) combination chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (KHBO 1002). *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75 (2): 293-300.
27. Sumiyoshi T, Uemura K, Shintakuya R, et al. Prognostic impact of peritoneal washing cytology in patients with biliary tract cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2024; 409 (1): 45. doi: 10.1007/s00423-024-03233-y. PMID: 38252293; PMCID: PMC10803468.
28. Matsukuma S, Nagano H, Kobayashi S, et al. The impact of peritoneal lavage cytology in biliary tract cancer (KHBO1701). *Cancer Rep (Hoboken)* 2021; 4: e1323.
29. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. ABC-02 Trial Investigators. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273-1281.
30. Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, et al. Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401: 195-203.
31. Martin RC 2nd, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Peritoneal washings are not predictive of occult peritoneal disease in patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 620-625.
32. Aiki T, Fujita T, Matsumoto I, et al. Diagnostic and prognostic value of peritoneal cytology in biliary tract cancer. *Hepatology* 2008; 55: 842-845.
33. Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, et al. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 2011; 46: 242-248.
34. Hwang S, Jung SW, Namgoong JM, et al. Solitary percutaneous transhepatic biliary drainage tract metastasis after curative resection of perihilar cholangiocarcinoma: Report of a case. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2011; 15: 179-183.
35. Kim KM, Park JW, Lee JK, et al. A comparison of preoperative biliary drainage methods for perihilar cholangiocarcinoma: Endoscopic versus percutaneous transhepatic biliary drainage. *Gut Liver* 2015; 9: 791-799.
36. Uemura K, Murakami Y, Satoi S, et al. Impact of preoperative biliary drainage on long-term survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: A multicenter observational study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: S1238-1246.
37. Komaya K, Ebata T, Fukami Y, et al. Percutaneous biliary drainage is oncologically inferior to endoscopic drainage: a propensity score matching analysis in resectable distal cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 2016; 51: 608-619.
38. Higuchi R, Yazawa T, Uemura S, et al. ENBD is associated with decreased tumor dissemination compared to PTBD in perihilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1506-1514.
39. Otsuka H, Uemura K, Kondo N, et al. Preoperative risk factors for positivity of peritoneal lavage cytology in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma in the era of neoadjuvant therapy. *Pancreatol* 2022; 22: 583-589.
40. Takadate T, Morikawa T, Ishida M, et al. Staging laparoscopy is mandatory for the treatment of pancreatic cancer to avoid missing radiologically negative metastases. *Surg Today* 2021; 51: 686e94.
41. Peng JS, Mino J, Monteiro R, et al. Diagnostic laparoscopy prior to neoadjuvant therapy in pancreatic cancer is high yield: An analysis of outcomes and costs. *J Gastrointest Surg* 2017; 21: 1420e7.
42. Engelbrecht MR, Katz SS, van Gulik TM, et al. Imaging of perihilar cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204 (4): 782-791.
43. Kobayashi S, Nagano H, Hoshino H, et al. Diagnostic value of FDGPET for lymph node metastasis and outcome of surgery for biliary cancer. *J Surg Oncol* 2011; 103 (3): 223-229.
44. Kobayashi S, Nagano H, Marubashi S, et al. Multidetector computed tomography for preoperative prediction of postsurgical prognosis of patients with extrahepatic biliary cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101 (5): 376-383.
45. Bird N, Elmasry M, Jones R, et al. Role of staging laparoscopy in the stratification of patients with perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2017; 104 (4): 418-425.
46. Aoba T, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Assessment of nodal status for perihilar cholangiocarcinoma: Location, number, or ratio of involved nodes. *Ann Surg* 2013; 257 (4): 718-725.
47. Negi SS, S A, Chaudhary A. Lymph nodal involvement as prognostic factor in gallbladder cancer: location, count or ratio? *J Gastrointest Surg* 2011; 15 (6): 1017-1025.
48. Sakata J, Shirai Y, Wakai T, et al. Number of positive lymph nodes independently determines the prognosis after resection in patients with gallbladder carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (7): 1831-1840.

ПЕРИТОНЕАЛНА ЦИТОЛОГИЯ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...

49. Higuchi R, Ota T, Araida T, et al. Surgical approaches to advanced gallbladder cancer: a 40-year single-institution study of prognostic factors and resectability. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (13): 4308-4316.
50. Yamamoto Y, Sugiura T, Ashida R, et al. Indications for major hepatectomy and combined procedures for advanced gallbladder cancer. *Br J Surg* 2017; 104 (3): 257-266.
51. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20 (5): 663-673.
52. Nakachi K, Konishi M, Ikeda M, et al. A randomized phase III trial of adjuvant S-1 therapy vs. observation alone in resected biliary tract cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1202, ASCOT). *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48 (4): 392-395.
53. Amblard I, Mercier F, Bartlett DL, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC improve survival compared to palliative chemotherapy for biliary carcinoma with peritoneal metastasis: A multi-institutional cohort from PSOGI and BIG RENAPE groups. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44 (9): 1378-1383.

**КЛАСИФИЦИРАЩА И ПРОГНОСТИЧНА РОЛЯ
НА ОБРАЗНИТЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ (КТ И МРТ)
ПРИ ИНТРАХЕПАТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ**

**доц. д-р Марин Пенков, дм
д-р Десислава Вигева**

УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

КЛАСИФИЦИРАЩА И ПРОГНОСТИЧНА РОЛЯ НА ОБРАЗНИТЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ (КТ И МРТ) ПРИ ИНТРАХЕПАТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

*доц. д-р Марин Пенков, дм
д-р Десислава Вигева*

УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

ОБЗОР

Интрахепаталният холангиокарцином (иХК) е злокачествен тумор, който възниква от интрахепатални жлъчни пътища. Въпреки че патологичните и образни характеристики са ясно идентифицирани, последните актуализации са насочени към патологична класификация и образни характеристики, използвайки нови техники за изобразяване.

Тази статия е обзор върху някои усъвършенствани образни характеристики, базирани на магнитнорезонансна томография (МРТ), като изобразяване на хепатобилиарна фаза със специфичен за хепатоцити контрастен материал и DWI. Други показатели, като видимо артериално усилване или степен на забавено усилване, показват потенциал на прогностични образни биомаркери. Като начален стандартен метод за определяне на резектабилност доказателствата препоръчват компютър-томография (КТ) с контрастно усилване. От друга страна, МРТ се използва за адекватно T-стадиране при иХК, формиращ туморна маса. За постигане на оптимални резултати за ранно откриване, стадиране и проследяване трябва да се прилага мултимодален подход, съчетаващ възможностите на ендоскопски диагностични процедури, КТ, МРТ с холангиопанкреатография и ПЕТ/КТ.

Увод

Интрахепаталният холангиокарцином (иХК) е малигнен тумор, произхождащ от перихилерните големи (large-duct type) и периферните малки (small-duct type) интрахепатални жлъчни канали. Различават се четири хистопатологични подтипа иХК – маса-формиращ (МФ), перидуктален инфилтративен (ПД), смесен (МФ + ПД) и интрадуктален. Всеки морфологичен подтип

притежава съответни кореспондиращи образни характеристики, някои от които могат да се свържат с определени генетични мутации.^{1,3}

Образни характеристики на интрахепатален холангиокарцином

Маса-формиращ иХК. Изобразява се като неправилна по форма, относително го-

бре дефинирана туморна формация с лобулирани контурни очертания. Характерни за uXK са инфилтративен растеж и мултицентричност. Обикновено се визуализират разширени по съседство интрахепатални жлъчни пътища, ретракция на чернодробната капсула и често наличие на сателитни нодули.^{2,4}

При нативно компютър-томографско (КТ) изследване uXK се изобразява като неправилна по форма хипогенсна формация с наличие на хипогенсни сателитни нодули в 65% от случаите и вътретуморни калцификати (18%). При контрастното КТ-изследване uXK се характеризира с неравномерно непрекъснато периферно контрастиране в артериална фаза и прогресивно центрипетално усилване в портovenозна и късна фаза. Допълнителни чести находки са сателитни нодули, ретракция на капсула, дилатирани интрахепатални жлъчни пътища, ангажиране на съдове по съседство, както и паренхимна атрофия на периферно разположени чернодробни сегменти. Интрахепаталните жлъчни пътища по съседство могат да бъдат задебелени, с по-изразено контрастиране.¹⁻³

На T2-образи от магнитнорезонансна томография (МРТ) uXK е хиперинтензен по периферията и с наличие на централна хипоинтензна зона (фиброзна компонента). Могат да се наблюдават хиперинтензни зони в централната част на тумора, отговарящи на некроза и муцин. На T1-образи uXK е хипоинтензен спрямо околния паренхим. На DWI (diffusion-weighted imaging) се отчита рестрикция на дифузията на водните молекули по периферията, формираща образ по типа на „мишена“. На T1-серии след прилагане на екстрацелуларна контрастна материя uXK, както при КТ-изследване, демонстрира периферно неравномерно усилване в артериалната фаза и прогресивно центрипетално усилване в портovenозната и късната фаза. Хипоинтензни остават некротичните компоненти на тумора. След прилагане на хепатотропна контрастна материя в артериална и портovenозна фаза uXK демонстрира сходно усилване с това при екстрацелуларната контрастна материя. В транзиторна/преходна фаза на скениране при МФ-uXK може да се наблюдава периферно псевдоотмиване на фона на прогресивно контрасти-

ране на чернодробния паренхим. Повечето uXK не експресират ОАТР (органични анионни транспортерни полипептиди), поради което същите са хипоинтензни в хепатобилиарна фаза. Въпреки това, в структурата на тумора може да се наблюдава нехомогенно екстрацелуларно акумулиране на контрастна материя поради налична десмоплазия, проявяващо се като облаковидно нехомогенно централно контрастиране.

Описаните промени по типа на „мишена“ могат да се обяснят хистологично. Периферията на тумора се състои предимно от туморни клетки, докато централната му част съдържа коагулативна некроза и различно количество фиброзна строма. Характерно за последната е контрастиране в късните фази на скениране.

Маса-формирацията uXK може да се изобразява атипично. Пример за това е интензивното контрастиране на малки тумори от uXK в артериалните фази на скениране, което може да се свърже с високата им диференциация, наличието на васкуларизирана фиброзна строма и липсата на изразена некроза. Това може да затрудни диференциране от хепатоцелуларен карцином (ХЦК) в циротично преустроен черен гроб. Прилагане на МРТ-еластография превъзхожда DWI в диференцирането на uXK от ХЦК поради по-ниска еластичност на първия.^{2,3}

Перидуктален инфилтративен uXK. Характерен е за хилусния ХК (хХК) и е рядко срещан при uXK. По-често срещан от изолирания ПД-uXK е смесеният подтип (МФ-uXK + ПД-uXK). Този тип тумори се развиват лонгитудинално по хода на жлъчните канали, с характерна за тях периневрална инвазия и инфилтрация чрез лимфни съдове по хода на чернодробната капсула. Визуализира се перидуктална контрастираща се мекотъканныя формация с неравномерно стенозиране на жлъчните канали и престенотичната им дилатация. Контрастирането на този тип лезии може да се обясни с наличие на инвазия на стената на жлъчните пътища и ангажиране на прилежащите перидуктални съдове. Ранните ПД-uXK са трудни за отдиференциране от други бенигнени стриктури (например IgG4-асоцииран склерозиращ холангит). Помощни белези, подкрепящи диагнозата uXK, са ангажиране на по-дълъг сегмент, по-изразено задебеляване на

стените (над 3 cm), неравномерно стенозиране на каналите, повишено контрастиране на стени и перидуктални меки тъкани и наличие на уголемени лимфни възли.^{1,2}

Интрадуктален uXK. Той е най-редкият подтип на uXK. За него са характерни бавен растеж и мукозно разпространение, като могат да се наблюдават множество тумори или „skip“-лезии. При този тип тумори се наблюдава сегментна или лобарна билиарна дилатация, със или без наличие на интрадуктална полиповидна/папиларна лезия. При нативно КТ-изследване интрадукталният uXK е хипо- или изоденсен спрямо околния чернодробен паренхим. При контрастно КТ-изследване интрадукталният uXK демонстрира прогресивно контрастиране, макар и по-слабо спрямо това на околния паренхим. Диференциални диагнози на интрадукталния uXK са интрахепатални билиарни конкременти, както и интрадуктално развиващ се ХЦК. При първите отсъства контрастиране на постконтрастните скенограми. При ХЦК с билиарно ангажиране се визуализира инфилтративна маса, навлизаща по посока на жлъчните пътища. Интрадукталната компонента на uXK демонстрира контрастиране, сходно с това на типичния ХЦК.^{1,2}

Диференциална диагноза

Метастази. Вторични лезии от колоректален карцином (КРК) наподобяват МФ-uXK, като при тях се наблюдава по-слаба ретракция на чернодробната капсула и по-малко изразена билиарна обструкция.

Хепатоцелуларен карцином. За него са характерни повишено артериално контрастиране и отмиване в портално-венозна и късна фаза на сканиране. При ХЦК се наблюдават също и сателитни нодули, венозна инвазия и регионална лимфаденопатия. За разлика от МФ-uXK, ХЦК не демонстрира контрастиране в хепатобилиарната фаза на сканиране.

Фиброламеларен хепатоцелуларен карцином. Представлява голяма лобулирана формация с хетерогенна структура и наличие на централен „scar“. Поради централно разположената им фиброзна компонента този тип тумори също

демонстрират повишено късно контрастиране. За разлика от uXK, фиброламеларният ХЦК се среща при юноши и млади възрастни.

Фокална конfluентна фиброза. Изобразява се като периферно разположена зона с клиновидна форма и ретракция на чернодробната капсула, без да се дефинира ясно оформена туморна маса. При нея по-рядко се наблюдават дилатирани билиарни пътища.

Чернодробен хемангиом. Характеризира се с периферно нодуларно контрастиране, което е изоденсно/интензно на артериалното, докато при uXK контрастирането е периферно, обичайно непрекъснато и е по-слабо спрямо контрастирането в артериалните съдове. При чернодробни хемангиоми, с изключение на фиброзирали варианти, не се наблюдава ретракция на чернодробна капсула. Този тип лезии са с висок сигнал при T2-образи.

Прогностична роля на КТ и МРТ при uXK

От морфологичните подтипове с най-добра прогноза е интрадукталният uXK. Причината за това е мукозното му разпространение без ангажиране на субмукоза, което позволява чисти резекционни линии и съответно по-добра прогноза. При ПД-uXK и МФ-uXK обикновено се наблюдава перинеурална инвазия и ангажиране на субмукоза. По правило МФ-uXK инфилтрира чернодробния паренхим посредством порталната съдова мрежа и обикновено ангажира порталната вена, асоциирайки се с лоша прогноза.^{4,5}

Повишено артериално контрастиране. Този феномен може да се свърже с по-добра прогноза при пациенти с МФ-uXK. Хистопатологично хиперденситета при МФ-uXK съответства на наличие на множество туморни клетки и ограничено количество фиброзна тъкан. Хиперваскуларните uXK се характеризират с по-малки размери, докато при хиповаскуларните по-често се среща ангажиране на портална вена и интрахепатални метастази. Повишеното артериално контрастиране на uXK се свързва с по-високо диференцирани тумори и съответно с по-добра прогноза. *Zhu et al.* установяват разлики в КТ-контрастирането на uXK според

наличие на *IDH1*-мутация. Вариантът с *IDH1*-мутация демонстрират повишено периферно и нехомогенно вътрешно артериално контрастиране с наличие на проследяващи се артериални съдове в структурата на тумора. При *iXK* от *IDH1*-тип се наблюдава дифузно артериално контрастиране или липса на такова, без наличие на артериални съдове в структурата им. При МРТ с хепатотропни контрастни материали високо диференцираният *iXK* демонстрира повишено контрастиране в хепатобилиарна фаза срещу това при умерено и ниско диференцирани.⁵

Късно контрастиране. Образни данни за изразена фиброзна компонента на тумора при КТ- и МРТ-изследвания предполагат по-лоша прогноза. Скирозният *iXK* с над 70% фиброзна строма се асоциира с периневрална и лимфна инвазия и значително по-ниска преживяемост. Късното контрастиране при КТ-изследване кореспондира с наличие на фиброзна строма при чернодробни тумори. Проучване на *Asayama et al.* потвърждава зависимост между късно контрастиране (4-та до 6-та минута след прилагане на интравенозен контраст) и хистопатологично по-голям обем на фиброзна строма при МФ-*iXK*. Тези тумори са свързани по-често с периневрална инвазия и съответно с по-лоша преживяемост. При МРТ с хепатотропна контрастна материя фиброзната компонента се изобразява с умерен или висок сигнална интензитет.^{4,5}

Нативни образни характеристики. *Rhee et al.* предлагат допълнително МРТ-субкласифициране на МФ-*iXK* на паренхимен и дуктален подтип, съответно с липса или наличие на дилатирани интрахепатални жлъчни пътища и перидуктална инфилтрация. Характерни за първия подтип са наличие на хронично чернодробно

заболяване и произход от малки жлъчни канали, свързано с по-добра прогноза. Дукталните МФ-*iXK* произхождат от големите перихилерни жлъчни канали и се асоциират с високи нива на серумни туморни маркери, голям размер на тумора, честота периневрална инвазия, наличие на вторично ангажирани лимфни възли и съответно с по-лоша прогноза.⁴ При МФ-*iXK* с наличие на рестрикция на дифузията на водни молекули в по-малко от една трета от обема на тумора се асоциират с напреднал стадий, далечни метастази и съответно с по-лоша прогноза. Наличие на некроза, сателитни нодули и ангажиране на съдове се приемат за лоши прогностични белези.

Литература

1. Seo N, Kim DY, Choi JY. Cross-sectional imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: development, growth, spread, and prognosis. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209 (2): W64-W75. doi: 10.2214/AJR.16.16923. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28570102.
2. Zaheer A, Raman SP. (2022) 'Section 9: Liver', in Diagnostic Imaging Gastrointestinal. 4th edn. Philadelphia, PA: Elsevier.
3. Katabathina VS, Khanna L, Surabhi VR, et al. Morphomolecular classification update on hepatocellular adenoma, hepatocellular carcinoma, and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiographics* 2022; 42 (5): 1338-1357. doi: 10.1148/rg.210206. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35776676.
4. Rhee H, Kim MJ, Park YN, An C. A proposal of imaging classification of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma into ductal and parenchymal types: clinicopathologic significance. *Eur Radiol* 2019; 29 (6): 3111-3121.
5. Zhu Y, Chen J, Kong W, et al. Predicting IDH mutation status of intrahepatic cholangiocarcinomas based on contrast-enhanced CT features. *Eur Radiol* 2018; 28 (1): 159-169.

////////////////////////////////////

**ОБРАЗНИ МОДАЛНОСТИ ЗА ОЦЕНКА НА
РЕЗЕКТАБИЛНОСТ ПРИ ПЕРИХИЛ УСЕН
ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

доц. д-р Пламен Гецов, дм

УМБАЛ Царица Йоанна-ИСУЛ – София

ОБРАЗНИ МОДАЛНОСТИ ЗА ОЦЕНКА НА РЕЗЕКТАБИЛНОСТ ПРИ ПЕРИХИЛ УСЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

доц. д-р Пламен Гецов, дм

УМБАЛ Царица Йоанна-ИСУЛ – София

ОБЗОР

Холангиокарциномът (ХК) е вторият най-разпространен първичен чернодробен тумор и остава предизвикателство за диагностика и лечение. Перихилусният ХК (пХК) (тумор на *Klatskin*) е най-често срещаният тип. Тази статия е обзор върху образните модалности като водещи при предоперативно определяне на резектабилност и терапевтично планиране. Компютърната томография (КТ) е най-често използван образен метод за оценка на резектабилност при пХК и демонстрира добра чувствителност и специфичност. Магнитнорезонансната томография (МРТ) е със сравними възможности и може да се използва като алтернативен образен метод. Допълнителни ПЕТ/КТ е оптимална техника за оценка на лимфни възли и далечни метастази, без ясна роля в оценката на локална резектабилност. При методиките за срезово изобразяване описанието на пХК следва най-често класификацията на *Bismuth-Corlette* и се категоризира на резектабилен, гранично резектабилен и нерезектабилен. Информацията от КТ, МРТ или ПЕТ/КТ взаимно се допълват и могат да се използват за оценка на резектабилност. Комбинираното приложение на различните модалности е в състояние да увеличи диагностичната сигурност и да оптимизира индивидуалния лечебен план.

Увод

Холангиокарциномът (ХК) е вторият най-разпространен първичен чернодробен рак и обуславя 10-20% от смъртните случаи от хепатобилиарни злокачествени заболявания. Перихилусният холангиокарцином (пХК), познат като тумор на *Klatskin*, е най-честият тип, представляващ 40-60% от случаите. Той остава сред относително често срещаните

и трудни за диагностика и лечение тумори. Резектабилността при пациенти с пХК, кандидатати за голяма чернодробна резекция, се определя от важни фактори като физическо състояние, възраст и размер и функция на бъдещия чернодробен остатък. В допълнение, резектабилността зависи и от фактори, специфични за пХК, включващи инвазия на портална вена и чернодробна артерия, състояние на лимфни възли и проксимално врасване в

сегментните жлъчни пътища. Тези специфични фактори могат да бъдат оценени предоперативно с приемлива точност. Образните модалности са водещи за определяне на резектабилност и точна предоперативна оценка на размерите на тумора при пХК и представляват една от най-важните стъпки в терапевтичното планиране.

Компютър-томография (КТ)

Заради достъпността си КТ е най-широко използвана модалност за оценка на възможността за резекция.^{1, 2} Компютър-томография с висока разделителна способност позволява точно изобразяване на задебелена стена на жлъчни пътища и разпространение на тумора в чернодробния паренхим или хилусните съдове. Специално 3D-изображенията се използват често и за оценка на анатомията на жлъчните пътища. В допълнение, мултипланарните реконструкции (MPR) позволяват оценка на навлизане на тумора към главни съдове и на разпространение към жлъчни пътища. Систематичен преглед на техниките за изобразяване на пХК показва приемлива точност на КТ (86%) за оценка на дуктално разпространение.² Докладваните чувствителност и специфичност на КТ са съответно 89% и 92% за оценка на засягане на портална вена и съответно 83% и 93% за засягане на чернодробна артерия.

Методът на КТ е с ограничена диагностична стойност при откриване на малки чернодробни метастази или на дисеминация в лимфни възли. Разпространението в лимфни възли с нормален размер и чернодробни метастази с размер по-малък от 1 см изглежда са извън възможностите при настоящите техники за изобразяване. Освен това, КТ може да подцени перитонеални метастази.²

Въпреки изброените недостатъци, метаанализ на диагностичните възможности на КТ, магнитнорезонансна томография (МРТ) и ПЕТ/КТ показва, че КТ е с най-висока обобщена чувствителност от 95% и е в състояние да оцени точно възможността за резекция на пХК.¹

Магнитнорезонансна томография (МРТ)

Методът, съчетан с магнитнорезонансна холангиопанкреатография (МРХП), е от полза за диагностициране на пХК и оценка на възможността за резекция.^{1, 2} Това е свързано с подобрена достъпност и технически възможности на наличната апаратура, включващо нововъведения в алгоритмите за придобиване на изображения, намаляване на времето, необходимо за изследване, и подобряване на пространствената разделителна способност.

Също така МРТ може да осигури точна карта на жлъчното дърво и дори да демонстрира екстрадуктални тумори директно и неинвазивно. Освен това, МРТ и МРХП могат да визуализират различни анатомични компоненти: жлъчни пътища, кръвоносни съдове и инвазия в съседен чернодробен паренхим.^{1, 2} Въпреки това, изображенията на съдовата инвазия чрез МРТ все още отстъпват на тези чрез КТ. Съществуват недостатъци и на оценката на метастази в лимфни възли поради по-ниска пространствена разделителна способност на МРТ-техниката. Магнитният резонанс е в състояние правилно да определи съдовото засягане в 73% и чернодробното – в 80% от случаите.

При сравнение на МРТ с МРХП срещу мултидетекторна КТ, съчетана с директна холангиография, не се откриват разлика между двете групи за оценка на възможност за резекция на пХК. Метаанализ показва, че МРТ има обща чувствителност от 94% и специфичност от 71%, като цяло сравними с КТ при оценка на възможност за резекция. Следователно МРТ с МРХП може да се използва като алтернативна техника за установяване на диагноза при пХК с допълнителни предимства – неинвазивна процедура и липса на йонизираща радиация.

Позитронноемисионна томография/компютър-томография (ПЕТ/КТ)

Тъй като злокачествените туморни клетки често показват повишен метаболизъм

ОБРАЗНИ МОДАЛНОСТИ ЗА ОЦЕНКА НА РЕЗЕКТАБИЛНОСТ...

на глюкоза, изобразяването чрез ПЕТ/КТ на цяло тяло с радиофармацевтик флуоро-2-дезоксид-глюкоза (FDG) влиза в съображение за оценка на метастази от пХК.³ По правило FDG се натрупва в ХК в резултат от повишена експресия на глюкозен транспортер върху туморните клетки.⁴ Това повишено усвояване е особено изцяло при нодуларен или мас-образуващ ХК, които имат интензивно усвояване на FDG поради повишена експресия на глюкозен транспортер.^{4,5}

Методът на ПЕТ/КТ осигурява както метаболични, така и анатомични образи с едно устройство по време на една диагностична процедура. Основно предимство на модалността е изследване на цяло тяло и по-добри диагностични възможности от КТ и МРТ за откриване на ангажирани лимфни възли и далечни метастази. При пациенти с напреднало заболяване, идентифицирани с помощта на ПЕТ/КТ, може да бъде избегната ненужна операция. При болни със съмнение за потенциално резектабилен ХК докладваните чувствителност, специфичност и точност на ПЕТ/КТ за откриване на първичен тумор са съответно 84.0%, 79.3% и 82.9%.³

Изследването с ПЕТ/КТ не демонстрира статистически значимо предимство пред КТ и МРТ с МРСР за диагностициране на първичен тумор. Въпреки това, ПЕТ/КТ разкрива значително по-висока точност от КТ и МРТ за диагностициране на метастази в регионални лимфни възли (75.9 % срещу 60.9%, $p = 0.004$) и на далечни метастази (88.3% срещу 78%, $p = 0.004$). Проучване показва, че ПЕТ/КТ е в състояние да коригира възможността за резекция при 15.9% случаи на ХК, които са били погрешно определени от КТ и МРТ като резектабилни. От друга страна, ПЕТ/КТ демонстрира най-висока обща специфичност от 81% срещу 71% за МРТ и 69% за КТ. Високата специфичност гарантира на хирурзите, че резектабилността, определена чрез ПЕТ/КТ, е много сигурна. Обобщената чувствителност на ПЕТ/КТ от 91% също показва, че ПЕТ/КТ има добра способност да определя условията за нерезектабилност.

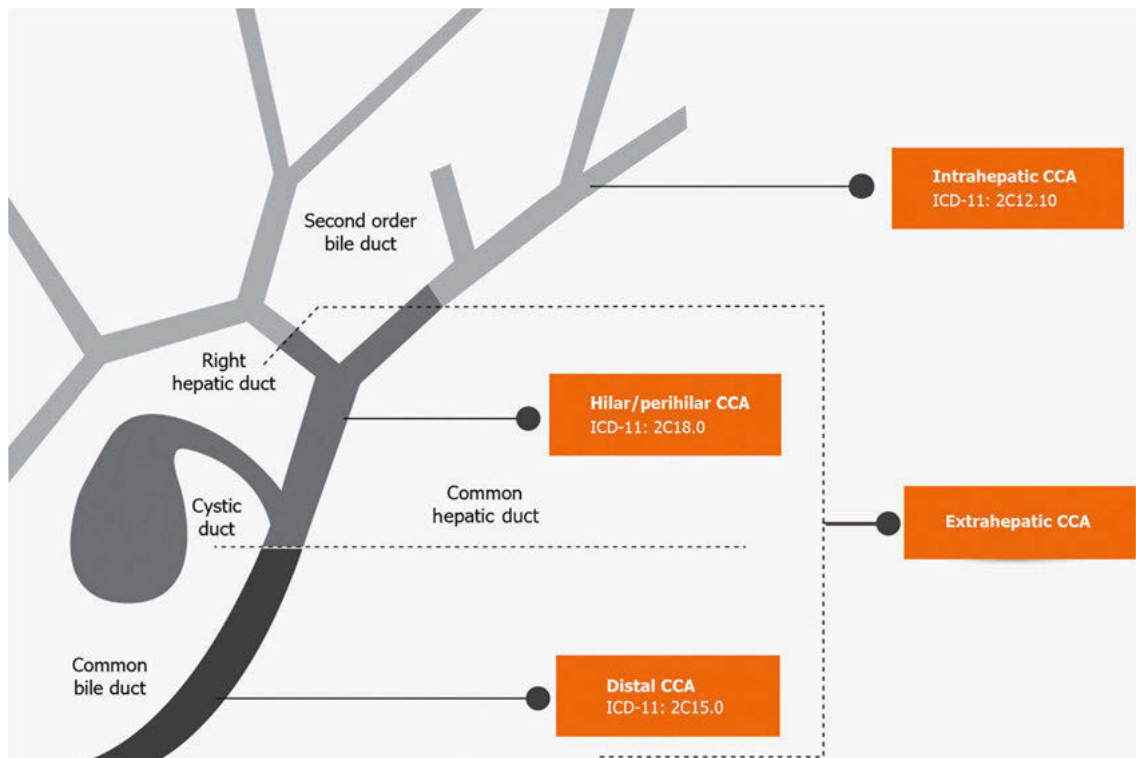
Чувствителността на FDG-ПЕТ и FDG ПЕТ/КТ при диагностика на ХК зависи както от морфологичните характеристики, така и от местоположението на лезията. Нодуларни

форми и периферно разположени лезии са по-лесни за откриване спрямо инфилтриращи и хилусни лезии. Методите на FDG-ПЕТ и FDG ПЕТ/КТ демонстрират висока полза при откриване на регионални и отдалечени метастази от ХК, които могат да повлияят на лечението.⁶ Повишено натрупване на FDG може да се наблюдава при различни доброкачествени образувания и при някои физиологични състояния, което може да доведе до фалшиво положителни резултати, а ограничената пространствена разделителна способност също може да намали точността на техниката.³ Въпреки че ПЕТ/КТ става все по-достъпна, модалността остава скъп инструмент за изобразяване и изисква излагане на йонизиращо лъчение.³ Освен това, FDG не е специфично за тумора вещество.

Практически аспекти

Основните фактори, определящи резектабилност, са наличие на адекватен обем функционален чернодробен паренхим, постигане на отрицателни резекционни граници, заедно със способност за възстановяване на жлъчния поток при липса на далечно заболяване.^{7,8} Морфологично при методиките за срезово изобразяване описанието на пХК следва най-често класификацията на *Bismuth-Corlette* (Фиг. 1 и 2).⁷ Оценка на резектабилност следва да се прави преди всяка жлъчна интервенция, освен в случаи, когато пациентът е септичен. Това е от особено значение, защото най-често се позиционират метални саморазгъващи стендове, които обуславят артефакти, затрудняващи интерпретацията както на КТ така и на МРТ. Всеки пациент трябва да бъде обсъден в мултидисциплинарен екип и всички случаи на пХК трябва да бъдат насочени за лечение в специализиран хепатобилиарен център с голям обем осъществявани оперативни интервенции.⁹

Клиничното състояние и функционалният капацитет на всеки пациент се оценяват, за да се гарантира, че той може да бъде погледен на голяма чернодробна операция.⁹ Данните от КТ, МРТ с МРХП и евентуално от ПЕТ/КТ се обсъждат на срещи на мултидисциплинарен екип за комплексна оценка на степен на



Фигура 1. Анатомична класификация на хилусен холангиокарцином по Международна класификация на болестите¹¹



Фигура 2. Класификация на Bismuth-Corlette: Тип I: под сливането на ляв и десен чернодробни канали; Тип II: достигане на конфлуенса, без участие на ляв или десен чернодробни канали; Тип III: ангажиране на общ чернодробен канал, включващо десен (IIIa) или ляв (IIIb) чернодробни канали; Тип IV: включващ конфлуенса на десен и ляв чернодробни канали; двустранно интрахепатално сегментарно или мултицентрично засягане⁷

ОБРАЗНИ МОДАЛНОСТИ ЗА ОЦЕНКА НА РЕЗЕКТАБИЛНОСТ...

жлъчно засягане, възможност за постигане на R0-резекция, анатомични вариации в хилусни структури, качество на чернодробния паренхим и обем на предвидения бъдещ чернодробен остатък.¹⁰ Адекватен остатъчен черен гроб обикновено се счита за 25% при нормален паренхим¹¹, докато в стеатозен и холестатичен черен гроб безопасна граница е 30-40%^{8, 9, 11}. Неадекватен остатъчен черен гроб може да наложи процедури за модулация на бъдещия чернодробен остатък.^{8, 9, 12, 13} Измерване на обема на черния гроб може да се осъществява мануално от рентгенолог с достатъчен опит или от специализирани полуавтоматизирани или автоматизирани софтуерни продукти. Различните подходи показват сходни крайни резултати, като през последните години се преминава към автоматизация на процеса. За целта основно се използват многофазови КТ-изследвания на черен гроб, изпълнени по протокол със специфични изисквания за време на сканиране, обем и скорост на инжектирана контрастна материя. Специализираните софтуерни продукти позволяват оценка на обем на черния гроб – както на подлежащи на резекция сегменти, така и на резидуален паренхим. При определяне на обема на черния гроб съвременните специализирани продукти дават възможност за триизмерни съдови реконструкции, включително на чернодробните вени, с автоматично отнемане на обема на кръвта от големи съдови структури, разположени в черния гроб, което осигурява по-висока точност на измерването.

За оценка на жлъчна инфилтрация методът на ендоскопска ретроградна холангиография (ЕРХГ), перкутанна трансхепатална холангиография (ПТХ) и МРХП дават степени на точност съответно от 87%, 40-90% и 80-95%, които превъзхождат тази на КТ с контрастно усилване, която е 80%.¹⁵ Следва да се има предвид, че ЕРХГ, ПТХ и МРХП осигуряват основно информация за наличие на жлъчна инфилтрация без други фактори за резектабилност. За оценка на чернодробна артерия и портална вена основно се използват контрастно усилена КТ и контрастно усилена МРТ, които показват нива на точност съответно 77-93% и 73-80%. Към настоящия момент КТ превъз-

хожда МРТ по възможности на изобразяване на артериална и на венозна анатомия на черен гроб поради по-добра пространствена разделителна способност и значително по-къси времена за сканиране. Няколко проучвания^{7, 9, 11, 13} показват подобрена преживяемост при пациенти с локално напреднало заболяване, подложени на големи хепатектомии с портална венозна или артериална резекция и разширени чернодробни резекции като дясна и лява трисекционектомии. Въпреки това, такива резекции трябва да се извършват при строго подбрани пациенти.^{7, 8} Резекция на портална вена се свързва с предимство за оцеляване.^{7, 13} Въпреки че клиничните ползи от артериална резекция за пациенти с артериална инвазия все още са неясни, тази техника води до по-висок процент на R0-резекция.¹³

Въз основа на образни изследвания пациентите с пХК се категоризират както следва:

- Резектабилни: без съдово засягане ($\leq 90^\circ$ контакт на тумор и външна циркумференция) на магистрални съдови структури на бъдещия чернодробен остатък и възможност за радикална билиарна и чернодробна резекция.
- Гранично резектабилни: всички пациенти между ясно резектабилно и очевидно неоперабилно заболяване.
- Нерезектабилни: нереконструиремо венозно засягане и/или артериално засягане на бъдещия чернодробен остатък или липса на възможност за радикална билиарна резекция.
- Нерезектабилност се определя въз основа на следните параметри:
- Метастатично разпространение: доказано разпространение на болестта в далечни органи, перитонеум и далечни лимфни възли.^{8, 9}
- Фактори от страна на пациента: негодност за голяма чернодробна операция поради съпътстващи медицински състояния или цироза на черния гроб с портална хипертония.^{8, 9}
- Местни фактори: няма консенсус за локални фактори, определящи неоперабилност, поради което се налага разглеждане на индивидуални характеристики на всеки пациент при

обсъждане от мултидисциплинарен екип.^{13, 14} Следните локални критерии правят заболяването неоперабилно^{8, 9}:

- двустранно засягане на чернодробен канал до вторични жлъчни разклонения;
- обхващане или оклузия на портална вена;
- обхващане на клон на портална вена с атрофия на контралатерален чернодробен лоб;
- засягане на чернодробни канали до вторични билиарни разклонения с атрофия на контралатерален чернодробен лоб.

Заклучение

Компютърната томография е най-често използван образен метод за оценка на резектабилност при пХК и демонстрира добра чувствителност и специфичност. Методът на МРТ е със сравними възможности и може да се използва като алтернативен образен метод. Изследване с ПЕТ/КТ е най-добрата техника за откриване на лимфни възли и далечни метастази, но няма ясна роля за оценка на локална резектабилност. Предоставената информация от КТ, МРТ или ПЕТ/КТ често се допълва, защото тези методи се основават на различни биофизични основи. В клинични условия данните от тях могат да се използват самостоятелно или в комбинации помежду им за оценка на възможността за резекция на пХК. Комбинирано приложение на различни модалности е в състояние да увеличи диагностичната сигурност и да оптимизира индивидуалния лечебен план. Необходими са бъдещи изследвания с по-голям брой включени пациенти и с по-оптимален дизайн за получаване на по-ефективни диагностични стратегии. Нужни са и анализи за икономическа ефективност на МРТ и ПЕТ/КТ при пациенти с пХК.

Литература

1. Zhang H, Zhu J, Ke F, et al. Radiological imaging for assessing the respectability of hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 497942. doi: 10.1155/2015/497942. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26448940; PMCID: PMC4569758.
2. Ruys AT, B. E. Van Beem, M. R. W. Engelbrecht, et al. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and metaanalysis. *British J Radiol* 2012; 85 (1017): 1255-1262.
3. Kim JY, M.-H. Kim, T. Y. Lee, et al. Clinical role of 18FFDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: A prospective study compared with conventional imaging, *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (5): 1145-1151.
4. Jadvar H, Henderson RW, Conti PS. [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and positron emission tomography: Computed tomography in recurrent and metastatic cholangiocarcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31: 223-228.
5. Lee JD, Yang WI, Park YN, et al. Different glucose uptake and glycolytic mechanisms between hepatocellular carcinoma and intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma with increased (18) F-FDG uptake. *J Nucl Med* 2005; 46: 1753-1759.
6. Sacks A, Peller PJ, Surasi DS, et al. Value of PET/CT in the management of primary hepatobiliary tumors, part 2. *Am J Roentgenol* 2011; 197 (2), W260-W265.
7. Dar FS, Abbas Z, Ahmed I, et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2024; 30 (9): 1018-1042. doi: 10.3748/wjg.v30.i9.1018. PMID: 38577184; PMCID: PMC10989497.
8. Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 691-699 [PMID: 26172136. doi: 10.1111/hpb.12450].
9. Hartog H, Ijzermans JN, van Gulik TM, Groot Koerkamp B. Resection of perihilar cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am* 2016; 96: 247- 267 [PMID: 27017863. doi: 10.1016/j.suc.2015.12.008].
10. Coelen RJ, Huiskens J, Olthof PB, et al. Compliance with evidence-based multidisciplinary guidelines on perihilar cholangiocarcinoma. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 519-526 [PMID: 28588883. doi: 10.1177/2050640616673517].

ОБРАЗНИ МОДАЛНОСТИ ЗА ОЦЕНКА НА РЕЗЕКТАБИЛНОСТ...

11. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, et al. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg* 2012; 29: 6-17 [PMID: 22441614. doi: 10.1159/000335713].
12. Dar FS, Atiq M, Shahzadi N, et al. Outcomes after surgical resection of hilar cholangiocarcinoma. *J Coll Physicians Surg Pak* 2019; 29: 874-877 [PMID: 31455485. doi: 10.29271/jcsp.2019.09.874].
13. Miyazaki M, Yoshitomi H, Miyakawa S, et al. Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2015: the 2nd English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 249-273 [PMID: 25787274. doi: 10.1002/jhbp.233].
14. Coelen RJ, Huiskens J, Olthof PB, et al. Compliance with evidence-based multidisciplinary guidelines on perihilar cholangiocarcinoma. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 519- 526 [PMID: 28588883. doi: 10.1177/2050640616673517].
15. Zhang JZ, Yang CX, Gao S, et al. Three-dimensional visualization and evaluation of hilar cholangiocarcinoma resectability and proposal of a new classification. *World J Surg Oncol* 2023; 21 (1): 239.
16. Nooijen LE, de Boer MT, Braat AE, et al. National consensus on a new resectability classification for perihilar cholangiocarcinoma – A modified Delphi method. *Eur J Surg Oncol* 2023; 107117.

////////////////////////////////////

**ПЕТ/КТ-ОЦЕНКА НА ГЛОБАЛЕН БОЛЕСТЕН ТОВАР
(TNM, R) ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ –
ПРОГНОЗА И ПРЕДИКЦИЯ**

////////////////////////////////////

**проф. д-р Ирена Костадинова, дмн¹
проф. д-р Елена Пиперкова, дмн²
доц. д-р Лидия Чавдарова, дм²**

¹Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ Аржибадем Сити Клиник – София

²Клиника по нуклеарна медицина, УСБАЛ по онкология Проф. Иван Черноземски – София

ПЕТ/КТ-ОЦЕНКА НА ГЛОБАЛЕН БОЛЕСТЕН ТОВАР (TNM, R) ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ – ПРОГНОЗА И ПРЕДИКЦИЯ

*проф. д-р Ирена Костадинова, дмн¹
проф. д-р Елена Пиперкова, дмн²
доц. д-р Лидия Чавдарова, дм²*

¹Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ Аджубадем Сити Клиник – София

²Клиника по нуклеарна медицина, УСБАЛ по онкология Проф. Иван Черноземски – София

ОБЗОР

Холангиокарциномът (ХК) е най-честият злокачествен тумор на жлъчните пътища, съставляващ 10-20% от всички първични чернодробни тумори, с много ниска 5-годишна преживяемост от едва 30-35%. Това определя необходимостта от въвеждане на нови методи за диагноза, точно стадиране, рестадиране и адекватно мониториране на терапевтичния ефект. През последните години позитронно-емисионната томография, съчетана с компютър-томография (ПЕТ/КТ), все повече се налага като хибриден образен метод, с който се получава много ценна диагностична информация за ХК, допълнително към конвенционалните образни методи (КТ и магнитно-резонансна томография, МРТ), особено в случаи с несигурни резултати. Натрупват се доказателства и за многообещаващата роля на хибридна образна технология – позитронно-емисионна томография, съчетана с магнитно-резонансна томография (ПЕТ/МРТ) и на новия радиофармацевтик (РФ) ⁶⁸Ga-FAPI за визуализация на патологично повишена експресия на фибробласт-активния протеин в туморни лезии при диагностика, прогноза и предикция на терапевтичния отговор.

Увод

Холангиокарциномът (ХК) е най-честият злокачествен тумор на жлъчните пътища, съставляващ 10-20% от всички първични чернодробни тумори.¹ Разпространението на заболяването показва географски вариации, като е най-голямо в Югоизточна Азия, а в САЩ честотата му непрекъснато се увеличава през последните десетилетия, варирайки от 0.72 до 0.88 на 100 000.²

Въпреки терапевтичните успехи в онкологията, хирургичната резекция на тумора остава единствена потенциално радикална терапия, водеща до 5-годишна преживяемост от едва 30-35%,³ което показва, че усилията на специалистите трябва да бъдат насочени към нови методи за диагностика и терапия.

Основни методи за диагностициране, първично стадиране и рестадиране на ХК са ултразвукова диагностика (УЗ), компютър-томография

(КТ) и магнитнорезонансната томография (МРТ), които са с различно по-висока чувствителност и умерено висока специфичност, достигаща съответно до 91-97% и 60-81%.⁴

През последните години позитронно-емисионната томография, съчетана с компютър-томография (ПЕТ/КТ), с интравенозно въвеждане на ¹⁸F-FDG (флуор-маркирана глюкоза) все повече се налага като хибриден образен метод, с който се получава много ценна допълнителна диагностична информация при ХК, особено при някои ограничения на конвенционалните образни методи и неубедителни диагностични резултати. Понастоящем натрупваният се клиничен опит в мониторинга на ХК от прилагане на нов радиофармацевтик ⁶⁸Ga-FAPI, както и въвеждането на нов тип хибридна скенираща система в магнитно поле (ПЕТ/МРТ), представя доказателства за обещаващата им роля при стадиране, рестадиране, оценка на прогнозата и предикция на терапевтичния ефект.

Цел на тази статия е да представи ролята на ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ/⁶⁸Ga-FAPI ПЕТ/КТ и ПЕТ/МРТ за откриване, стадиране, планиране, оценка на ефект от терапия, прогноза и предикция при ХК.

ПЕТ/КТ за стадиране, рестадиране и определяне на резектабилност

В метаанализ, обхващащ 23 проучвания с 1232 пациенти, се изследва диагностичната точност на ¹⁸F-FDG-ПЕТ и ¹⁸F-FDG-ПЕТ-КТ за оценка на първичния тумор при интрахепатален ХК (иХК).⁵ Установява се чувствителност и специфичност на метода съответно от 81% и 82%. Проведен е и субгрупов анализ по отношение на локализацията на тумора – иХК, екстрахепатален ХК (еХК) и перихилусен ХК (пХК): доказва се по-висока точност при болни с иХК от тези с еХК с чувствителност и специфичност съответно 84-95% и 83-95% и 76% и 74%.

В друг метаанализ се проучва ефективността на ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ (чрез diagnostic odd ratio, DOR) при предоперативното стадиране на ХК, включително при пациенти с ангажиране на регионални лимфни възли (ЛВ) и далечни метас-

тази (М).⁶ Установява се, че DOR е 9.34 (95%CI 4.27-20.42) с точност от 86.4% и показва добри диагностични възможности. Субгруповият анализ според локализацията на първичния тумор демонстрира по-висока надежност при иХК (DOR 54.44), отколкото при еХК и пХК (DOR съотв. 2.55 и 2.75). По отношение на нодалните метастази данните от 10 проучвания подкрепят ефективността на метода с лека нехомогенност на резултатите, съответно с DOR от 11.34 (95%CI 4.79-26.80), I² = 40.5% и точност от 85.8%.

В голям метаанализ, обхващащ 47 проучвания с 2125 пациенти с ХК, се изследва ролята на ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ при стадиране и доказване на рецидиви за определяне на по-нататъшен терапевтичен подход.⁷ За диагноза на първичен тумор (Т) чувствителността и специфичността на метода е съответно 91.7% (95%CI 89.8-93.2) и 51.3% (95%CI 46.4-56.2) с точност от 86.7% (изчислено на базата на AUC). За метастази в ЛВ чувствителността и специфичността са съответно 88.4% (95%CI 82.6-92.8) и 69.1% (95%CI 63.8-74.1) с точност от 85.2%, а за далечни метастази са съответно 85.4% (95%CI 79.5-90.2) и 89.7% (95%CI 86.0-92.7) с висока точност от 92.5%. За оценка на рецидив чувствителността и специфичността са съответно 90.1% (95%CI 84.4-94.3) и 83.5% (95%CI 74.4-90.4), също с висока точност от 95.9%. Авторите правят заключението, че данните потвърждават необходимостта от включването на метода не само за стадиране, но и за ранно откриване на рецидиви с оглед предикция на лечението. Тези нуклеарно-медицински хибридни диагностични методи са „златен стандарт“, когато ХК се изявява като карцином с неуточнена първична локализация (НПЛ) с първа клиничва проява на дисеминация или когато другите образни методи са с ограничени възможности за локализиране на тумора.

В систематичен анализ, обхващащ 12 проучвания с 468 пациенти с ХК и карцином на жлъчен мехур (КЖМ), е изследвана ролята на ПЕТ/КТ за детекцията на портални и екстрапортални нодални, сателитни чернодробни и екстраабдоминални метастази.⁸ Установява се, че методът има ниска чувствителност, но висока специфичност за оценка на регионални ЛВ,

ПЕТ/КТ-ОЦЕНКА НА ГЛОБАЛЕН БОЛЕСТЕН ТОВАР (TNM, R)...

с ограничена роля за визуализация на чернодробни метастази, но е полезен при екстраабдоминални метастази и в случаи с несигурни резултати от КТ и МРТ.

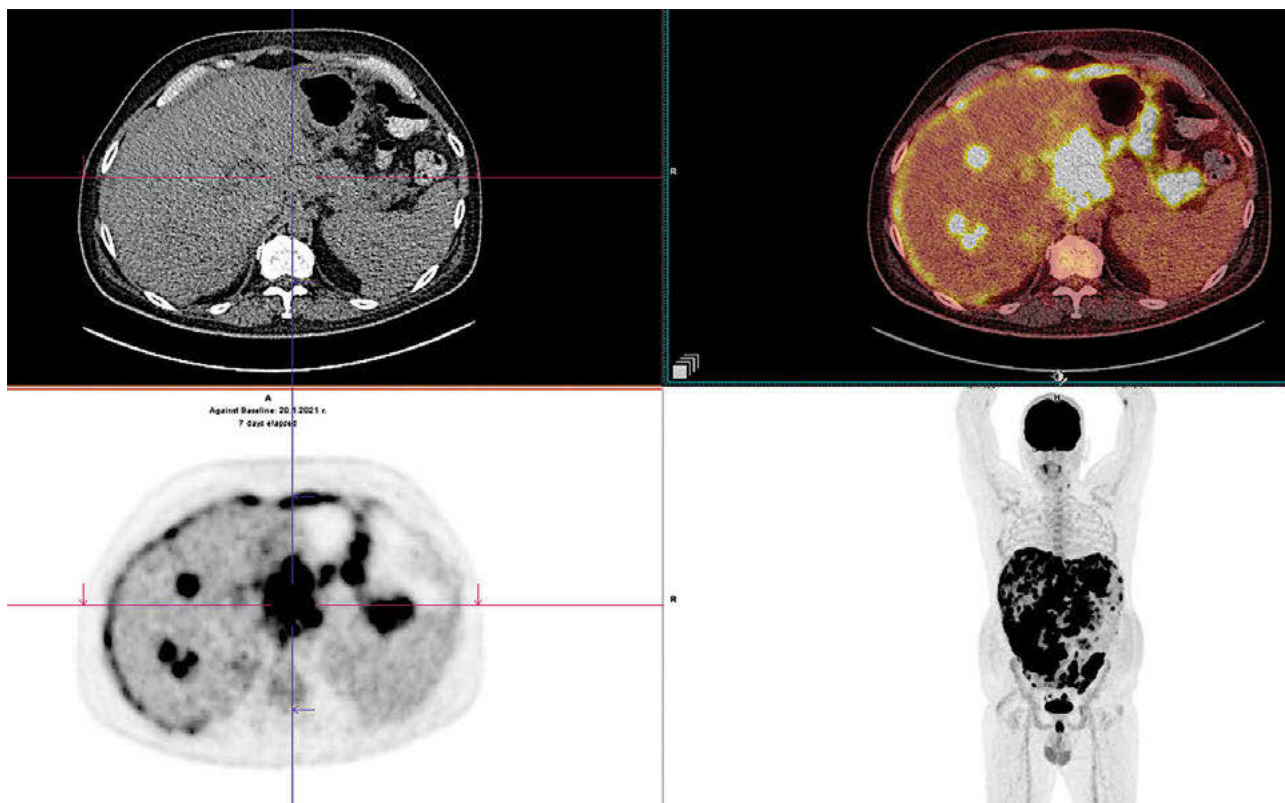
В обзорна статия за ролята на ПЕТ/КТ за диагностициране на ХК се посочва, че методът е с по-ниска точност при инфилтративни срещу фокални форми и е затруднен при разграничаване от склерозиращ холангит, но може да е полезен при визуализиране на малки метастатични лимфни възли.^{9, 10}

В препоръките на NCCN¹¹ за стадиране и рестадиране с ПЕТ/КТ се заключава, че методът може да се използва за изясняване на предоперативния N- и M-статус при пациенти с ХК. Методът демонстрира големи възможности при рестадиране за диференциране на витален тумор от постлъчетерапевтична фиброза. На *Фиг.1* е представен наш пациент с НПА, насочен за диагностично уточняване и TNM-стадиране с ¹⁸F-FDG ПЕТ-КТ изследване.

В метаанализ за оценка на ефективността на различни образни методи по отношение на резектабилност на ХК се доказва, че КТ е метод на избор с висока чувствителност, но с ниска специфичност – съответно 91-97% и 63-75%, с ограничени възможности по отношение на малки чернодробни лезии и лимфни възли, където ПЕТ/КТ е обещаващ метод.¹² Изследване с МРТ е със сравними резултати – чувствителност и специфичност съответно 90-97% и 60-81%, но с недостатъчна чувствителност от 73% при визуализиране на обхванати съдови структури.

ПЕТ/КТ за оценка на глобален болестен товар

В метаанализ от 2019 г. за приложение на ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ при uХК се заключава, че с включването му в диагностичния алгоритъм се променя терапията в 15% от болните, като в болшинството от случаите се визуализират



Фигура 1. Стадираща ¹⁸F FDG ПЕТ/СТ при пациент с екстрахепатален холангиокарцином, перитонеални, чернодробни и лимфни метастази и асцит, насочен за провеждане на химио- и таргетна терапия (Клиника по ядрена медицина, УСБАЛО „Проф. Иван Черноземски“, София)

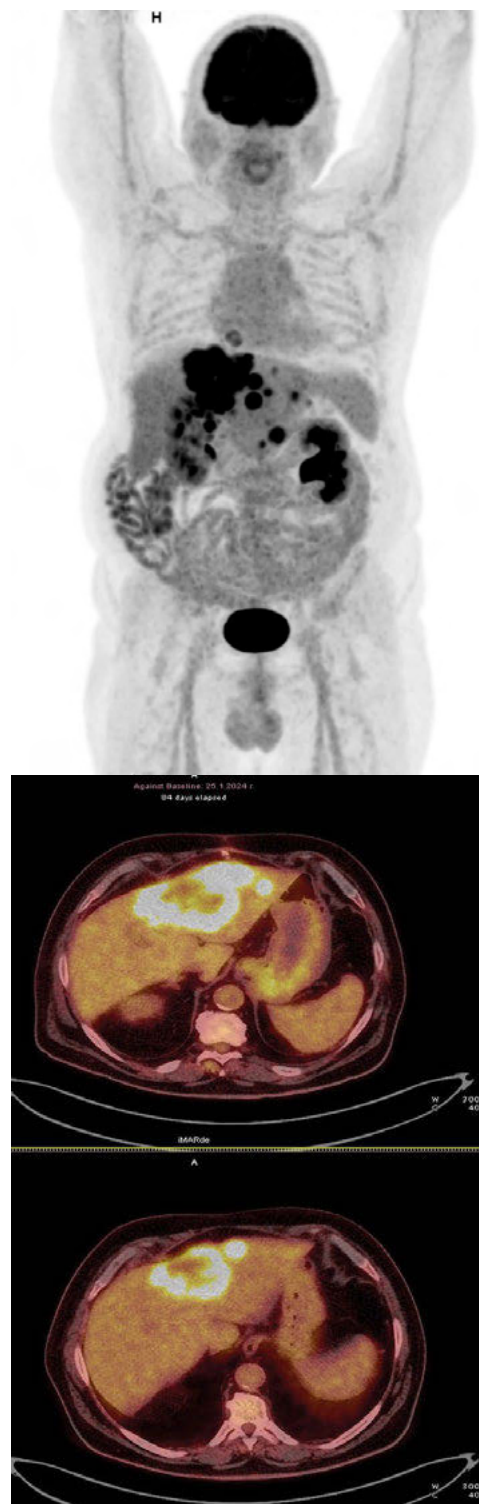
повече метастатични огнища – до 78%, които повишават стадия на заболяването. Предтерапевтичните високи стойности на SUVmax са свързани с по-ниска преживяемост и по-лоша прогноза (HR 1.79; 95% CI 1.37-2.33, $p < 0.001$).⁶

В голяма обзорна статия се подчертава, че резултати от ПЕТ/КТ имат значима роля при избора на адекватна терапия при болни с промяна от 17-30%, когато се приложи и то благодарение на факта, че се детектират повече неподозирани метастази.⁹ В други проучвания се установява промяна в терапевтичния план след прилагане на ПЕТ/КТ при 17% до 81.5% от пациентите, от които при 62.8% промените са значими (например преминаване от радикално към палиативно лечение поради визуализация на повече метастази и по-точното определяне на N- и M-статус).^{13, 14} Последното е от решаващо значение и за прогноза на пациенти тъй като 5-годишната преживяемост за N1 е само 27%, докато тази при N0 е 50%.¹⁵

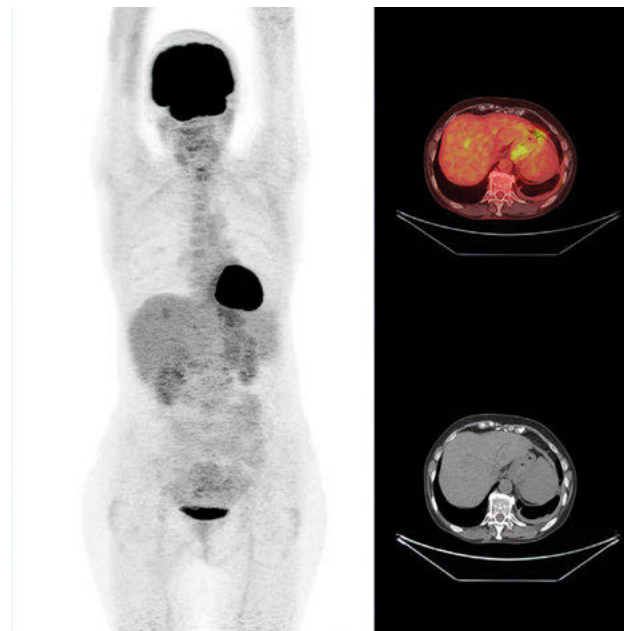
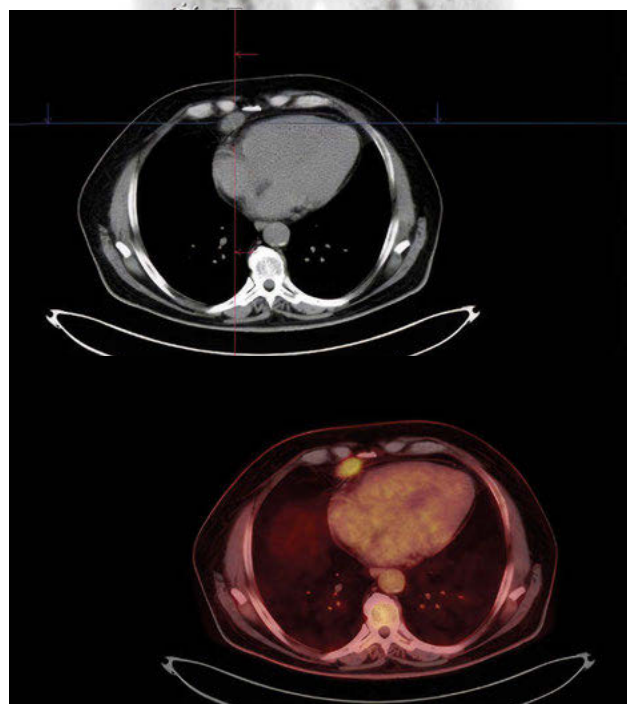
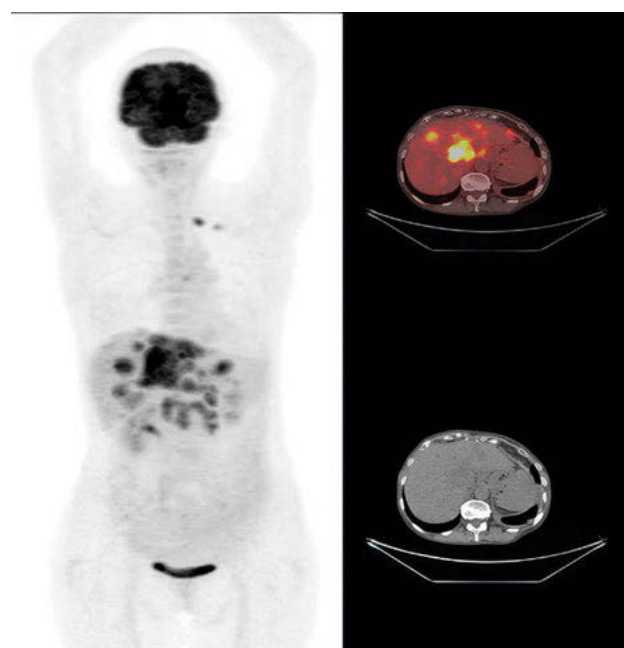
Въпреки че липсват метаанализи, в няколко проучвания се доказва категорична роля на ПЕТ/КТ за определяне на глобален болестен товар, прогноза и предикция чрез прилагане на метаболитни количествени параметри като SUVmax, MTV, TLG. Пациенти с по-високи стойности от ≥ 7.3 на SUVmax (HR 4.280, $p = 0.001$) и на MTV ≥ 431.6 (HR 2.186, $p = 0.030$) са със сигнификантно намалена преживяемост.¹⁶

При резектабилен ХК показателят SUVmax е независим прогностичен маркер по отношение на преживяемост без прогресия (ПБП) и обща преживяемост (ОП) след резекцията (съответно $p = 0.007$ и $p = 0.012$).¹⁷ Установява се също, че метаболитните маркери SUVmax ($p < 0.01$), MTV ($p < 0.001$) и TLG ($p < 0.001$) имат прогностично значение въз основа на предтерапевтично (базово) изследване и при болни с иноперабилан иХК, корелирайки статистически с ОП ($p < 0.001$).¹⁸

Според литературни данни ПЕТ/КТ може да е много полезна и при проследяване на терапевтичния ефект, тъй като метаболитните промени от тумора най-често предхождат морфологичните.^{19, 20} На Фиг. 2, 3, 4 са представени наши пациенти, насочени за диагностично уточняване, стадиране и рестадирание с ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ, както и за проследяване на ефекта от терапия.



Фигура 2. Пациент [cT3 (t) cN1 pM1 (hep, per)] с НПЛ, провел начална диагностична стадираща ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ, където се изобразява иХК с хиперметаболически супрадиафрагмален лимфен възел в долен медиастинум (Клиника по нуклеарна медицина, УСБАЛО „Проф. Иван Черномезски“, София)



Фигура 3. Контролна ПЕТ/КТ при същия пациент (от Фиг. 2) след химио-имунотерапия с данни за прогресия с увеличение на размера на тумора и на супрадиафрагмалния лимфен възел (Клиника по нуклеарна медицина, УСБАЛО „Проф. Иван Черноземски“, София)

Фигура 4. ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ при пациентка с ХК за проследяване на ефект от терапия с gemcitabine и oxaliplatin: (а) преди терапия; (б) след терапия – данни за частичен отговор (с остатъчна солитарна чернодробна лезия) (Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ Аджибадем Сити Клиник, София)

Диагностичен потенциал на ПЕТ/МРТ и ⁶⁸Ga-FAPI ПЕТ/КТ

Напоследък се появиха първи обещаващи резултати от прилагане на хибридна образна технология ПЕТ/МРТ за диагноза, стадиране и проследяване на терапевтичния ефект на редица онкологични заболявания.

В голямо ретроспективно проучване от 2021 г. се сравняват резултати от прилагане на ПЕТ/МРТ при 100 пациенти с карцином на билиарния тракт с тези от конвенционална КТ.²¹ Установява се значително подобрене на диагностичната точност при комбиниране на двете методики: при оценка на чернодробни метастази с добавяне на ПЕТ/МРТ към КТ тя нараства от 77% на 91%, на метастатичните лимфни възли – от 73% на 92%, при оценка на резектабилност – от 79% на 92%, а при диагностика на рецидив – от 81% на 100%. Авторите считат, че добавяне на хибридно образно изследване към КТ води до по-висока точност при стадиране, рестадиране и определяне на резектабилност на ХК.

В голям метаанализ, обхващащ 32 проучвания с 1626 пациенти, се сравняват диагностичните възможности на МРТ и ПЕТ/КТ при пациенти с ХК. По отношение на Т-стадий се установява чувствителност и специфичност на първия метод от 90% (95% CI 0.86-0.93) и 84%, докато при ПЕТ/КТ те са съответно 91% (95% CI 0.83-0.95) и 85% (95% CI 0.73-0.91). При N-стадиране чувствителността и специфичността на МРТ са съответно 64% (95% CI 0.52-0.74) и 69% (95% CI 0.51-0.87), а на ПЕТ/КТ – съответно 64% (95% CI 0.52-0.74) и 69% (95% CI 0.51-0.87). По отношение на M-стадиране чувствителността и специфичността на ПЕТ/КТ са съответно 56% (95% CI, 0.42-0.69) и 95% (95% CI, 0.91-0.97). Авторите заключават, че двете технологии имат сравними възможности по отношение на Т-стадий, по отношение на N-стадий точността не е достатъчно висока, а при M-стадиране ПЕТ/КТ може надеждно да се прилага за доказване на далечни метастази, но негативният резултат от оценка на лимфни метастази не изключва ангажирането им.²²

В клиничната научна литература се появяват научни проучвания с много добри диа-

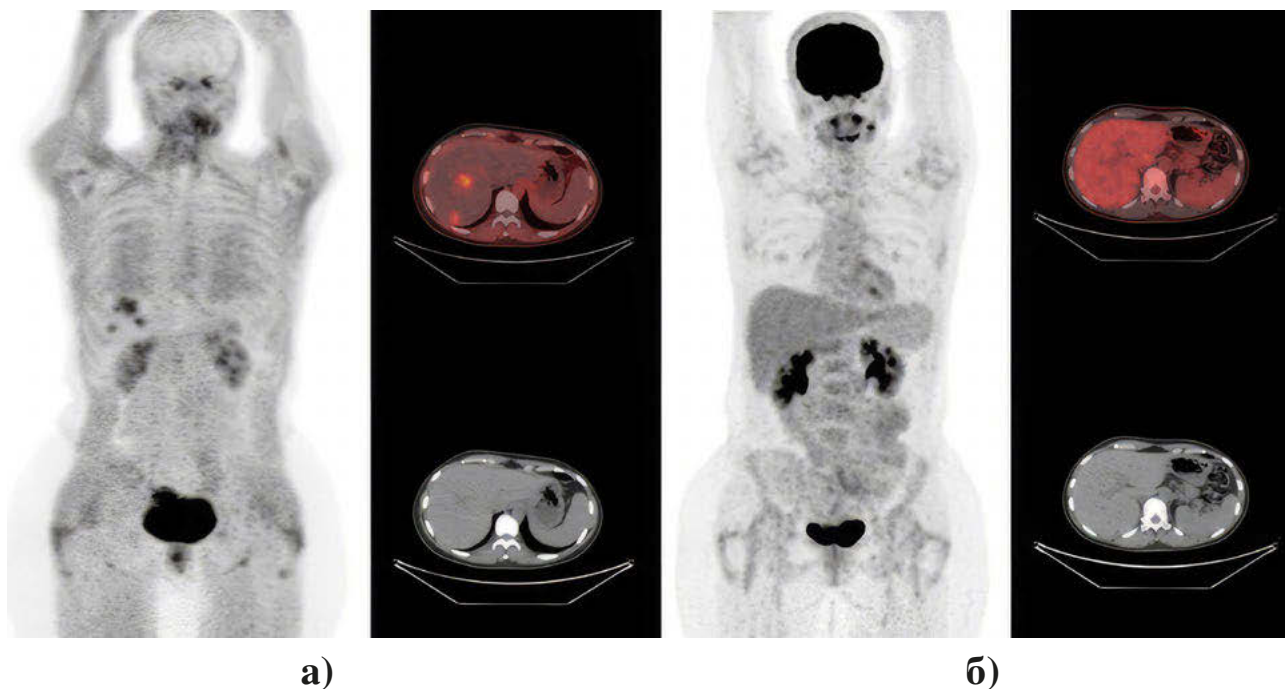
гностични резултати за приложение на нов туморотропен радиофармацевтик ⁶⁸Ga-FAPI. Радиофармацевтиктът FAP (fibroblast activated protein) се експресира от тумор-асоциирани фибробласти²³, открива се в над 90% от човешките епителни тумори и почти липсва в нормалните тъкани. Това го превръща в надежден биомаркер при създаване на нови тумор-изобразяващи радиофармацевтици за диагностика и при маркиране за радионуклидна терапия с алфа-или бета-емитиращ радионуклид (тераностика) с цел едновременно изобразяване и специфично таргетно лечение на туморите.

В проучване от 2023 г. върху 41 болни се установява, че чувствителността, специфичността и точността на ⁶⁸Ga-FAPI ПЕТ/КТ при болни с хепатобилиарни тумори са категорично по-високи от тези с ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ, съответно 94.4%, 100%, 95.24% срещу 50%, 100% и 57.14%.²⁴ Авторите считат, че новият радиофармацевтик има потенциално по-значима роля при оценка на тези тумори, включително и при муцин-продуциращи тумори, където ¹⁸F-FDG е с ниска степен на натрупване.

В друго проспективно проучване върху 18 пациенти с първичен или рецидивен хепатобилиарен тумор също се доказват по-добри диагностични възможности на ⁶⁸Ga-FAPI в сравнение с тези на ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ с чувствителност при детекция на първичен тумор съответно 100% срещу 81%, на нодални метастази – съответно 98% срещу 83% и на далечните метастази – съответно 100% срещу 79%.²⁵ С първия радиофармацевтик се визуализират повече метастатични огнища в 55% от болните. Заклучава се, че ⁶⁸Ga-FAPI е с по-големи възможности за точно стадиране и рестадиране на хепатобилиарни тумори и съответно за по-точно планиране на адекватна терапия. На *Фиг. 5* е представена наша пациентка, насочена за рестадиране едновременно чрез ПЕТ/КТ с ⁶⁸Ga-FAPI и с ¹⁸F-FDG. Визуализират се по-добрите възможности на първия радиофармацевтик.

Появиха се и други категорични резултати за по-добро контрастиране на тумора и съответно очаквана по-висока диагностична точност на новия радиофармацевтик ⁶⁸Ga-FAPI в сравнение с ¹⁸F-FDG.²⁶ В проучване с 10 паци-

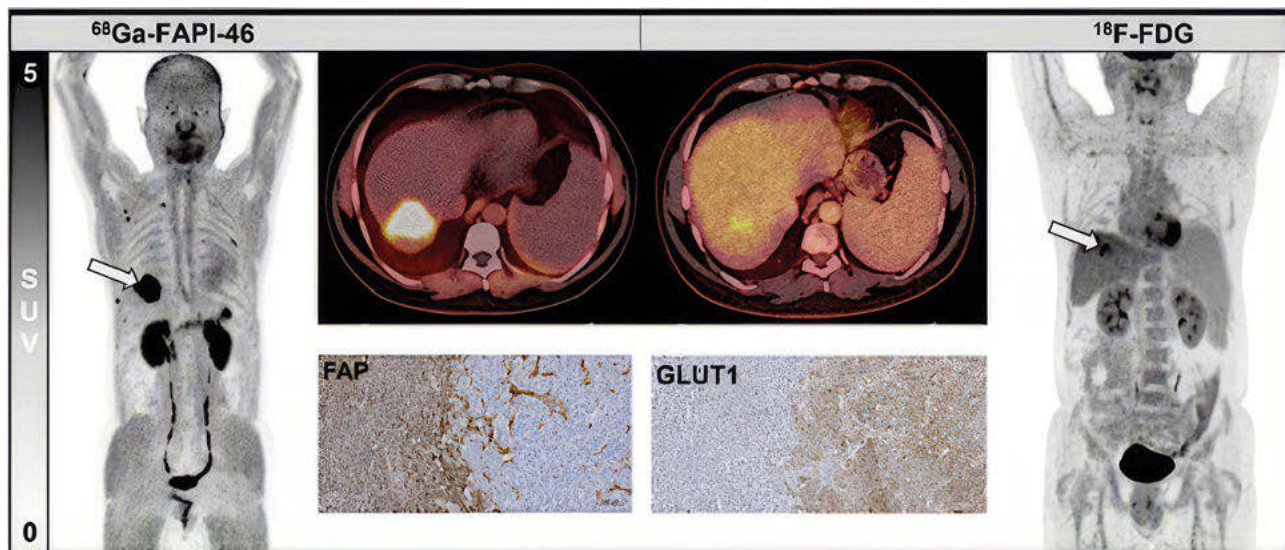
ПЕТ/КТ-ОЦЕНКА НА ГЛОБАЛЕН БОЛЕСТЕН ТОВАР (TNM, R)...



Фигура 5. ПЕТ/КТ изследвания на пациентка с ХК за рестадиране: (а) с ^{68}Ga -FAPi (визуализират се няколко лезии в областта на първичния тумор) и (б) с ^{18}F -FDG (не се визуализират чернодробни лезии – данни за фалшиво негативен резултат) (Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ Агжибадем Сити Клиник, София)

енти, изследвани едновременно и с двата радиофармацевтика, се установява, че SUV_{max} с ^{68}Ga -FAPi-46 и ^{18}F -FDG ПЕТ/КТ по отношение на първичен тумор, нодални и далечни метастази е съответно 14.5 срещу 5.2 ($p=0.043$), 4.7 срещу 6.7 ($p=0.05$) и 9.5 срещу 5.3 ($p=0.046$). Тумори

в стадий III са със значимо по-високо натрупване на ^{68}Ga -FAPi-46 в сравнение с това в стадий II – SUV_{max} 12.6 срещу 6.4 ($p=0.009$). Заклучава се, че новият радиофармацевтик е със значително по-добри възможности за детекция на туморните лезии (Фиг. 6).



Фигура 6. Сравнение на образи с ^{68}Ga -FAPi-46 и ^{18}F -FDG при пациент с иХК: визуализира се изображение на тумора с многократно по-висок висок контраст при ^{68}Ga -FAPi-46 в сравнение с ^{18}F -FDG (адаптирано по Pabst K, et al. J Nucl Med 2023; 64 (7): 1049-1055)

Заклучение

При пациенти с ХК провеждане на ¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ за цялостно TNM-стадиране е от значение за определяне на терапевтичния подход и оценка на метаболитния отговор. При суспекция за рецидив методът може да бъде полезен при неясни/несигурни данни от конвенционални образни методи.

¹⁸F-FDG ПЕТ/КТ може успешно да се използва за оценка на глобален болестен товар чрез метаболитни количествени параметри (SUVmax, MTV, TLG) за определяне на прогноза и предикция на терапевтичен ефект.

Най-новите резултати от прилагане на хибридна образна технология ПЕТ/МРТ и на новия радиофармацевтик ⁶⁸Ga-FAPI за диагностика, стадиране и проследяване на терапевтичен ефект са многообещаващи и показват много добри възможности, но все още са необходими повече клинични проучвания и метаанализи.

Литература

1. Patel T, P. Singh. Cholangiocarcinoma: Emerging approaches to a challenging cancer. *Current Opinion Gastroenterol* 2007; 23 (3): 317-323. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3280495451>.
2. Shaib Y, J. Davila, K. McGlynn, et al. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A true increase? *J Hepatol* 2004; 40: 472-477. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2003.11.030>.
3. Vitale A, Spolverato G, Bagante F, et al. A multi-institutional analysis of elderly patients undergoing a liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2016; 113: 420. doi: 10.1002/jso.24148.
4. Zhang H, Zhu J, Ke F, et al. Radiological imaging for assessing the respectability of hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 497942. doi: 10.1155/2015/497942.
5. Annunziata S, Caldarella C, Pizzuto DA, et al. Diagnostic accuracy of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of the primary tumor in patients with cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 247693. doi: 10.1155/2014/247693.
6. Hu J, Tang J, Lin C, et al. Preoperative staging of cholangiocarcinoma and biliary carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: A meta-analysis. *J Investig Med* 2018; 66 (1): 52-61. doi: 10.1136/jim-2017-000472.
7. Lamarca A, J. Barriuso, A. Chander, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatology* 2019; 71 (1): 115-129. doi: 10.1016/j.jhep.2019.01.038.
8. Srinivasa S, B. McEntee, J. Koea. The role of PET scans in the management of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer: A systematic review for surgeons. *Intern J Diagnostic Imaging* 2015; 2 (1). doi: 10.5430/ijdi.v2n1p1.
9. Sacks A, P. Peller, et al. Value of PET/CT in the management of primary hepatobiliary tumors, Part 2. *AJR* 2017; 197 (2). <https://doi.org/10.2214/AJR.11.6995>.
10. Olthof SC, Othman A, Clasen S, et al. Imaging of cholangiocarcinoma. *Visc Med* 2016; 32 (6): 402-410. doi: 10.1159/000453009.
11. National Comprehensive Cancer Network. Hepatobiliary Cancers. Version 1.2016. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf.
12. Zhang H, Zhu J, Ke F, et al. Radiological imaging for assessing the respectability of hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 497942.
13. Kiefer L, Sekler J, Gückel B, et al. Impact of ¹⁸F-FDG-PET/CT on clinical management in patients with cholangiocellular carcinoma. *BJR|Open* 2021; 3 (1): 20210008. <https://doi.org/10.1259/bjro.20210008>
14. Pevner JL, Tanvetyanon T. Prognostic value of positron emission tomography in advanced cholangiocarcinoma: A single-institution study and literature review. *Cureus* 2022; 14 (11): e31026. doi: 10.7759/cureus.31026.
15. Mar WA, Shon AM, Lu Y. et al. Imaging spectrum of cholangiocarcinoma: role in diagnosis, staging, and post-treatment evaluation. *Abdom Radiol (NY)* 2016; 41 (3): 553-567. doi: 10.1007/s00261-015-0583-9.
16. Lee Y, Yoo IR, Boo SH, et al. The role of F-18 FDG PET/CT in Intrahepatic cholangiocarcinoma. *JNMMI* 2017; 51: 69-78. <https://doi.org/10.1007/s13139-016-0440-y>.
17. Ma KW, Cheung TT, She W, et al. Diagnostic and prognostic role of 18-FDG PET/CT in the management of resectable biliary tract cancer. *World J Surg* 2018; 42 (3): 823-834. doi: 10.1007/s00268-017-4192-3.
18. Nanni Cr, Mosconi Cr, Dragonetti V, et al. Prognostic value of integrated morphofunctional imaging methods in inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Front Med* 2023; 10: 2023. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1204717>.
19. Jadvar H, Henderson RW, Conti PS. [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and positron emission tomography: Computed tomography in recurrent and metastatic cholangiocarcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31: 223-228.

20. Donswijk ML, Hess S, Mulders T, et al. [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose PET/computed tomography in gastrointestinal malignancies. *PET Clin* 2014; 9: 421-441.
21. Yoo J, Lee JM, Yoon JH, et al. Additional value of integrated 18F-FDG PET/MRI for evaluating biliary tract cancer: Comparison with contrast-enhanced CT. *Korean J Radiol* 2021; 22 (5): 714-724. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0689>.
22. Xujian H, J. Yang, J. Li, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic accuracy of staging in patients with cholangiocarcinoma. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (35): e20932. doi: 10.1097/MD.00000000000020932.
23. Altmann A, U. Haberkorn, J. Siveke. The latest developments in imaging of fibroblast activation protein. *JNM* 2021; 62 (2). doi: <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.244806>.
24. Rajarama V, L. Meenakshi, S. Ashwin, et al. Role of 68Ga-FAPI PET/CT in assessing hepatobiliary malignancies: a prospective pilot study. *Clinical Nuclear Medicine* 2023; 48 (6): e281-288. doi: 10.1097/RLU.0000000000004641.
25. Lan L, Zhang S, Xu T, et al. Prospective comparison of ⁶⁸Ga-FAPI versus ¹⁸F-FDG PET/CT for tumor staging in biliary tract cancers. *Radiology* 2022; 304 (3): 648-657. doi: 10.1148/radiol.213118.
26. Pabst KM, Trajkovic-Arsic M, Cheung PFY, et al. Superior tumor detection for ⁶⁸Ga-FAPI-46 versus ¹⁸F-FDG PET/CT and conventional ct in patients with cholangiocarcinoma. *J Nucl Med* 2023; 64 (7): 1049-1055. doi: 10.2967/jnumed.122.265215.

////////////////////////////////////

**ПЕТ/КТ-БАЗИРАНА РАДИОМИКА ПРИ
ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ: СРАВНЕНИЕ С
КОНВЕНЦИОНАЛНО БАЗИРАНИ МЕТОДИ**

////////////////////////////////////

доц. д-р Валерия Хаджийска, дм

Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ *Александровска* – София

ПЕТ/КТ-БАЗИРАНА РАДИОМИКА ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ: СРАВНЕНИЕ С КОНВЕНЦИОНАЛНО БАЗИРАНИ МЕТОДИ

доц. д-р Валерия Хагжуйска, дм

Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ Александровска – София

ОБЗОР

Радиомиката е метод за компютър-моделирано и високообемно извличане на количествени характеристики от медицински изображения, който придобива все по-важна роля в клиничната практика, особено в областта на онкологията. Най-общо с него е възможно преобразуване на данните от стандартните образно диагностични изображения в данни, които могат да бъдат обработвани допълнително, позволявайки разработване на диагностични, прогностични и прогнозни модели в клиничната практика.

Статията е литературен обзор на радиомичните модели, базирани на данни от конвенционални образни методи като като компютър-томография (КТ) и магнитно-резонансна томография (МРТ), които могат да окажат значително въздействие за подобряване на диагнозата, прогнозата и планирането на лечението при холангиокарцином (ХК), особено при интрахепатален вариант. Проучванията, които изследват ролята на FDG ПЕТ/КТ специално при ХК, по-принцип са ограничени, от една страна, поради по-малък брой пациенти и ретроспективен характер, а от друга страна, поради сравнително по-рядко клинично приложение на метода при тази туморна локализация. Независимо от това, са налице разработки, които представят интересни и обещаващи данни за бъдещи клинични ползи. Сред тях са вече наличните данни, че ПЕТ/КТ-базираната радиомика може да има ключова роля за оценката и стадиянето на ХК, особено за диференциране на първични хепатални тумори, както и за предоперативна оценка на микроваскуларна инвазия. Това би довело до много по-добре преценен и адекватен терапевтичен подход, а в повечето проучвания молекулярно базираните модели демонстрират по-висока предиктивна стойност в сравнение с КТ и клиничните данни.

Увод

Радиомиката представлява метод за компютър-моделирано и високообемно извличане на количествени характеристики от медицински изображения, който придобива все по-важна роля в клиничната практика, особено в областта на онкологията. Най-общо с него е възможно преобразуване на данните от стандартните образно-

диагностични изображения в данни, които могат да бъдат обработвани допълнително, позволявайки разработване на диагностични и прогнозни модели в клиничната практика.¹⁻³ Основната идея на проучванията в тази област е да докаже, че допълнителната, невидима за човешкото око информация, извлечена от стандартните изображения, може да има допълваща или взаимнозамменяема роля в сравнение с други категории

източници, като демографски характеристики, патология, кръвни биомаркери и геномика. Този допълнителен анализ на информацията позволява да бъде документирана и регистрирана детайлната интра-туморна и молекулярна структура на лезиите и техните заобикалящи зони, което би подпомогнало избора на персонализиран терапевтичен план. В допълнение, едно от най-интересните направления, които се развиват в последно време е т.нар радиогеномика, която комбинира и картографира радиомичните характеристики с тези от геномното профилиране, както и терапевтичния отговор от преходни линии на лечение, предоставяйки своеобразен модел и ключ към индивидуализиране на подхода при конкретния пациент. Корелацията на радиомичните с тези на геномните и други “омни” данни може да подпомогне не само решението за насочено тестване на определени гени алтерации в биопсичния материал, но и да направлява избора на биопсично място, имайки предвид хетерогенността и промяната в биологията на лезиите в хода на лечението. Това е от особено клинично значение, имайки предвид, че документираните “грешки” при вземане и интерпретация на хистопатологичния материал могат да достигнат до 23%, което е повече от достатъчно за да повлияе на следващия терапевтичен подход.⁴

Основни принципи на радиомикс-базираните модели

Процесът на получаване на един радиомичен модел е интригуващ и преминава през няколко етапа. Първият от тях включва самото събиране на изображения, получени от основни образно диагностични методи като компютър-томография (КТ), магнитнорезонансна томография (МРТ), ПЕТ/КТ или ПЕТ/МРТ. Генерираните от тях сурови обемни данни се използват за извличане на т.нар пиксел/воксел характеристики от образа, които се запазват в големи информационни хранилища, даващи достъп на различни клинични центрове и позволяващи съвместна и кумулативна работа.⁵ Вторият етап включва т.нар сегментация на образите, която се извършва с помощта на автоматични или по-

луавтоматични алгоритми, които отсяват информацията и изваждат от тях само зоните на интерес (туморни обеми).⁴ Следващата стъпка е извличане на определени характеристики от образите, които могат да бъдат разделени в следните пет групи: характеристики, базирани на размер и форма; характеристики, свързани с интензитета на изображението; характеристики, свързани с вокселите (текстури); характеристики, извлечени от филтрираните образи и т. нар. фрактални характеристики, свързани с неправилните очертания и форми на находките.

Сред гореизброените особено внимание заслужават т.нар. текстурални характеристики (текстури), които са в основата на радиомичните модели и дават специфична качествена и количествена информация за хетерогенността в структурата на самите лезии, която не може да бъде получена при стандартния анализ на образните данни. Най-общо те се разделят на три категории: статистически, структурални и спектрални. Статистическите текстури са недетерминирани показатели, свързани с разпределение на сивия цвят в зоната на интерес, групирани в такива от първи ред (анализ само на интензитета) и от втори ред (анализ на взаимовръзките между отделните нива на сивия цвят), които се използват за генериране на съответни матрици, като например Gray level cooccurrence matrices, Gray level run length matrices⁶, Size zone matrix и Neighborhood gray tone difference matrix.⁷ Структуралните характеристики предоставят данни за първородната структура под формата на микро и макротекстури. Спектралните характеристики, от своя страна, разчитат на честотното разпределение на сивия цвят в зоната на интерес и по същество работят чрез генериране на трансформационни модели, получени чрез регулиране на прозореца/филтъра по честотно и пространствено разпределение, като например Wavelet transform, Riesz transform, Stockwell transform model и др.⁶

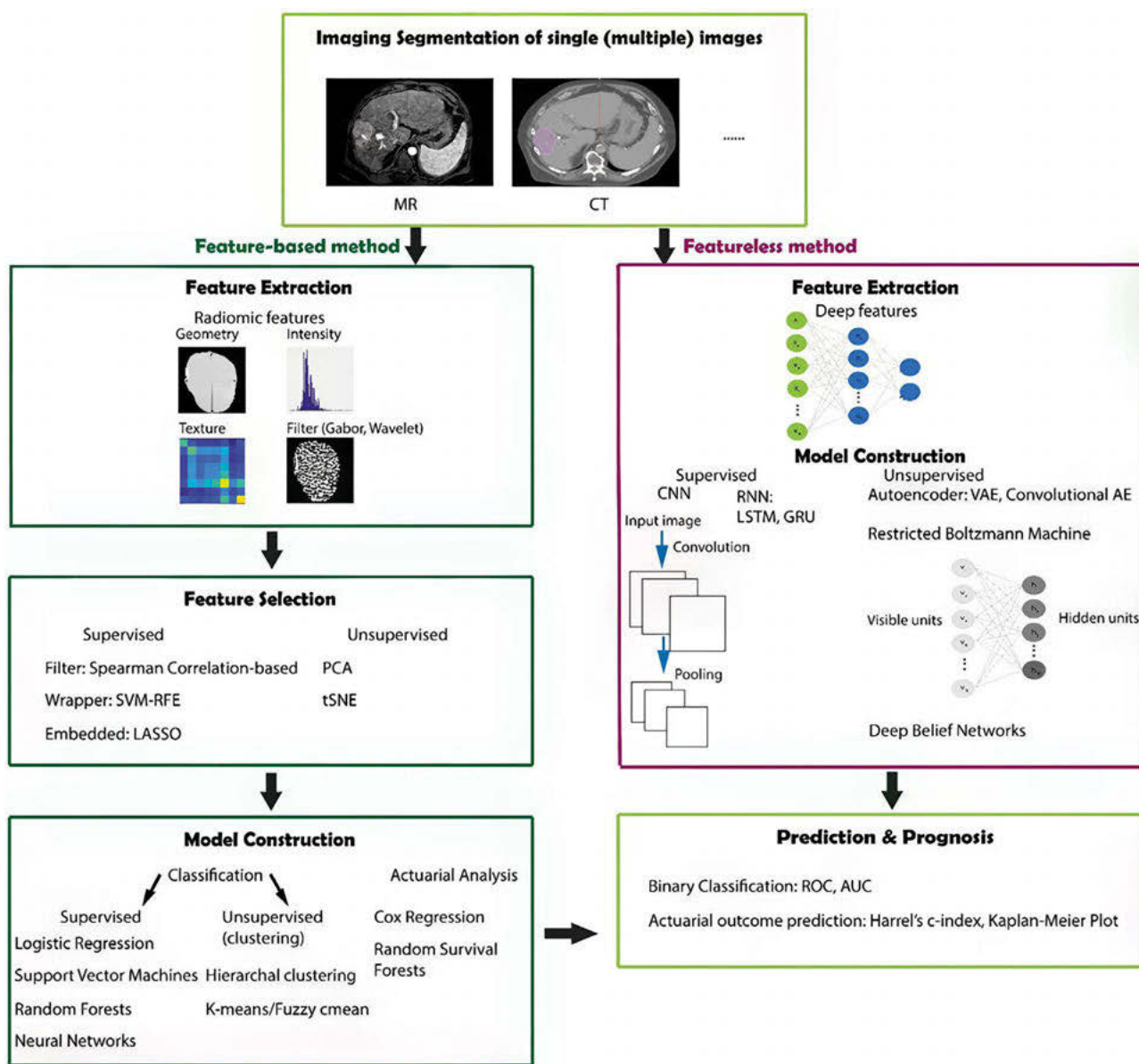
Четвъртият, последен етап от получаването на един радиомичен модел включва анализ на генерираните данни. Преди същинския анализ клиничните и молекулярните (понякога и генетичните данни) трябва да бъдат първо интегрирани. Съществуват различни методи за окончателен анализ, като най-общо различните характеристики се сравняват една с друга, за да се устано-

ПЕТ/КТ-БАЗИРАНА РАДИОМИКА ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...

ви дали носят някаква обща информация, която може да бъде адекватно интерпретирана. Два от най-популярните методи включват метода на контролирания и неконтролирания анализ. При контролирания анализ се използва една или няколко ясно дефинирани променливи за създаване на прогнозен модел. При по-често прилагания неконтролиран метод се обобщава и изследва информацията от всички възможни променливи чрез прилагане на кластерен или многокомпонентен анализ, а крайният резултат се представя графично чрез плот-криви, които позволяват по-

нататъшно групиране и отсяване само на информативните и възпроизводими зависимости.^{6, 8}

Едно от най-интересните направления, свързани с радиомиката в последните години, е инкорпорирането на изкуствения интелект (AI), който награжда т.нар. machine/deep learning метод в получаването на крайния радиомичен модел. Както стана ясно, традиционната радиомика включва механично извличане на характеристики от медицински изображения, които се използват за изграждане на прогнозни модели. За разлика от нея, радиомиката, базирана на machine learning или



Фигура 1. Схема на процеса, илюстриращ радиомичния анализ, базиран на machine/deep learning метод¹⁰

deep learning, използва възможността за автоматична екстракция на йерархични характеристики, базирани на класификатори, които в последствие се идентифицират и обединяват.⁹⁻¹² Това води до повишаване на предиктивната точност на радиомичния анализ поради възможност за извличане на по-високо разделителна и абстрактна информация. Един от най-широко прилаганите и добре работещи алгоритми, използвани при „deep learning“ технологията е т.нар. конвулутна невронна мрежа (CNN). Тя се състои от множество слоеве от изкуствени неврони, където всеки слой извлича все по-сложни данни от входящите изображения чрез т.нар. конволюционни операции. Тези мрежи са проектирани да научават автоматично йерархични характеристики директно от необработените данни на изображенията, което е значително предимство пред традиционните machine learning методи, които изискват процес на механично извличане и сегментация.¹³ Схема на процеса, илюстриращ радиомичния анализ, базиран на machine/deep learning метод е показана на *Фиг. 1*.¹⁰

Когато в горепосочения процес се интегрира AI, боравещ с данните от т. нар. супер-компютър, крайният резултат от deep learning технологията вече се интерпретира независимо, предлагайки индивидуализирани схеми на терапевтично поведение, проследяване и прогноза. Подобен високо технологичен компютър вече е инсталиран и на територията на България и понастоящем се счита за най-мощният супер компютър в Източна Европа. Неговото наименование е EuroHPC и е базиран на мощната архитектура BullSequana XH2000 на Atos. Съгласно характеристиките едно от направленията, в които може да работи суперкомпютърът, е т.нар. персонализирана медицина. Проектът е съфинансиран от България и EuroHPC JU със съвместна инвестиция на обща стойност 11.5 милиона евро.

Потенциална роля на радиомикс-базирани модели в клиничната практика

Основните потенциални клинични приложения на радиомичните модели в областта на онкологията могат да бъдат обобщени по следния начин.

Радиомичен модел за първоначална/диференциална диагноза на малигнени заболявания. Радиомиката може да подобри откриването и характеризирането на малигнените образувания, представяйки комплексна количествена информация, която превъзхожда традиционната интерпретация на изображенията. Това е от особено значение при разграничаване на малигнени от бенигнени промени, включително при карцином на гърда, бърбrecи и бели дробове.¹⁴⁻¹⁶ Едни от последните и интересни проучвания в тази област, например, проучват ролята на радиомичния анализ за разграничаване на гребноклетъчен белодробен карцином (NSCLC) от белодробен гранулом и на гребноклетъчен карцином (SCLC) от аденокарцином с постигнати отлични резултати в полза на радиомичния анализ, съответно с AUC 0.80 и 0.82 и AUC 0.61 и 0.65 за традиционния радиологичен анализ, използвайки хистологията като референтен стандарт.^{17,18}

Радиомичен модел за прогноза и стратификация на риска. Радиомиката може да се използва за генериране на комплексни прогнозни модели чрез корелиране на резултати от образните характеристики с тези от всички останали клинични изследвания, включително хистопатологични, лабораторни и геномни. В едно сравнително проспективно проучване, включващо анализ на 1615 радиомични характеристики, базирани на резултати от предтерапевтични ПЕТ/КТ и КТ образи на 300 пациенти (4 кохорти) с карцином на глава и шия, се доказва, че радиомичния анализ може да предскаже развитие на локорегионални рецидиви и далечни метастази, подпомагайки стратификацията на риска и персонализирането на терапевтичния план (валидационни кохорти AUC 0.69, CI 0.67 и AUC 0.86, CI = 0.88).¹⁹

Радиомичен модел за прогноза на терапевтичния отговор. В последните години с помощта на радиомиката вече се правят опити да бъде предсказан отговорът към различни видове противотуморна (химио-, лъче-, таргетна и др.) терапия, което би позволило своевременно коригиране на терапевтичния план и намаляване на страничните ефекти.²⁰ Използвайки радиомичен модел, базиран на предтерапевтични КТ-образи в

проспективно проучване, включващо 288 пациенти с NSCLC, третирани с едно- или двукомпонентна имунотерапия, *Tinali et al.* успяват да идентифицират и разграничат бързо- и хиперпрогресивните случаи с AUC от 0.804 до 0.865.²¹ Няколко други проучвания също показват, че радиомичните модели превъзхождат конвенционалните показатели [обем, гуаметър, натрупване на радиофармацевтика (SUV)] в прогнозата на терапевтичния отговор.²²⁻²⁴ С помощта на тази технология *Sun et al.* разработват интересен външно валидиран радиомичен алгоритъм, който комбинира данни от КТ-образи с данни от геномно профилиране (RNA секвениране от биопсичния материал), за да изчислят интрамурната лимфоцитна плътност (CD8 cell) за прогнозиране на вероятността на отговор към имунотерапия (AUC 0.67; 95%CI 0.57-0.77, $p = 0.0019$), предоставяйки клиничния потенциал на радиомиката като мощен инструмент за персонализирана терапия в нововъзникващото направление на имуноонкологията.²⁵

Радиомичен модел за предикция на генетичните особености на туморните образувания и изграждане на радиогеномичен профил. Установено е, че различното биологично поведение, обусловено от генетичните особености на тумора при белодробен карцином, демонстрира различни образни модели. *Aerts et al.* показаха, че радиомичните характеристики са тясно асоциирани с генетичния профил на туморите, като фаза на клетъчния цикъл, рекомбинация на ДНК, регулация на имунните механизми и др.²⁶ Допълнително е доказано, че множество мутации при глиобластом, като *1p/19q* делеция, метилиране на *MGMT*, *TP53*, *EGFR* и *NF1*, могат да бъдат доказани чрез магнитно резонансни волуметрични измервания, като туморен и некротичен обем и обем на контрастно усилване.²⁷

Както бе споменато, т.нар. радиогеномика е ново направление, при което с помощта на AI и deep learning методи е възможно да бъдат комбинирани данни от радиомични характеристики с тези от геномно профилиране и вероятно ще се поставят основите на т.нар. персонализирана медицина. Едно от основните усилия в тази посока понастоящем е насочено към прецизиране на лъчелечението, където с помощта

на радиогеномични модели се цели да се идентифицира индивидуалния терапевтичен отговор и тъканно специфичната радиоустойчивост, подпомагайки ефективността и безопасността на лъчелечебните методи.²⁸ При бъбречно-клетъчен карцином радиогеномиката цели да стратифицира рисковите групи още по-точно в сравнение със съществуващите понастоящем клинични модели, което да прецизира и в някои случаи да промени терапевтичната стратегия; необходими са още проспективни данни.²⁹

Радиомичен модел за разграничаване на истинска прогресия от радионекроза. Разграничаването на посттерапевтични промени от локална прогресия след стереотактична радиохирургия (SRS) за мозъчни метастази е много чест проблем и в проучванията радиомиката вече демонстрира значителен потенциал. В една от публикациите, например, радиомичните характеристики се инкорпорират в т.нар. IsoSVM-класификатор и показват чувствителност, специфичност и AUC съответно от 65.38%, 86.67% и 0.81, като само 73% от лезиите са класифицируеми чрез стандартна невро-рентгенологична оценка.³⁰

В обобщение, бъдещето на радиомиката се крие във възможността за интеграция с AI, за да подобри прецизираната медицина, особено в онкологията, чрез предоставяне на неинвазивни количествени биомаркери, които могат да послужат за индивидуализиране на подхода. Въпреки гореизброените потенциални приложения, остават много предизвикателства, свързани главно с необходимост от стандартизирани критерии за оценка, валидация и регулаторно одобрение.

Радиомикс при холангиокарцином, базиран на данни от конвенционални образни методи

Радиомичните модели при холангиокарцином (ХК) все още не са получили голяма популярност в клиничната практика в сравнение с някои други туморни локализации като белодробен карцином, карцином на гърда, глиобластом и др. Причината вероятно се крие в сравнително неви-

соката честота на самото заболяване и липсата на големи проспективни валидирани проучвания за това потенциално приложение. Тъй като от началото на своето възникване радиомичните модели се базират на методи в обхвата на конвенционалната образна диагностика, първоначално ще се разгледат текущите достижения на тази технология при ХК, базирани на КТ- и МРТ-изследвания. Счита се, че те могат да имат значителен потенциал, особено за итрахепатален ХК (иХК) в конкретни клинични ситуации.

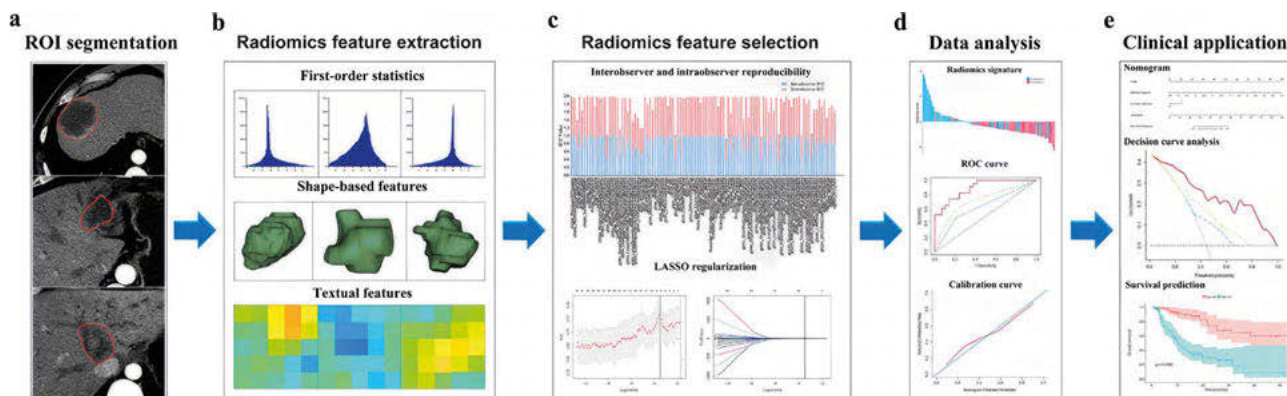
Определяне на риск за лимфогенно ангажиране. Радиомикс моделите показват обещаващи резултати за определяне на риск от лимфогенно разпространение при иХК. В проучване на *Ji et al.* се разработва номограма, инкорпорираща радиомични характеристики с нива на СА 19-9 при 103 пациенти с иХК, кандидати за радикална хирургия с лимфна дисекция; демонстрира се висока точност за предсказване на метастази в лимфни възли, включително при КТ-негативни случаи, с AUC 0.8462 за изследваната кохорта, AUC 0.8921 за валидационната кохорта и AUC 0.9224 за КТ-негативната субгрупа. Радиомичните характеристики са селектирани от контраст-усилени КТ-образи с дебелина на среза от 1.5 mm и включват общо 105 характеристики, групирани въз основа на формат ($n = 13$), статистически характеристики от първи ред ($n = 18$) и текстурални характеристики ($n = 74$), извлечени от предварително избраните и сегментирани триизмерни зони на интерес (ROI).³¹ По подобен начин *Zhang et al.* предлагат радиомикс базирана номограма, извлечена от 4-фазно КТ-изследване при 266 пациенти, претърпели радикална хирургия и лимфна дисекция; демонстрира се висока точност (AUC 0.98) и значима разлика за обща преживяемост (ОП), съответно 28.8% при пациенти с висок риск и 53.9% при тези с нисък риск ($p < 0.001$), определени спрямо номограмата.³²

Определяне на туморен грейдинг (G) и вероятност за микроваскуларна инвазия. В ретроспективно проучване *Fiz et al.* доказват, че КТ-базиран радиомичен модел показва по-добри възможности за диференциране на високостепенни нискодиференцирани тумори (G3) и микроваскуларна инвазия в сравнение с обикновени радиологични характеристики. Те анализират данни

от 244 пациенти, претърпели резекция по повод иХК, като определят зони на интерес от предоперативни КТ-образи в портална фаза, обхващащи областта на тумора (Tumor-VOI), заедно с 5 mm паренхимен пръстен около него (Margin-VOI); предиктивните модели са вътрешно валидирани и показват AUC 0.77 за диференциране на G3 и AUC 0.82 за микроваскуларна инвазия срещу AUC 0.69 и AUC 0.75 за клиничните модели.³³

Диференциална диагноза. С помощта на радиомични модели може да се направи диференциална диагноза между иХК и хепатоцелуларен карцином (ХЦК). В ретроспективно проучване, включващо общо 94 пациенти с хистологично доказан иХК ($n = 47$) и ХЦК ($n = 47$), *Mahmoudi et al.* използват образи от контраст-усилена КТ, за да изведат радиомичен модел, базиран на комбинацията от три радиомични характеристики и клинични данни (възраст и пол), които показват AUC 0.82 с използване на логистичен регресионен анализ. Моделът е добре калибриран с Youden J Index, предлагащ граница от 0.501 за разграничаване на иХК от ХЦК с чувствителност – 0.733 и специфичност – 0.857).³⁴

Определяне на преживяемост. Няколко проучвания доказват, че радиомичните модели могат да се използват за прогнозиране на преживяемост. *Ji et al.* установяват, че те могат да се използват при пациенти с иХК както за предсказване на ОП, така и за определяне на преживяемост без прогресия (ПБП). В ретроспективно проучване те използват кохорта от 103 пациенти, претърпели дефинитивна хирургия за иХК, и създават радиомичен модел, базиран на образи от контраст-усилена КТ, които включват характеристики, базирани на разлики във форма ($n = 13$), статистически характеристики от първи ред ($n = 18$) и текстурални характеристики ($n = 74$). Моделът е вътрешно валидиран чрез кохорта от групи 52 пациенти. Процесът на обработка на данни и получаване на радиомичен модел при това проучване е представен схематично на *Фиг. 2*. Авторите установяват, че високорисковата за метастазиране група, определена спрямо номограмата на модела, има достоверно по-ниска ОП и преживяемост без рецидив (ПБР) в сравнение с нискорисковата група ($p < 0.001$), а ради-



Фигура 2. Схематично представяне на получаване на радиомичен модел, базиран на образи от контраст-усилена КТ при пациенти с *иХХ*³¹

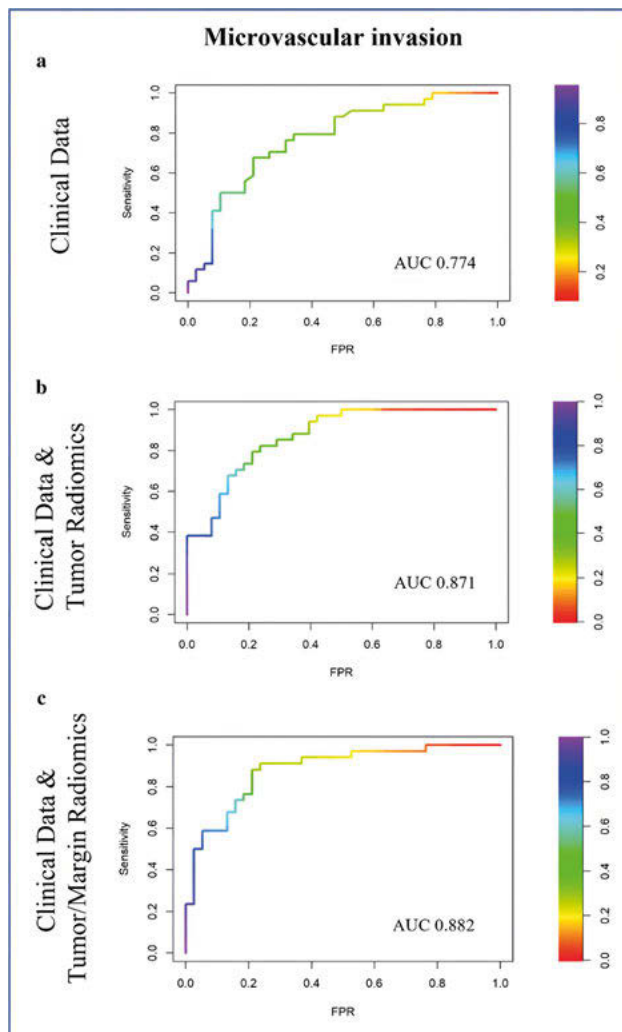
омичната номограма може да се използва като независим предоперативен способ за оценка на прогнозата при тези пациенти.³¹

В заключение може да се обобщи, че радиомичните модели, базирани на данни от конвенционални образни методи, като КТ и МРТ, могат да окажат значително въздействие за подобряване на диагнозата, прогнозата и планирането на лечението при ХК, особено при *иХК*. Необходими са обаче допълнителни проспективни проучвания, които да потвърдят тези констатации и да интегрират радиомичните модели в рутинната клинична практика.

ПЕТ/КТ-базиран радиомикс при холангиокарцином

Проучванията, които изследват ролята на FDG ПЕТ/КТ специално при ХК по-принцип са ограничени, от една страна, поради по-малък брой пациенти и ретроспективен характер, а от друга страна, поради сравнително по-рядко клинично приложение на метода при тази туморна локализация, което преди всичко има допълваща, а не основна роля за стадиране и рестадирание. В този смисъл ПЕТ/КТ-базираният радиомикс при ХК се представя с още по-оскъдни данни в литературата, основани на малък брой пациенти и клинични проучвания с умерена и ниска степен на доказателственост. Независимо от това, са налице разработки на отделни научни екипи, които представят интересни и обещаващи данни за бъдещи клинични ползи на радиомичните модели, базирани на данни от FDG ПЕТ/КТ и AI при ХК.

По отношение на първоначална диагноза и стадиране ПЕТ/КТ-базираните радиомични модели показват обещаваща роля за предсказване на хистопатологичните особености на тумора и прогнозата за ОП. В едно от проучванията е установено, че ПЕТ/КТ-базиран радиомични модели могат да се използват за определяне на туморен грейдинг (G) и микроваскуларна инвазия (МВИ) при *иХК* с по-висока точност в сравнение със самостоятелно приложение на клинични модели. В ретроспективно проучване със 74 пациенти, претърпели хепатектомия по повод на маса-формиращ *иХК*, се използват радиомични текстурални характеристики, изведени от предоперативни ПЕТ/КТ-образи в комбинация с клинични данни, за изграждане на радиомичен модел, предсказващ туморния G, МВИ, ОП и ПБП. За целта е извършена мануална многосрезова сегментация на туморните зони на интерес от ПЕТ-образите (Tumor VOI) и 5 mm полуавтоматични перитуморни зони на интерес (Margin VOI), като е установено, че първите имат по-висока точност в сравнение с клиничния модел – AUC 0.78 срещу 0.72 за G и 0.87 срещу 0.78 за МВИ. Добавяне на перитуморните зони на интерес допълнително подобрява точността за определяне на туморен G (AUC 0.83), но не и за МВИ (Фиг. 3). По отношение на ОП и ПБП комбинираният предоперативен клиникорадиомичен модел превъзхожда самостоятелните клинични модели – C-index 0.81 срещу 0.76 за ОП и 0.81 срещу 0.72 за ПСП; в сравнение с хистопатологичните и постоперативните данни е със сходно представяне – C-index 0.81 за ОП и 0.79 за ПСП.³⁵

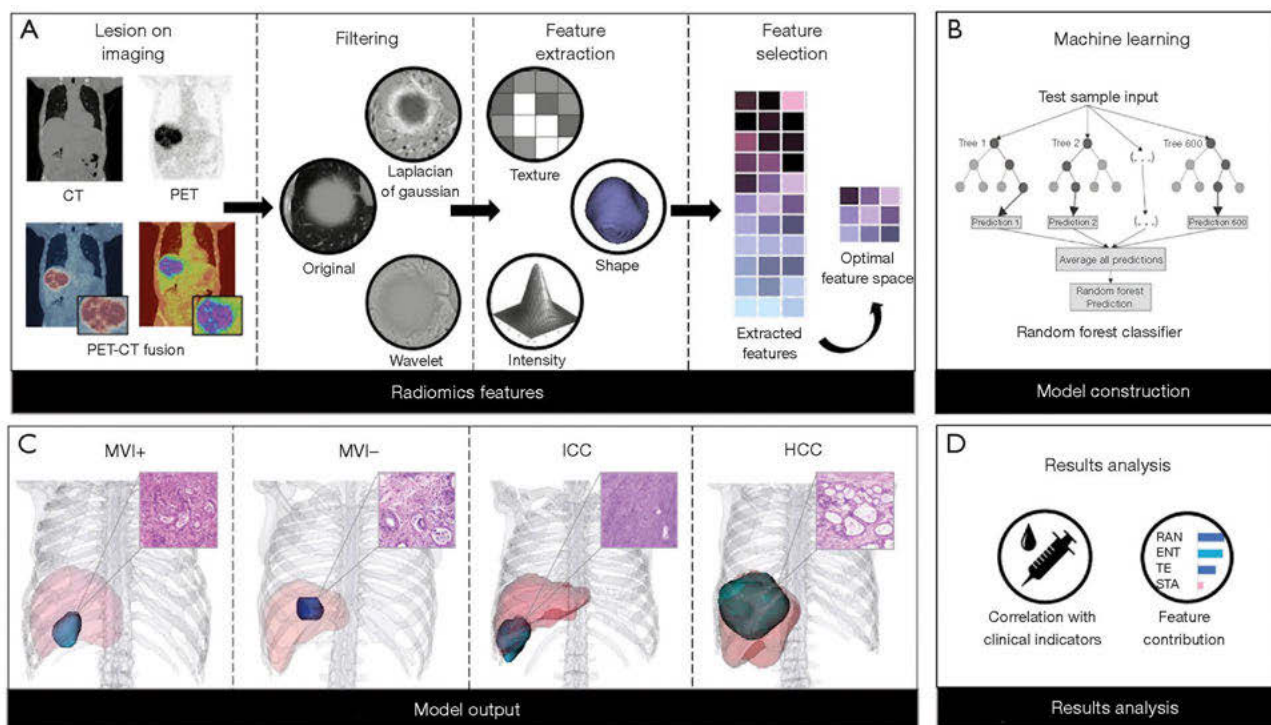


Фигура 3. Сравнителен анализ на точността при използване на различни прогностични модели (каиничен, каиникорадиомичен със зона на интерес от тумора, каиникорадиомичен с перитуморна зона на интерес)³⁵

Микроваскуларната инвазия е обект на интерес и в други проучвания, тъй като е ключов рисков фактор за възникване на ранни рецидиви както при *uXX*, така и при *ХЦК*. Напоследък усилията са насочени за намиране на по-точни начини за прогнозиране на статуса на МВИ преди операция. За тази цел широко се използва МРТ.³⁶ Сравнена с контраст-усилената КТ и МРТ, FDG ПЕТ/КТ неинвазивно отразява туморния метаболизъм и *in vivo* промените на молекулярно ниво. Доказано е също, че степента на натрупване на радиофармацевтика корелира със степента на диференциация (G) при *uXX*.³⁷ Следователно се очаква, че ПЕТ/КТ-базираната радиомика ще има

голям потенциал за прогноза и типизиране на *ХК* и МВИ поради демонстрираните предимства за чувствителност, специфичност и възможност за неинвазивна повторяемост. В ретроспективно проучване *Jiang et al.* използват предоперативни FDG ПЕТ/КТ-образи от 127 пациенти с *uXX* и *ХЦК* и суспектни данни за МВИ.³⁸ Използва се machine/deep learning метод, който извежда комбинациите от характеристики с най-висока предиктивна стойност, базиран на интегриран контролиран класификатор. За целта са екстрахирано общо 1815 радиомични характеристики (918 от КТ и 897 от ПЕТ) за всеки пациент. Те включват характеристики, свързани с интензитет, морфологични характеристики и текстурални характеристики. Характеристиките, свързани с интензитета, са от първи ред и представляват максимално, средно и средно абсолютно отклонение на стойностите на вокселите. Морфологичните характеристики са свързани с формата и включват геометрични свойства на тумора като ръбове и ъгли. Текстуралните характеристики са от трети ред и отразяват хетерогенността на тумора чрез разпределение в обща матрица. Процесът на получаване на радиомичния модел, базиран на ПЕТ/КТ, е демонстриран на *Фиг. 4*. Резултатите показват, че предиктивните модели, използващи две ПЕТ- и една КТ-характеристики, демонстрират висока точност за диференциацията на *ХЦК* и *uXX* с AUC от 0.86 и точност, чувствителност и специфичност съответно 0.82, 0.78 и 0.88 в тестовата кохорта. За прогнозиране на МВИ в групата на *ХЦК* моделът постига AUC от 0.88 с точност, чувствителност и специфичност съответно от 0.78, 0.88 и 0.60 от три ПЕТ-характеристики, свързани със стадия на тумора в тестовата кохорта. В групата на *uXX*, съставен от две ПЕТ-характеристики и стойност на СА19-9, моделът постигна AUC от 0.90 с точност, чувствителност и специфичност съответно от 0.77, 0.75 и 0.80. Авторите установяват, че характеристиките, които най-добре прогнозираат хистологичната класификация, са свързани с интензитета и текстурата на тумора. Това корелира с констатациите и на други проучвания, където ПЕТ/КТ-базираната радиомика отразява молекулярните характеристики на изображението

ПЕТ/КТ-БАЗИРАНА РАДИОМИКА ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...



Фигура 4. Получаване на радиомичен модел, базиран на ПЕТ/КТ-образи. (А) Извеждане на оптимална комбинация от радиомични характеристики. (В) Използване на machine/deep learning класификатор. (С) Резултатът от моделите за machine learning. (D) Анализ на резултати и прогнозиране на модела. HCC, хепатоцелуларен карцином; ICC, интрахепатален холангиокарцином; MVI+/MVI-, микроваскуларна инвазия положителна/отрицателна³⁸

и интрамурната хетерогенност, което може да бъде ефективен диагностичен инструмент за диференциране на първични чернодробни туморни формации.³⁹ Това откритие може да допринесе за диференциация между ХЦК и uХК, особено в случаи, когато тя е затруднена с помощта на конвенционални образни методи.

В проучване на *Jiang et al.* също е установено, че предиктивният радиомичен модел, включващ комбинацията от ПЕТ-, КТ- и клинично базирани характеристики, може да идентифицира повече от 77% от позитивните за МВИ случаи с AUC от 0.88-0.99 срещу 0.86 и 0.81 за МРТ. Допълнително ПЕТ-базираните характеристики имат по-голяма тежест в сравнение с клиничните, а характеристиките, свързани с интензитета (от първи ред), показват по-голямо значение в сравнение с текстуралните (от втори ред). Възможно обяснение на това е, че интензитетните и текстуралните характеристики на тумора отразяват и най-малката дискретна туморна активност и интрамурна хетерогенност. Друг

е проблемът, че пространствената разделителна способност на ПЕТ/КТ-изследването е сравнително ниска и има по-малко предимства при определяне на границите на тумора. Следователно колкото по-големи са стойностите на първите два фактора, толкова по-голяма е вероятността за МВИ. Тази констатация е в съответствие с предходни проучвания, които показват, че радиомичните характеристики в комбинация с неравни контурни очертания на лезиите, наличието на хипотензиоационно хало и интрамурни артериални съдове може да предскаже вероятността за МВИ с голяма точност.⁴⁰ Допълнително се установява и значима корелация между някои ПЕТ-радиомични характеристики от по-висок ред (както обхват и обща енергия) и степен на поглъщане на ¹⁸F-FDG (SUVmax, SUVmean, TLG) на лезията. Тази част от резултатите е важна, тъй като може да бъде индикатор за стадия на заболяването, особено в случаи, когато оценката с помощта на конвенционални клинични образни методи може да е затруднена или подценена.

Заклучение

В обобщение могат да се направят следните изводи: ПЕТ/КТ-базираната радиомика при чернодробни тумори може да придобие ключова роля за оценка и стадирание, особено за диференциране на първични хепатални тумори (ХЦК и uХК) и за предоперативна оценка на МВИ, което би довело до много по-добре преценен и адекватен терапевтичен подход. В повечето проучвания ПЕТ-базираните радиомични характеристики демонстрират по-висока предиктивна стойност в сравнение с КТ и клиничните данни. По този начин може да се получи надеждна и разбираема касификация на вида на хепаталния тумор и неговите характеристики чрез провеждане само на едно предоперативно изследване, което да насочи хирурзи и онколози към персонализирана терапевтична стратегия. В допълнение ПЕТ/КТ-базираната радиомика може да предскаже хистопатологичните особености на uХК и да позволи надеждна предоперативна оценка на прогнозата. Клинично значение има както радиомиката на туморната, така и на перитуморната област, а комбинираните клинично-радиомични модели превъзхождат самостоятелната предоперативна клинична оценка и постигат резултати, не по-ниски тези на от постоперативните модели. Въпреки това, необходими са още проспективни данни, които да потвърдят посочените анализи и да валидират радиомичните модели в клиничната практика.

Литература

- Ibrahim A, Vallières M, Woodruff H, et al. Radiomics analysis for clinical decision support in nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 2019; 49 (5): 438-449. doi: 10.1053/j.semnucmed.2019.06.005.
- Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016; 278 (2): 563-577. doi:10.1148/radiol.2015151169
- Guiot J, Vaidyanathan A, Deprez L, et al. A review in radiomics: making personalized medicine a reality via routine imaging. *Med Res Rev* 2022; 42 (1): 426-440. doi:10.1002/med.21846.
- Corrias G, Micheletti G, Barberini L, et al. Texture analysis imaging “what a clinical radiologist needs to know”. *Eur J Radiol* 2022; 146: 110055. ISSN 0720-048X, <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.110055>.
- Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, et al. Radiomics: The process and the challenges. *Magnetic Resonance Imaging* 2012; 30 (9): 1234-1248. doi:10.1016/j.mri.2012.06.010. PMC 3563280. PMID 22898692
- Ranjbar S, Ross Mitchell J. Chapter 8 - An Introduction to Radiomics: An Evolving Cornerstone of Precision Medicine. In *The Elsevier and MICCAI Society Book Series, Biomedical Texture Analysis*, 2017, Pages 223-245. ISBN 9780128121337, doi.org/10.1016/B978-0-12-812133-7.00008-9.
- Corrias G, Micheletti G, Barberini L, et al. Texture analysis imaging “what a clinical radiologist needs to know”. *Eur J Radiol* 2022; 146: 110055, ISSN 0720-048X, doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.110055.
- Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origi D, et al. Radiomics: The facts and the challenges of image analysis. *Eur Radiol Exp* 2018; 2 (1): 36. doi: 10.1186/s41747-018-0068-z. PMID: 30426318; PMCID: PMC6234198.
- Giger ML. Machine learning in medical imaging. *J Am Coll Radiol* 2018; 15 (3 Pt B): 512-520. doi: 10.1016/j.jacr.2017.12.028. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29398494
- Avanzo M, Wei L, Stancanello J, et al. Machine and deep learning methods for radiomics. *Med Phys* 2020; 47 (5): e185-e202. doi: 10.1002/mp.13678. PMID: 32418336; PMCID: PMC8965689
- Capobianco E, Deng J. Radiomics at a glance: A few lessons learned from learning approaches. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (9): 2453. doi: 10.3390/cancers12092453. PMID: 32872466; PMCID: PMC7563283.
- Wagner MW, Namdar K, Biswas A, et al. Radiomics, machine learning, and artificial intelligence-what the neuro-radiologist needs to know. *Neuroradiology* 2021; 63 (12): 1957-1967. doi: 10.1007/s00234-021-02813-9. Epub 2021 Sep 18. PMID: 34537858; PMCID: PMC8449698.
- Cheng PM, Montagnon E, Yamashita R, et al. Deep learning: An update for radiologists. *Radiographics* 2021; 41 (5): 1427-1445. doi: 10.1148/rg.2021200210. PMID: 34469211
- Caruso D, Polici M, Zerunian M, et al. Radiomics in oncology, Part 2: Thoracic, genito-urinary, breast, neurological, hematologic and musculoskeletal applications. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (11): 2681. doi: 10.3390/cancers13112681. PMID: 34072366; PMCID: PMC8197789.
- Suarez-Ibarrola R, Basulto-Martinez M, Heinze A, et al. Radiomics applications in renal tumor assessment: A comprehensive review of the literature. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (6): 1387. doi: 10.3390/cancers12061387. PMID: 32481542; PMCID: PMC7352711.

16. Wu G, Jochems A, Refaee T, Ibrahim A, et al. Structural and functional radiomics for lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48 (12): 3961-3974. doi: 10.1007/s00259-021-05242-1. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33693966; PMCID: PMC8484174.
17. Beig N, Khorrami M, Alilou M, et al. Perinodular and intranodular radiomic features on lung ct images distinguish adenocarcinomas from granulomas. *Radiology* 2019; 290: 783-792. doi: 10.1148/radiol.2018180910.
18. Lu EL, Li L, Yang L, et al. Radiomics for classification of lung cancer histological subtypes based on nonenhanced computed tomography. *Acad Radiol* 2019; 26: 1245-1252. doi: 10.1016/j.acra.2018.10.013.
19. Vallières M, Kay-Rivest E, Perrin LJ, et al. Radiomics strategies for risk assessment of tumour failure in head-and-neck cancer. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 10117. doi: 10.1038/s41598-017-10371-5. PMID: 28860628; PMCID: PMC5579274.
20. Peeken JC, Nüsslin F, Combs SE. Radio-oncomics: The potential of radiomics in radiation oncology. *Strahlenther Onkol* 2017; 193 (10): 767-779. English. doi: 10.1007/s00066-017-1175-0. Epub 2017 Jul 7. PMID: 28687979.
21. Tunali I, Gray JE, Qi J, et al. Novel clinical and radiomic predictors of rapid disease progression phenotypes among lung cancer patients treated with immunotherapy: an early report. *Lung Cancer* 2019; 129: 75-79. doi:10.1016/j.lungcan.2019.01.010. PMC 6450086. PMID 30797495
22. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline 18F-FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med* 2011; 52 (3): 369-378. doi:10.2967/jnumed.110.082404. PMC 3789272. PMID 21321270.
23. Hatt M, Majdoub M, Vallières M, et al. 18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. *J Nucl Med* 2015; 56 (1): 38-44. doi:10.2967/jnumed.114.144055. PMID 25500829
24. van Rossum PS, Fried DV, Zhang L, et al. The incremental value of subjective and quantitative assessment of 18F-FDG PET for the prediction of pathologic complete response to preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med* 2016; 57 (5): 691-700. doi:10.2967/jnumed.115.163766. PMID 26795288
25. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. *The Lancet Oncol* 2018; 19 (9): 1180-1191. doi:10.1016/S1470-2045(18)30413-3. PMID 30120041. S2CID 52032552.
26. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis“. *Eur J Cancer* 2012; 48 (4): 441-446. doi:10.1016/j.ejca.2011.11.036. PMC 4533986. PMID 22257792
27. Gutman DA, Dunn WD, Grossmann P, et al. Somatic mutations associated with MRI-derived volumetric features in glioblastoma. *Neuroradiology* 2015; 57 (12): 1227-1237. doi:10.1007/s00234-015-1576-7. PMC 4648958. PMID 26337765
28. El Naqa I, Kerns SL, Coates J, et al. Radiogenomics and radiotherapy response modeling. *Phys Med Biol* 2017; 62 (16): R179-R206. doi: 10.1088/1361-6560/aa7c55. PMID: 28657906; PMCID: PMC5557376.
29. Ferro M, Musi G, Marchioni M, et al. Radiogenomics in renal cancer management-current evidence and future prospects. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (5): 4615. doi: 10.3390/ijms24054615. PMID: 36902045; PMCID: PMC10003020.
30. Peng L, Parekh V, Huang P, et al. Distinguishing true progression from radionecrosis after stereotactic radiation therapy for brain metastases with machine learning and radiomics. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2018; 102 (4): 1236-1243. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.05.041. PMC 6746307. PMID 30353872
31. Ji GW, Zhu FP, Zhang YD, et al. A radiomics approach to predict lymph node metastasis and clinical outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur Radiol* 2019; 29 (7): 3725-3735. doi: 10.1007/s00330-019-06142-7. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30915561.
32. Zhang S, Huang S, He W, et al. Radiomics-based pre-operative prediction of lymph node metastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma using contrast-enhanced computed tomography. *Ann Surg Oncol* 2022; 29 (11): 6786-6799. doi: 10.1245/s10434-022-12028-8. Epub 2022 Jul 4. PMID: 35789309.
33. Fiz F, Rossi N, Langella S, Ruzzenente A, et al. Radiomic analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma: non-invasive prediction of pathology data: A multicenter study to develop a clinical-radiomic model. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (17): 4204. doi: 10.3390/cancers15174204. PMID: 37686480; PMCID: PMC10486795.
34. Mahmoudi S, Bernatz S, Ackermann J, et al. Computed tomography radiomics to differentiate intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2023; 35 (5): e312-e318. doi: 10.1016/j.clon.2023.01.018. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36804153.
35. Fiz F, Masci C, Costa G, et al. PET/CT-based radiomics of mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma improves prediction of pathology data and survival. *Eur*

- J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 49 (10): 3387-3400. doi: 10.1007/s00259-022-05765-1. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35347437.
36. Qian X, Lu X, Ma X, Zhang Y, et al. A multi-parametric radiomics nomogram for preoperative prediction of microvascular invasion status in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Front Oncol* 2022; 12: 838701. [Crossref] [PubMed]
37. Findlay JM, Antonowicz S, Segaran A, et al. Routinely staging gastric cancer with 18F-FDG PET-CT detects additional metastases and predicts early recurrence and death after surgery. *Eur Radiol* 2019; 29: 2490-2498.
38. Jiang C, Zhao L, Xin B, et al. 18F-FDG PET/CT radiomic analysis for classifying and predicting microvascular invasion in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Quant Imaging Med Surg* 2022; 12 (8): 4135-4150. doi: 10.21037/qims-21-1167. PMID: 35919043; PMCID: PMC9338369.
39. Banerjee S, Wang DS, Kim HJ, et al. A computed tomography radiogenomic biomarker predicts microvascular invasion and clinical outcomes in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015; 62: 792-800. [Crossref] [PubMed]
40. Peng J, Zhang J, Zhang Q, et al. A radiomics nomogram for preoperative prediction of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Radiol* 2018; 24: 121-127. [Crossref] [PubMed]

////////////////////////////////////
**ПОВИШЕНИЕ НА СЕРУМНИЯ БИОМАРКЕР СА 19-9 ПРИ
ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ – ПОЛЗИ И ДИЛЕМИ**
////////////////////////////////////

г-р Веселина Колева

Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ *Токуда* – София

ПОВИШЕНИЕ НА СЕРУМНИЯ БИОМАРКЕР СА 19-9 ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ – ПОЛЗИ И ДИЛЕМИ

д-р Веселина Колева

Аджубадем Сити Клиник УМБАЛ *Tokyuga* – София

ОБЗОР

Своевременната диагностика на холангиокарцинома (ХК) продължава да бъде медицинско предизвикателство поради липса на ранни и специфични клинични симптоми. Болшинството от пациентите са в напреднал стадий още към момента на откриване на болестта. Настоящият обзор представя клиничното значение на серумния туморен маркер СА19-9 – най-добре проучен и най-често използван, макар и да не е „златен стандарт“. Анализират се източниците на неспецифично повишение в стойностите на маркера и подходите за преодоляване на такива интерференции за постигане на правилна клинична интерпретация. Липсата на достатъчна чувствителност и специфичност са лимитиращи фактори за налагането на СА19-9 както в диагностиката, така и при проследяване на пациентите с ХК и включването му в клинични ръководства и препоръки.

Увод

Холангиокарциномът (ХК) е злокачествено онкологично заболяване, което произхожда от билиарните епителни клетки и съставлява 3% от неоплазмите на гастроинтестиналния тракт.¹ Поради липсата на специфични клинични симптоми в голям процент от случаите той се открива случайно в напреднал стадий, когато терапевтичните възможности са силно ограничени и с несигурни резултати. Проучвания докладват данни, че само 20% от случаите са с резектабилен тумор към момента на диагностикациране, а сред пациентите с негативни резекционни линии след хирургично лечение общата 5-годишна преживяемост е едва 20-50%, а преживяемостта без болест (ПББ) е 30%.^{2,3}

Откриването на болестта в по-ранен стадий би увеличило 5-годишната преживяемост и би дало възможност за радикално хирургично лечение. За осъществяване на тази цел изследователите работят усилено върху идентифициране на нови диагностични модалности или биомаркери. Като биомаркер се определя всяка молекула, структура или процес, които достатъчно надеждно могат да бъдат измерени в човешкото тяло или в негови продукти и да повлияват или предсказват наличието или изхода от заболяване. Голям брой нови биомаркери се проучват и обхваща както структурата на маркера – белтъци, въглехидрати, нуклеотиди, така и биологичната течност, в която може да бъде установен и измерен – кръвен серум, ури-

на, изпражнение, жлъчен сок, течност от чернородробна киста. Многообразие има и по отношение на методите за измерване на маркерите – инвазивност при получаване на пробата, аналитична и диагностична специфичност и чувствителност.⁴ Тези биомаркери обаче все още са в етап, далечен от приложение в рутинната клинична практика.

Към настоящия момент най- широко прилаган в рутинната клинична практика при пациенти с ХК е въглехидратният антиген 19-9 (CA19-9). Все повече проучвания и метаанализи поощряват включването му като допълващ тест (не самостоятелно) в диагностиката на ХК, но едновременно с това категорично се подчертава недостатъчната му специфичност и чувствителност, както и липсата на утвърдени валидирани отрязващи стойности за различните клинични индикации.⁵

Цел на настоящия обзор е да представи възможностите на CA19-9 като серумен маркер за своевременна диагностика, изграждане на предикция и прогноза, оценка на ефекта от лечение и ранно откриване на рецидиви и прогресия при пациенти с ХК.

Клинично значение на CA19-9 при ХК

Серумът е най-често използваният биологичен материал за анализ на биомаркери поради сравнително лесното му получаване и нисък риск от усложнения за пациента, лесна предааналитична обработка и добиване на достатъчен обем проба. Едновременно с това той има и своите ограничения – възможност за разреждане на потенциалния туморен маркер или за маскирането му от други протеини, които се намират в пробата.

Биологична роля на CA19-9

Въглехидратният антиген 19-9 (CA19-9), известен също като Sialyl Lewis-a, е гликопротеинов комплекс, разположен по повърхността на клетките. За първи път е описан преди повече от 40 години (през 1979 г.) като туморен антиген, разпознат от моноклонално антитяло

(1116-NS 19-9) в клетъчна линия от колоректален карцином. По структура той представлява тетразахариден въглехидрат с трансмембранен белтъчен скелет и екстензивно разположени гликозилирани олигозахаридни вериги. За експресията на CA19-9 е необходим ензимът 1,4-фукозилтрансфераза, продукт на *Lewis* гена, който се открива само у пациенти, които са с *Lewis* (a-b+) или *Lewis* (a+b-) кръвни групи. По публикувани данни около 6% от кавказката популация и 22% от некавказката популация са генотипно *Lewis* (a-b-) и не синтезират CA19-9.⁶

Обичайно CA19-9 се експресира от дукталните клетки на панкреаса, билиарния тракт, епителните клетки в стомаха, дебелото черво, матката и слюнчените жлези. По време на канцерогенезата настъпва епигенетично подтискане на гена за синтез на 2->6 сиалилтрансферазата. Този ензим е отговорен за закачване на допълнителен остатък сиалова киселина и образуване на Disialyl Lewis-a. Така започват да доминират Sialyl Lewis-a, а не Disialyl Lewis-a (както е в нормалните епителни клетки). Sialyl Lewis-a играят роля на лиганд, към който се залавя ендотелният E-Selectin и се ускорява процесът на хематогенно метастазиране.^{7,8}

CA19-9 е най-добре проученият серумен туморен маркер, използван в диагностиката и мониторирането на пациенти с панкреасен дуктален карцином (ПДАК). В тази индикация, за разлика от ХК, той има общоприети отрязващи стойности за диагностика на болестта и изграждане на прогноза. Но CA19-9 не е достатъчно специфичен и се открива повишен също при пациенти с колоректален карцином, стомашен карцином, при някои хистологични типове овариален карцином.⁹

CA19-9 при диагностика на ХК

Своевременната диагностика на ХК е предизвикателство поради липса на специфична клинична картина на болестта и изявата на разнообразни неспецифични симптоми и лабораторни констелации в зависимост от локализацията – интра или екстрахепатална. Това поставя пред клинициста нелеката задача за широка диференциална диагноза и заблжител-

ПОВИШЕНИЕ НА СЕРУМНИЯ БИОМАРКЕР СА 19-9 ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...

лен мултидисциплинарен подход. Редица международни клинични ръководства (NCCN, ESMO и др.) включват в препоръките си за диагностика на ХК при високорискови пациенти изследване на серумен туморен маркер СА19-9, често в комбинация с СЕА, независимо от недостатъчно убедителните данни за неговата специфичност и чувствителност.^{10,11}

Метаанализ на данни от 31 проучвания (19 в Азия, 7 в Северна Америка, 5 в Европа) с общо 3303 участници (1264 пациенти и 2039 контроли) показва умерено значение на СА19-9 при диагностика на ХК.¹² Обобщената чувствителност на маркера е недостатъчно висока – 0.72 (0.7-0.75), а обобщената специфичност е преценена като добра – 0.84 (0.82-0.85). Авторите определят стойност на DOR от 15.1 (95%CI 10.7-21.32), което показва, че СА 19-9 може да се използва при диагностика на ХК. Това заключение се потвърждава и от обобщени ROC криви и площта под тях AUROC (0.83). Авторите подчертават висока хетерогенност на получените данни както по отношение на избраните гранични стойности и различни аналитични методи, така и поради наличие или липса на предшестващо доброкачествено заболяване на хепатобилиарната система (хетерогенност в избора на контролна група). И петте характеристики показват висока I² стойност: SEN 58.2%, SPE 87.8%, PLR 84.6%, NLR 58.9% и DOR 61.8% ($p < 0.01$). Проведеният подгрупов анализ показва, че за разлика от сходна специфичност, диагностичната чувствителност на маркера е различна между европейска (62%), азиатска (74%) и американска (71%) групи. Най-вероятно обяснение са различен стил на живот и разлики в генетични фактори. Заключението, което авторите правят е, че СА19-9 е надежден биомаркер с умерена чувствителност и висока специфичност за откриване на ХК. За изграждане на препоръки със силна степен на препоръчителност обаче са необходими нови многоцентрови проучвания с голям брой включени участници от различни раси и добър дизайн както за избор на контролна група, така и за документиране на съпътстващи променливи като възраст, пол, стил на живот и др.

Сходни на тези резултати докладва и друг метаанализ, акцентиращ върху диагностичната характеристика на СА19-9 при пациенти с карцином на жлъчен мехур (КЖМ), който включва данни от 27 проучвания с общ брой от 4300 пациенти.¹³ Обобщените чувствителност, специфичност и площ под кривата са съответно 0.70 (95%CI 0.63-0.76), 0.92 (95%CI 0.88-0.94) и 0.89 (95%CI 0.86-0.92). Обобщените процент на положителна вероятност е 8.30 (95%CI 5.84-11.69, I² = 81.8%), процент на отрицателна вероятност – 0.33 (95%CI 0.27-0.41, I² = 89.7%) и DOR – 25.13 (95%CI 5.83-39.89, I² = 98.4%). Резултатите показват значимо по-ниска чувствителност (0.69; 95%CI 0.61-0.77) и специфичност (0.91; 95%CI 0.87-0.95) на СА19-9, когато трябва да се разграничи КЖМ от доброкачествено заболяване на билиарния тракт. Заключението на авторите е, че СА19-9 притежава потенциал за откриване на КЖМ, но с умерена чувствителност и добра специфичност. И в този метаанализ се подчертава значението на избор на контролна група и брой на включени пациенти в проучване за определяне на диагностичната точност на маркера. Като недостатък се посочва хетерогенност на включените проучвания главно поради широк диапазон на концентрации на СА 19-9, избрани като гранична стойност в различните публикации (между 25 и 350 U/ml). Тази хетерогенност оказва още по-силно влияние върху специфичността на маркера в комбинация с вида на избраната контролна група – здрави доброволци или пациенти с доброкачествени заболявания, като първичен склерозиращ холангит и др. Концентрация на СА19-9 > 100 U/ml при малигнена билиарна стеноза без бактериален холангит предполага наличие на перихилусен ХК.¹⁵ Друго проучване докладва данни, че при пациенти с първичен склерозиращ холангит, който е сигнификантен рисков фактор за ХК, гранична стойност от 129 U/mL има чувствителност от 78.6% и специфичност от 98.5%, положителна предсказваща стойност от 56.6% и отрицателна предсказваща стойност от 92% за диагностика на ХК.¹⁶

Друго диагностично предизвикателство е разграничаване на интрахепатален ХК от хепатоцелуларен карцином (ХЦК). Докладваната диагностична точност на серумния СА19-9 при та-

кава индикация е умерена – между 63% и 67%.¹⁷ Още по-комплицирана е диагностиката, когато се касае за комбиниран хепатоцелуларен-холангиокарцином, защото при него както поведението, така и прогнозата са различни, а клиничните симптоми и образната находка често се препокриват. Затова неинвазивната предоперативна диференциална диагностика е критично важна. Различни автори препоръчват едновременно определяне на серумните туморни маркери СА19-9 и алфа-фетопротеин (AFP) с образно изследване. В проучване на *Yang J al.* са анализирани резултати от едновременно изследване на СА19-9, AFP и контраст-усилена ехография на черен дроб при 134 пациенти на възраст 51.4 ± 9.4 години, от които 108 са мъже.¹⁸ Като отрязващи стойности за СА19-9 е приета концентрация > 100 U/ml, а за AFP > 20 ng/ml. Честотата на повишение на маркерите при комбиниран хепатоцелуларен-холангиокарцином за СА19-9 е 11.4%, за AFP е 51.4%, а едновременно повишение и на двата маркера се открива при 8.6% от пациентите. Чувствителността на комбинирания подход за разграничаване на хепатоцелуларен-холангиокарцином от ХК или ХЦК е изчислена на 40%, специфичността е 89.9%, PPV е 58.3%, NPV е 80.9%, диагностичната точност е 76.9% и площта под кривата AUC е 0.649. Заключение на авторите е, че тези данни не са достатъчно убедителни за изграждане на силни препоръки и са необходими допълнителни проучвания с различни образни модалности.

Друга трудна за диагностика клинична индикация е КЖМ. Самостоятелното определяне на СА19-9 и в тези случаи не е достатъчно за поставяне на диагноза (особено при диференциране на карцином от полип в жлъчния мехур). По-добра диагностична точност има комбинирането на СА19-9 с други туморни или биохимични маркери. Например комбинацията на СА19-9 с СА242 и СА125 постига чувствителност от 69.2%, специфичност – 100% и PPV – 100%.¹⁹ Едновременното определяне на СА19-9 и отношение неутрофили към лимфоцити (NLR) показва чувствителност от 74.8% и специфичност от 89.7% за отдиференциране на КЖМ от аденом или полип.²⁰

В заключение може да се обобщи, че при клинично подозрение за ХК не се препоръчва самостоятелно изследване на серумен маркер

СА19-9 за диагностика, освен в комбинация с образно изследване и/или други туморни и биохимични маркери, като показател за големина на тумора, тежест на болестта и стадий.

СА19-9 при изграждане на прогноза и предикция

Въпреки че повишените стойности на СА19-9 в серума се асоциират с по-голям обем на туморната маса, метастазиране в лимфните възли или съдова инвазия, все още няма утвърдени отрязващи стойности, които да се ползват като контраиндикация за хирургично лечение при пациенти с доказан ХК.⁵ Някои автори доклаждат, че стойности на СА19-9 > 1000 U/ml се свързват с метастазирал ХК и позволяват маркерът да се ползва като сигнал за авансирало заболяване.²¹ В допълнение те посочват, че стойности на СА19-9 > 1000 U/ml са прогностични и за по-кратка преживяемост без прогресия (ПБП) и ранен рецидив (до 12 месеца) след хирургично лечение на перихилусен ХК.

Метаанализ, проведен от *Liu et al.*²², показва, че повишената предоперативна серумна концентрация на СА19-9 се свързва с 1.28 пъти по-висока смъртност. Прогностичното значение на маркера обаче може да се различава според локализацията на ХК (интра- или екстрахепатален).

Друго насока за приложение на СА19-9 е проучване на способността му да предскаже резектабилност при различни субтипове ХК. Има данни, че 10-45% от пациентите, преценени като резектабилни при началната оценка, се оказват нерезектабилни по време на експерименталната лапаротомия.²³ *Hu et al.* включват в проучване 471 пациенти с ХК и доклаждат, че при отрязваща стойност 204 U/ml СА19-9 показва чувствителност от 83.7%, специфичност от 80.0%, PPV от 91.1% и от NPV 66.7% за предикция на резектабилност на ХК.²⁴ Заключение на авторите е, че добавянето на туморния маркер към образните изследвания значимо намалява честотата на ненужна хирургия и забавяне в старта на палиативно лечение.

Понастоящем няма достатъчно обективни данни, че СА19-9 може да предскаже резекта-

билност при КЖМ. Проучване с 292 пациенти с КЖМ показва резултати, че предоперативно изследван СА19-9 ≥ 98.9 U/ml независимо предсказва нерезектабилност с чувствителност от 76.3%, специфичност от 70.8%, PPV от 85.7% и NPV от 56.5%.²⁵ Тази гранична концентрация на СА19-9 трябва да бъде валидирана в проспективни многоцентрови клинични проучвания. В допълнение, трябва да се изградят препоръки за подход в случаи, когато има конфликт на предоперативната образна находка и стойностите на туморния маркер. Други автори проучват комбинирането на няколко туморни или туморни и биохимични маркери като добавяне на СЕА или фибриноген към СА19-9 за изграждане на предоперативна прогноза по отношение на преживяемост.^{26,27} За нерезектабилен КЖМ при пациенти, подложени на палиативна химиотерапия, проследяване на кинетиката на нарастване на СА19-9 прогнозира по-лоша обща преживяемост (ОП) и по-бърза прогресия на болестта.²⁸

Източници на интерференции и клинични дилеми при използване на СА19-9 при ХК

Подобно на много други туморни маркери, определяни в серум, СА19-9 също не е тъканно или органно-специфичен. Освен при ХК, той се открива в повишени концентрации и при редица други доброкачествени и злокачествени заболявания не само на гастроинтестиналния тракт, но и на отделителната, половата и дихателната системи. Не рядко развитието на ХК започва при наличие на предшестващо доброкачествено или възпалително заболяване, което прави интерпретацията на резултата за СА19-9 още по-трудна.

СА19-9 се установява повишен при хроничен панкреатит, холангит и билиарна обструкция (независимо от етиологията ѝ) и др. По тази причина е желателно да се оценява повишението в серумната концентрация на маркера след билиарна декомпресия и нормализиране стойностите на общия билирубин.²⁹ Подозренията за наличие на карцином следва да нарастнат, ако при про-

следяване на СА19-9 през тримесечни интервали се отчетат значимо повишение в концентрацията на маркера или ако изходните стойности са > 80 U/ml. Измерване на отношението на моносиалов/дисиалов Lewis-A също може да подпомогне разграничаването на доброкачествено от злокачествено заболяване, защото по време на канцерогенеза се наблюдава свърхекспресия на сиалов Lewis-A антиген и това отношение се променя.

Друго ограничение в клиничната приложимост на СА19-9 е зависимостта на стойностите му от концентрацията на глюкоза в кръвта – при пациенти със захарен диабет СА19-9 често е повишен като част от естественото развитие на болестта поради хипергликемия или остро метаболитно нарушение (кетацидоза или хиперосмоляритет). Поради това все по-често се дискутира уместно ли е използването на различни отрязващи стойности за СА19-9 според стойността на кръвната глюкоза. Некоригираното определяне на СА19-9 има по-добър потенциал като средство за скрининг при пациенти с диабет (PPV 10.7%) спрямо общата популация (PPV 0.9%).³⁰ Намаляване на концентрацията на кръвната глюкоза корелира с тенденция за понижаване в стойностите на СА19-9. В последните години се налага нов подход за използване на гранични стойности на СА 19-9, коригирани спрямо индивидуалното ниво на кръвна глюкоза. По правило СА 19-9 следва да се възприема като маркер за развитие на карцином само ако концентрацията му остава трайно повишена след интензивен контрол на кръвната глюкоза и нормализиране на гликирания хемоглобин. Необходими са обаче проспективни проучвания за валидиране на тези алгоритми.

Още един от главните лимитиращи фактори за клинично приложение на СА19-9, свързан с фалшиво отрицателни резултати, е липсата на експресия при пациенти, които са генотипно Lewis (a-b-). Проучване с 1482 пациенти обаче установява повишени концентрации на СА19-9 (> 37 U/mL) в 27.4% от Lewis-отрицателни пациенти, което е противно на предходно публикуваните данни и предполага, че не всички Lewis-отрицателни пациенти са СА 19-9 несинтезиращи.³¹ Като решение на тази диагностична дилема авторите предлагат едновременно

определяне на секреторен *Lewis* генотип и количество на дисахариан *Lewis A* антиген.

Правилната интерпретация на резултатите за СА19-9 зависи също от вида на използвания аналитичен метод и липсата на аналитични интерференции. За съжаление, към момента на пазара липсва стандартизация на методите за измерване на концентрацията на СА19-9. По тази причина при проследяване на пациенти с повишени стойности на маркера за правилна интерпретация на кинетиката и скоростта на нарастване е необходимо използване на един и същ аналитичен метод. И като последно допълнение: макар и аналитичните интерференции да не са чести, две ключови интерференции следва винаги да се изключат – наличие в серума на ревматоиден фактор или хетерофилни антители.

Заклучение

Заради липсата на ранна диагностика и лошата преживяемост на пациентите с ХК през последните две десетилетия интензивно се проучват нови възможности за намиране на диагностични и прогностични маркери. В литературата са публикувани данни за повече от 300 биомаркера, потенциално полезни за тази задача. Резултатите обаче все още са разнопосочни, с недостатъчно доказателства за клиничната им валидация и на този етап СА19-9 остава маркер на избор при това онкологично заболяване, независимо от ограниченията, които има. За преодоляване на тези ограничения проучванията се насочват в няколко посоки: търсене на оптимална биологична проба – серум, урина, слюнка, жлъчен сок, течност от киста, фецес, в която маркерът да е с максимална концентрация, да е стабилен и да бъде възможно надеждното му определяне, както и да е лесна за добиване; откриване на различен тип биомаркери – белтъци, гликопротеини, микроРНК, екзозоми, циркулиращи туморни клетки, циркулираща свободна туморна ДНК; съставяне на панели от няколко биомаркера, определяни едновременно. Нерешени са въпросите относно оптималната отрязваща стойност при употреба на СА19-9 като диагностичен и прогностичен маркер, оптималното понижение в концентрацията на маркера в

отговор на лечение и намирането на най-подходящ маркер, който да се препоръча за скрининг и ранна диагностика. Необходими са многоцентрови рандомизирани проучвания и прилагане на нови аналитични методи за намиране на техния отговор.

Литература

1. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: The next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 557–588. [CrossRef] [PubMed] .
2. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: Current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA) *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 261-280. doi: 10.1038/nrgastro.2016.51. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list].
3. Nooijen LE, Swijnenburg RJ, Klümpen HJ, et al. Surgical therapy for perihilar cholangiocarcinoma: State of the art. *Visc Med* 2021; 37: 18-25. [CrossRef] [PubMed] .
4. Rodrigues PM, Vogel A, Arrese M, et al. Next-generation biomarkers for cholangiocarcinoma. *Cancers* 2021; 13: 3222. [CrossRef].
5. Macias RIR, Banales JM, Sangro B, et al. The search for novel diagnostic and prognostic biomarkers in cholangiocarcinoma. *Biochim Biophys Acta, Mol Basis Dis.* 2018; 1864 (4Pt B): 1468-1477. doi:10.1016/j.bbadis.2017.08.002.
6. Scarà S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and clinical aspects. *Adv Exp MedBiol* 2015; 867: 247-260 [PMID: 26530370. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0_15].
7. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 105-119 [PMID: 22811878. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021] .
8. Lee T, Teng TZJ, Shelat VG. Carbohydrate antigen 19-9 - tumor marker: Past, present, and future. *World J Gastrointest Surg* 2020 ; 12 (12): 468-490. doi: 10.4240/wjgs.v12.i12.468. PMID: 33437400; PMCID: PMC7769746.
9. Ning S, Wei W, Li J, et al. Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 Levels in gastric and colorectal cancer patients. *J Cancer* 2018; 9: 494-501. doi: 10.7150/jca.21562. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

ПОВЫШЕНИЕ НА СЕРУМНИЯ БИОМАРКЕР СА 19-9 ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...

10. Ohaegbulam KC, Koethe Y, Fung A, et al. The multidisciplinary management of cholangiocarcinoma. *Cancer* 2023; 129 (2): 184-214. doi:10.1002/cncr.34541.
11. Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. Biliary Tract Cancers, Version 2.2023 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023; 21 (7): 694-704. doi: 10.6004/jnccn.2023.0035.
12. Zhang X, Cai Y, Xiong X, et al. Comparison of current guidelines and consensus on the management of patients with cholangiocarcinoma: 2022 update. *Intractable Rare Dis Res* 2022; 11 (4): 161-172. doi: 10.5582/irdr.2022.01109. PMID: 36457589; PMCID: PMC9709616.
13. Liang B, Zhong L, He Q, et al. Diagnostic accuracy of serum CA19-9 in patients with cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit* 2015; 21: 3555-3563. doi: 10.12659/msm.895040. PMID: 26576628; PMCID: PMC4655615.
14. Zhou X. Meta-analysis of the diagnostic performance of serum carbohydrate antigen 19-9 for the detection of gallbladder cancer. *Int J Biol Markers* 2022; 37 (1): 81-89. doi:10.1177/17246008211068866. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34982019.
15. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. *Gut Liver* 2017; 11: 13-26 [PMID: 27928095. doi: 10.5009/gnl15568].
16. Levy C, Lymp J, Angulo P, et al. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1734-1740 [PMID: 16133981 doi: 10.1007/s10620-005-2927-8].
17. Tao LY, Cai L, He XD, et al. Comparison of serum tumor markers for intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Am Surg* 2010; 76: 1210-1213 [PMID: 21140686. doi: 10.1177/000313481007601119]
18. Yang J, Zhang YH, Li JW, et al. Contrast-enhanced ultrasound in association with serum biomarkers for differentiating combined hepatocellular-cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2020; 26 (46): 7325-7337 [PMID: 33362387. doi: 10.3748/wjg.v26.i46.7325].
19. Wang YF, Feng FL, Zhao XH, et al. Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4085-4092 [PMID: 24744600. doi: 10.3748/wjg.v20.i14.4085].
20. Chen Z, Liu Z, Zhang Y, et al. Combination of CA19-9 and the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the differential diagnosis of gallbladder carcinoma. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 4475-4482 [PMID: 32606941. doi: 10.2147/CMAR.S255480].
21. Zhao J, Zhang W, Zhang J, et al. Independent risk factors of early recurrence after curative resection for perihilar cholangiocarcinoma: Adjuvant chemotherapy may be beneficial in early recurrence subgroup. *Cancer Manag Res* 2020; 12: 13111-13123. [CrossRef].
22. Liu SL, Song ZF, Hu QG, et al. Serum carbohydrate antigen (CA) 19-9 as a prognostic factor in cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Front Med China* 2010; 4: 457-462 [PMID: 21191748. doi: 10.1007/s11684-010-0240-1]
23. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. *Gut Liver* 2017; 11: 13-26 [PMID: 27928095. doi: 10.5009/gnl15568].
24. Hu HJ, Mao H, Tan YQ, et al. Clinical value of preoperative serum CA 19-9 and CA 125 levels in predicting the resectability of hilar cholangiocarcinoma. *Springerplus* 2016; 5:551 [PMID: 27190750 DOI: 10.1186/s40064-016-2181-x].
25. Liu F, Wang JK, Ma WJ, et al. Clinical value of preoperative CA19-9 levels in evaluating resectability of gallbladder carcinoma. *ANZ J Surg* 2019; 89: E76-E80 [PMID: 30306702. doi: 10.1111/ans.14893]
26. Sachan A, Saluja SS, Nekarakanti PK, et al. Raised CA19-9 and CEA have prognostic relevance in gallbladder carcinoma. *BMC Cancer* 2020; 20: 826 [PMID: 32867709 doi: 10.1186/s12885-020-07334-x]
27. Xu WY, Zhang HH, Yang XB, et al. Prognostic significance of combined preoperative fibrinogen and CA199 in gallbladder cancer patients. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1451-1463 [PMID: 29632426. doi: 10.3748/wjg.v24.i13.1451]
28. Lee JW, Kim YT, Lee SH, et al. Tumor marker kinetics as prognosticators in patients with unresectable gallbladder adenocarcinoma undergoing palliative chemotherapy. *Gut Liver* 2018; 12: 102-110 [PMID: 29069888. doi: 10.5009/gnl16588].
29. Binicier OB, Pakoz ZB. CA 19-9 levels in patients with acute pancreatitis due to gallstone and metabolic/toxic reasons. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2019; 65: 965-970.
30. Choe JW, Kim HJ, Kim JS, et al. Usefulness of CA 19-9 for pancreatic cancer screening in patients with new-onset diabetes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 263-268. [PubMed].
31. Luo G, Fan Z, Cheng H, et al. New observations on the utility of CA19-9 as a biomarker in Lewis negative patients with pancreatic cancer. *Pancreatology* 2018; 18: 971-976 [PMID: 30131287. doi: 10.1016/j.pan.2018.08.003].

////////////////////////////////////

**ЛОКАЛНИ СТРАТЕГИИ ПРИ ПЕРИХИЛ УСЕН И
ДИСТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ: ЕНДОБИЛИАРНА
РАДИОФРЕКВЕНТНА АБЛАЦИЯ – ДОКАЗАТЕЛСТВА И
ПРЕПОРЪКИ**

////////////////////////////////////

доц. д-р Петко Карагъзов, дм

Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда – София

ЛОКАЛНИ СТРАТЕГИИ ПРИ ПЕРИХИЛ УСЕН И ДИСТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ: ЕНДОБИЛИАРНА РАДИОФРЕКВЕНТНА АБЛАЦИЯ – ДОКАЗАТЕЛСТВА И ПРЕПОРЪКИ

доц. д-р Петко Карагъзов, дм

Аджубадем Сити Клиник УМБАЛ *Tokyda* – София

ОБЗОР

Билиарната дезобструкция и палиативното лъчехимиолечение са единствена възможност за удължаване на живота и подобряване на качеството му при пациенти с малигнена билиарна обструкция (МБО) от холангиокарцином (ХК).

Тази статия е литературен обзор на възможностите на радиофреквентната аблация (РФА) за локален туморен контрол. Специално са анализирани доказателствата за ефекта върху времето на проходимост на стентовете и удължаване на преживяемостта. Допълнително са визирани някои авангардни теории като възможността за индуциране на имунен отговор и др.

Увод

Холангиокарциномът (ХК) е сред най-честите причини за малигнена билиарна обструкция, редом с панкреасния карцином. Най-често тези заболявания се диагностицират в напреднал стадий и хирургично лечение не стои на дневен ред. Билиарната дезобструкция и палиативното лъчехимиолечение са единствена възможност за удължаване на живота и подобряване на качеството му в тези ситуации, въпреки данните за ограничена полза.

Радиофреквентната аблация (РФА) е техника за локален туморен контрол, при която високочестотен алтерниращ ток, превърнат в топлинна енергия, причинява коагулационна

некроза на абнормната тъкан. Същевременно освобождаването на туморни антигени от некротичните клетки в системната циркулация би могло да стимулира локалния и системен противотуморен имунен отговор. Развитието на ендолуменни катетри за РФА прави възможно ендоскопско ендобилиарно приложение на техниката.

Ендобилиарната РФА (ЕБ-РФА) все по-често се използва с цел увеличаване на преживяемостта и на времето на проходимост на стентовете в случаи на малигнена билиарна обструкция (МБО). Други индикации са реканализация на непокрити метални билиарни стентове, запушени вследствие на туморно прорастване, ампуларен агеном или карцином, както и бе-

нижени билиарни стенози. Наличните данни внушават, че ЕБ-РФА е обещаваща техника, увеличаваща преживяемостта на пациентите и проходимостта на стентовете, с добър профил на безопасност. Необходими са допълнителни проучвания преди да се възприеме рутинно приложение на метода в клиничната практика.

Ендобилиарна радиофреквентна аблация

Ендоскопските локални терапевтични стратегии при МБО се подразделят на термични и нетермични. Термичните, от своя страна, са РФА, микровълнова аблация и лазерна аблация. Нетермичните техники са иреверзибилна електропорация, фотодинамична терапия, брахитерапия и криоаблация. Предимствата на тези техники са минимална инвазивност и възможност за радикално излекуване при малки тумори (в начален стадий). Най-често се прилага с палиативна цел за редукация на туморния товар. Може би най-големи предимства тези техники демонстрират при лоши хирургични кандидати.

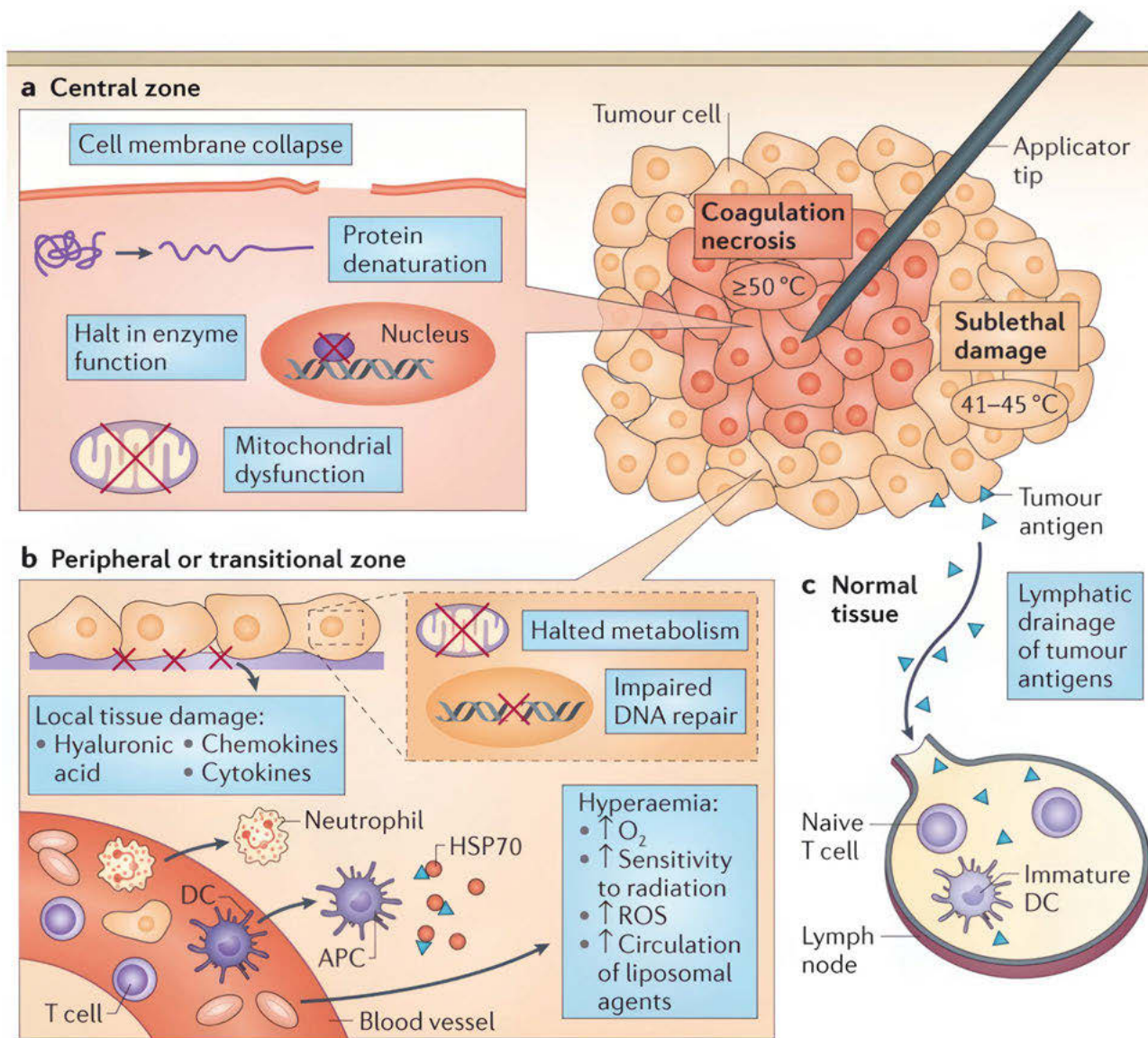
История. Първият случай на приложение на фотодинамична терапия е публикуван през 1991.¹ *Mc Caughan JS, et al.* описват жена на 57 години, при която по време на холецистектомия е установен аденокарцином на общия жлъчен канал, лекувана със седем сесии фотодинамична терапия в продължение на 4 години – първоначално при хирургична експлорация, а впоследствие с въвеждане на холангиоскоп в жлъчните пътища през перкутанен тракт. Авторите съобщават за отличен резултат и над 4-годишна преживяемост.¹ Въпреки доказаната полза за увеличаване на преживяемостта, методиката не е добила популярност поради риск от развитие на фотосензитивност и големи разходи. Освен това, ендобилиарната фотодинамична терапия е свързана с повишен риск от остър холецистит, панкреатит, хемобилия и протрахиран холангит.

Ендоскопска ендобилиарна радиофреквентна аблация е приложена за пръв път в клиничната практика през 2011 г. от *Steel AW, et al.*² В рамките на пилотно проучване авторите извършват биполарна ЕБ-РФА, използвайки за

пръв път Habib Probe (Endo HPB, EMcision, UK, London, United Kingdom) при 22 пациенти с карцином на екстрахепатални жлъчни пътища и панкреас. Процедурата завършва с ендоскопско поставяне на метални непокрити стентове. Катетърът за биполарна РФА е с дебелина 8Fr (2.6 mm), дължина 1.8 m и се прилага и днес. Съвместим е със стандартен ендоскоп със странична оптика и позволява прекарване на метален водач 0.035 inc. Системата е с два кръгови електрода по 8 mm и един в края с дължина 5 mm, осигуряващи възможност за коагуляционна некроза с дължина 25 mm. Използван е специален генератор (RITA Medical Systems). Процедурата е била технически успешна при всички, като при двамата е регистриран остър холецистит, наложил перкутанен дренаж, а при един – безсимптомнен остър панкреатит. Пациентите са проследени за период от 90 дни. Регистрирани са два смъртни случая (при единия е поради прогресия на основното заболяване), при трима са се наложили реинтервенции поради рецидив на МБО. В заключение, става ясно, че процедурата е безопасна, но са необходими допълнителни проучвания, както и по-продължително постпроцедурно проследяване.²

Днес т.нар. НАБИВ-пробе продължава да е налична, като основното ѝ предимство е в липсата на необходимост от специален генератор. Понастоящем като че ли по-голяма популярност добиват т.нар. ELRA-7 fr сонди с дължина на аблаторната част между 11 и 33 mm и със специален генератор, осигуряващ температурен контрол (VIVA combo, Starmed, Taewoong, Korea). Голямо предимство на системата е, че се изключва сама при повишаване на температурата, както и при внезапно повишаване на импеданса.

Механизъм на действие. Радиофреквентната аблация, подобно на лазерната, микровълновата и HIFU (високоинтензивен фокусиран ултразвук), причинява фокална хипертермична увреда на аблаторната лезия, което въздейства на туморната микросреда и уврежда клетките на мембранно и субклетъчно ниво. Процесът на туморна деструкция протича в две фази по директни и индиректни механизми. В термично аблаторните лезии се формират три зони: централна зона на коагуляционна некроза, която



Nature Reviews | Cancer

Фигура 1. Зони на хипертермична аблация: а. централна зона на коагулационна некроза; б. преходна зона на сублетална хипертермия; с. нормална, незасегната от аблацията зона³

се намира директно около въведения електрод (Фиг. 1а). Следва периферна или преходна зона на сублетална хипертермия, която възниква в резултат на провеждане на топлината от централната зона (Фиг. 1б). В преходната зона съществуват две възможности – клетъчна апоптоза или възстановяване от реверзибилна увреда. Най-периферно е третата зона, която е незасегната от аблацията (Фиг. 1с). Директната клетъчна увреда е основен ефект от термична-

та аблация. При достигане на температура от 40-45° клетъчна увреда настъпва след 30-60-минутна експозиция. При температура над 60° настъпва бърза денатурация на белтъците, която е цитотоксична и води до бърза коагулационна некроза. Описват се и промени в клетъчните мембрани, както и митохондриална дисфункция и инхибиция на ДНК-репликацията. С термичната аблация се свързва и т.нар. забавена клетъчна увреда; тя се обяснява със съдова увреда

и индукция на исхемия и на апоптоза (исхемия-реперфузионна увреда). Освен това, съдържимото на лизозомите, което се освобождават при туморна некроза или от инфилтриращи гранулоцити, е свързано със стимулация на имунната система.

При РФА високочестотен алтерниращ ток продуцира фрикционна или резистивна топлина, която възниква, когато йоните в тъканите опитват да следват неговите променящите се посоки. Фрикционната топлина причинява клетъчна увреда по гореописаните хипертермични механизми. Температури над 100° са по-малко ефективни поради повишаване на импеданса и невъзможност за провеждане. При т.нар. heat-sink-ефект често се описва ограничение на РФА: топлината се абсорбира от кръвта или въздуха и се отнася далеч от зоната на аблация.³ В преходната зона, която е в съседство с централната зона на коагулационна некроза, се наблюдава възпалителен инфилтрат, съдържащ неутрофили, макрофаги, дендритни клетки, NK-, В- и Т- клетки, специфични към аблираната тъкан. Интересно е, че след РФА тези имунни клетки се установяват и на друго място, включително и в далечно разположени, нелекувани тумори.³

Ендобилиарна радиофреквентна аблация при холангиокарцином

Билиарният дренаж е водеща терапевтична техника при обструктивна жълтеница и холангит, асоцииран с МБО. Една от най-честите причини за нея е ХК, чиято най-честа локализация е перихилусна (пХК) (в около 60%). Ендоскопското стентирание е описано за пръв път през 1979 г. и от 80-те години на миналия век се прилага рутинно.⁵⁻⁸ Във връзка с неговата миниинвазивност и благоприятен ефект ендоскопското стентирание е процедура на първи избор при повечето случаи на МБО. При нерезектабилни случаи металните стентове са за предпочитане пред пластмасовите във връзка с по-дълъг период на проходимост.⁹ От друга страна, прогресът на антитуморна терапия води значително увеличена преживяемост на тези пациенти, което е свързано с други предизвикателства. Оклузия на

стентовете настъпва много по-често и при много повече пациенти. Това налага прилагане на нови стратегии за увеличаване на периода на проходимост на стентовете или дори цялостна промяна на концепцията и дренажните подходи.^{10, 11}

Ендобилиарната радиофреквентна аблация се въвежда, за да увеличи проходимостта на стентовете и се счита, че удължава преживяемостта на пациентите с екстрахепатален ХК (еХК). Предвид факта, че повечето пациенти с еХК са неподходящи за резекция, на ЕБ-РФА се гледа като високоефективна алтернатива.

Удължаване на преживяемостта. Смята се, че ЕБ-РФА би могла да удължи преживяемостта посредством редуциране на туморния товар, чрез стимулация на противотуморния имунитет, както и посредством удължаване времето на проходимост на стентовете.^{14, 15} Пет рандомизирани проучвания третират въпроса с преживяемостта.¹⁶⁻²⁰ Според три от тях ЕБ-РФА не удължава този показател статистически значимо. *Yang et al.*¹⁶ и *Gao et al.*¹⁸ се фокусират само върху пациенти с еХК, докато останалите включват различни причини за МБО. Двете проучвания, фокусирани само върху еХК, демонстрират увеличена преживяемост в случаите с ЕБ-РФА. Те, от своя страна, включват както локално авансирани, така и метастазирани случаи.

Обобщавайки данните дотук, ЕБ-РФА може би има позитивен ефект върху преживяемостта при еХК, но ползата се увеличава само при локално авансирала, но не и при метастазирала болест. Необходими са проучвания върху зависимостта между стадия на заболяването и ефективността на ЕБ-РФА.

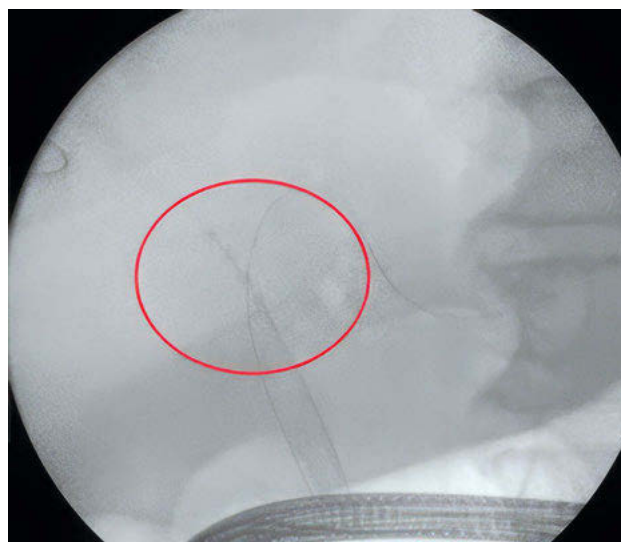
Комбинация на ЕБ-РФА и химиотерапия при еХК. Литературните данни по темата са доста оскъдни. Съществуват 3 публикации, анализиращи комбинацията от химиотерапия и ЕБ-РФА при еХК.²¹⁻²³ *Yang et al.*²¹ докладват, че средната обща преживяемост (ОП) при пациенти с S-1 химиотерапия и ЕБ-РФА е по-дълга, отколкото при пациенти, преживяли само аблация (16 срещу 11 месеца, $p < 0.001$). *Gonzales-Carmona et al.*²² провеждат ретроспективно проучване относно адитивния ефект на ЕБ-РФА при пациенти, провеждащи *gemcitabine*-базирана химиотерапия; установява се значимо по-висока средна

ОП при комбинация от ЕБ-РФА и химиотерапия срещу самостоятелна химиотерапия (17.3 срещу 8.6 месеца, $p = 0.004$). При подгрупов анализ се оказва, че ефектът е особено силен при пациенти без далечни метастази и разликата практически изчезва при метастазирало заболяване. *Inoue et al.*²³ сравняват пациенти, при които се прилага комбинация от ЕБ-РФА и *gemcitabine/cisplatin*, и такива само на терапия с *gemcitabine/cisplatin*; отново се доказва увеличена ОП при пациентите на комбинация от *gemcitabine/cisplatin* и ЕБ-РФА, и то само при тези с локално авансирало заболяване без далечни метастази (23.1 срещу 16.6 месеца, $p = 0.032$).

Анализирайки данните дотук, може би най-подходящи за комбинирана терапия са пациенти с локално авансирало заболяване без далечни метастази или такива в ранен стадий с контраиндикации за хирургия. Системният ефект, включително идукцията на противотуморен имунитет, е необходимо да бъдат допълнително проучени.

Ефект върху времето на проходимост на стентовете. В две рандомизирани проучвания са използвани пластмасови стентове.^{16, 18} *Yang et al.*¹⁶ показват, че средната проходимост на стентовете е значимо по-голяма при пациенти с ЕБ-РФА, отколкото при самостоятелно стентирание (6.8 срещу 3.4 месеца, $p = 0.02$). Според *Gao et al.*¹⁸ липсва значима разлика в проходимостта на стентовете между двете групи. В рандомизирани проучвания, ограничени само върху пациенти с еХК и използване на непокрити метални стентове, не се доказва разлика в проходимостта между болни, преживяли ЕБ-РФА, и самостоятелно стентирание.^{17, 19, 20} Същевременно много други проучвания (обсервационни, ретроспективни и проспективни) докладват сигнификантно увеличено време на проходимост на стентовете при комбинация от ЕБ-РФА и стентирание с непокрити метални стентове.²⁴⁻²⁹

В заключение, ролята на ЕБ-РФА за удължаване на проходимостта на стентовете изглежда обещаваща, но все още липсват достатъчно данни, за да се препоръча рутинното ѝ приложение. Някои автори приемат за най-удачна комбинацията от ЕБ-РФА и програмирана смяна на пластмасови стентове през три месеца.



Фигура 2. Катетър за РФА в аяв и десен хепатален канал

Бъдещи перспективи на ЕБ-РФА

През последните години редица публикации потвърждават ефективността и безопасността на ЕБ-РФА при пХК и дистален ХК (дХК), когато заболяването е локално авансирало и липсват далечни метастази. Данните от висококачествени рандомизирани проучвания, обаче, са оскъдни и редица въпроси все още остават без отговор – например разликите при различни локализации, оптималния брой сесии ЕБ-РФА и редица други. Необходимо е провеждане на висококачествени

рандомизирани проучвания за допълнително прецизиране на индикациите и изясняване на ситуацията, при които ЕБ-РФА е от полза.

Във връзка с убеждението, че ЕБ-РФА индуцира имунен отговор, се очаква, че комбинацията с имунотерапия ще доведе до допълнително повишаване на преживяемостта. Напоследък наблюдаваме огромен напредък в имунотерапията на еХК и приложение на *durvalumab* като първа линия при авансирал ХК. Добавянето на *durvalumab* към химиотерапия с *gemcitabine/cisplatin* увеличава преживяемостта.^{30, 31} Допълнителна полза за пациентите се очаква от добавяне на ЕБ-РФА.

Друг проблем понастоящем е несъвършенството на наличните катетри за аблация и невъзможността за адекватно извършване при някои локализации най-вече поради лош контакт с електродите. На аблация подлежи само зоната, която е в контакт с електрода, а от друга страна, само пълната аблация на целия тумор е свързана с подобряване на преживяемостта и проходимостта на стентовете.³² В ход е развитието на балонен ЕБ-РФА-катетър, който се очаква да преодолее всички несъвършенства на сега съществуващите консумативи, осигурявайки стабилен контакт с туморната тъкан и прецизен контрол на аблираната зона.³³⁻³⁵ Друга перспектива е възможността за извършване на РФА под директен визуален контрол в реално време за допълнителна прецизност на процедурата. Разработват се балон-катетри за аблация под холангиоскопски контрол.³⁶ Всички тези иновации се очаква да подобрят лечебните резултати и да доведат до увеличаване на индикациите за ендобилиарна аблация.

Заклучение

Ендобилиарната радиофреквентна аблация би могла да бъде ефикасна лечебна стратегия при селектирани пациенти с еХК. Най-добри кандидати са тези с екзофитни лезии, локално авансирани или ранни тумори без далечни метастази. Няколко сесии на ЕБ-РФА, последвани от стентиране с пластмасови стентове и редовна смяна на стентовете през три месеца, демонстрират най-добри резултати по отношение на преживяемост и проходимост на стентовете.

Необходими са допълнителни висококачествени проучвания за прецизиране на индикациите, съвършенстване на катетрите и стандартизиране на техническите параметри за оптимизиране на резултатите.

Литература

1. McCaughan JS Jr, Mertens BF, Cho C, et al. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report. *Arch Surg* 1991; 126 (1): 111-113. doi: 10.1001/archsurg.1991.01410250119022. PMID: 1824676.
2. Steel AW, Postgate AJ, Khorsandi S, et al. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011; 73 (1): 149-153. doi: 10.1016/j.gie.2010.09.031. PMID: 21184881.
3. Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: Biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer* 2014; 14 (3): 199-208. doi: 10.1038/nrc3672. PMID: 24561446.
4. Rustagi T, Jamidar PA. Intraductal radiofrequency ablation for management of malignant biliary obstruction. *Dig Dis Sci* 2014; 59 (11): 2635-2641. doi: 10.1007/s10620-014-3237-9. Epub 2014 Jun 7. PMID: 24906696.
5. Jarosova J, Macinga P, Hujova A, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction. *World J Gastrointest Oncol* 2021; 13 (10): 1383-1396. doi: 10.4251/wjgo.v13.i10.1383. PMID: 34721772; PMCID: PMC8529920.
6. Laleman W, van der Merwe S, Verbeke L, et al. A new intraductal radiofrequency ablation device for inoperable biliopancreatic tumors complicated by obstructive jaundice: The IGNITE-1 study. *Endoscopy* 2017; 49 (10): 977-982. doi: 10.1055/s-0043-113559. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28732391.
7. Inoue T, Yoneda M. Endoscopic intraductal radiofrequency ablation for extrahepatic cholangiocarcinoma: An update (2023). *World J Gastrointest Endosc* 2023; 15 (6): 440-446. doi: 10.4253/wjge.v15.i6.440. PMID: 37397976; PMCID: PMC10308276.
8. Soehendra N, Reynders-Frederix V. Palliative bile duct drainage - a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain. *Endoscopy* 1980; 12: 8-11 [PMID: 7353562 doi: 10.1055/s-2007-1021702]
9. Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. self-expandable metal stents for palliation in malignant biliary obstruction: A series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 260-273 [PMID: 27845340. doi: 10.1038/ajg.2016.512].

10. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703 [PMID: 24131140. doi: 10.1056/NEJMoa1304369].
11. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273-1281 [PMID: 20375404. doi: 10.1056/NEJMoa0908721].
12. Inoue T, Yoneda M. Updated evidence on the clinical impact of endoscopic radiofrequency ablation in the treatment of malignant biliary obstruction. *Dig Endosc* 2022; 34: 345-358 [PMID: 34107114. doi: 10.1111/den.14059].
13. Sofi AA, Khan MA, Das A, et al. Radiofrequency ablation combined with biliary stent placement versus stent placement alone for malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 944-951.e1 [PMID: 29108980. doi: 10.1016/j.gie.2017.10.029].
14. Haen SP, Pereira PL, Salih HR, et al. More than just tumor destruction: immunomodulation by thermal ablation of cancer. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 160250 [PMID: 22242035. doi: 10.1155/2011/160250].
15. Giardino A, Innamorati G, Ugel S, et al. Immunomodulation after radiofrequency ablation of locally advanced pancreatic cancer by monitoring the immune response in 10 patients. *Pancreatology* 2017; 17: 962-966 [PMID: 29037917. doi: 10.1016/j.pan.2017.09.008].
16. Yang J, Wang J, Zhou H, et al. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial. *Endoscopy* 2018; 50: 751-760 [PMID: 29342492. doi: 10.1055/s-0043-124870].
17. Kang H, Chung MJ, Cho IR, et al. Efficacy and safety of palliative endobiliary radiofrequency ablation using a novel temperature-controlled catheter for malignant biliary stricture: A single-center prospective randomized phase II TRIAL. *Surg Endosc* 2021; 35: 63-73 [PMID: 32488654. doi: 10.1007/s00464-020-07689-z].
18. Gao DJ, Yang JF, Ma SR, et al. Endoscopic radiofrequency ablation plus plastic stent placement versus stent placement alone for unresectable extrahepatic biliary cancer: a multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2021; 94: 91-100.e2 [PMID: 33359435. doi: 10.1016/j.gie.2020.12.016].
19. Kang H, Han SY, Cho JH, et al. Efficacy and safety of temperature-controlled intraductal radiofrequency ablation in advanced malignant hilar biliary obstruction: A pilot multicenter randomized comparative trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022; 29: 469-478 [PMID: 34800357. doi: 10.1002/jhbp.1082].
20. Albers D, Schmidt A, Schiemer M, et al. Impact of endobiliary radiofrequency ablation on biliary drainage in patients with malignant biliary strictures treated with uncovered self-expandable metal stents: a randomized controlled multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2022; 96: 970-979 [PMID: 35667389. doi: 10.1016/j.gie.2022.05.022].
21. Yang J, Wang J, Zhou H, et al. Endoscopic radiofrequency ablation plus a novel oral 5-fluorouracil compound versus radiofrequency ablation alone for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 1204-1212.e1 [PMID: 32437711. doi: 10.1016/j.gie.2020.04.075].
22. Gonzalez-Carmona MA, Möhring C, Mahn R, Zhou T, et al. Impact of regular additional endobiliary radiofrequency ablation on survival of patients with advanced extrahepatic cholangiocarcinoma under systemic chemotherapy. *Sci Rep* 2022; 12: 1011 [PMID: 35046437. doi: 10.1038/s41598-021-04297-2].
23. Inoue T, Naitoh I, Kitano R, et al. Endobiliary radiofrequency ablation combined with gemcitabine and cisplatin in patients with unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Oncol* 2022; 29: 2240-2251 [PMID: 35448156. doi: 10.3390/curroncol29040182].
24. Li TF, Huang GH, Li Z, et al. Percutaneous transhepatic cholangiography and intraductal radiofrequency ablation combined with biliary stent placement for malignant biliary obstruction. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 715-721 [PMID: 25817458. doi: 10.1016/j.jvir.2015.01.037].
25. Wang J, Zhao L, Zhou C, et al. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation combined with biliary stent placement for nonresectable malignant biliary obstruction improves stent patency but not survival. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3329 [PMID: 27082582. doi: 10.1097/MD.0000000000003329].
26. Wu TT, Li WM, Li HC, et al. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation for extrahepatic distal cholangiocarcinoma: a method for prolonging stent patency and achieving better functional status and quality of life. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40: 260-269 [PMID: 27743089. doi: 10.1007/s00270-016-1483-2].
27. Cui W, Wang Y, Fan W, et al. Comparison of intraluminal radiofrequency ablation and stents vs. stents alone in the management of malignant biliary obstruction. *Int J Hyperthermia* 2017; 33: 853-861 [PMID: 28540797. doi: 10.1080/02656736.2017.1309580].
28. Yu T, Zhang W, Li C, et al. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation combined with biliary stent placement for treatment of malignant biliary obstruction. *Abdom Radiol (NY)* 2020; 45: 3690-3697 [PMID: 32277241. doi: 10.1007/s00261-020-02516-4].

-
29. Uyanık SA, Ögürlü U, Çevik H, et al. Percutaneous endobiliary ablation of malignant biliary strictures with a novel temperature-controlled radiofrequency ablation device. *Diagn Interv Radiol* 2021; 27: 102-108 [PMID: 33252335. doi: 10.5152/dir.2020.20333].
 30. Roth GS, Neuzillet C, Sarabi M, et al. Cholangiocarcinoma: What are the options in all comers and how has the advent of molecular profiling opened the way to personalised medicine? *Eur J Cancer* 2023; 179: 1-14 [PMID: 36463640. doi: 10.1016/j.ejca.2022.11.006].
 31. Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. Durvalumab: An investigational anti-PD-L1 antibody for the treatment of biliary tract cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2021; 30: 343-350 [PMID: 33645367. doi: 10.1080/13543784.2021.1897102].
 32. Inoue T, Ibusuki M, Kitano R, et al. Endobiliary radiofrequency ablation combined with bilateral metal stent placement for malignant hilar biliary obstruction. *Endoscopy* 2020; 52: 595-599 [PMID: 32208498. doi: 10.1055/a-1133-4448].
 33. Inoue T, Ito K, Yoneda M. Novel balloon catheter-based endobiliary radiofrequency ablation system: Ex-vivo experimental study. *Dig Endosc* 2020; 32: 974-978 [PMID: 31916300. doi: 10.1111/den.13622].
 34. Inoue T, Yoneda M. Evaluating the tissue effects of balloon-based endobiliary radiofrequency ablation in porcine bile ducts. *Int J Hyperthermia* 2020; 37: 1383-1385 [PMID: 33327820. doi: 10.1080/02656736.2020.1859627].
 35. Nociarova J, Novak M, Polak J, et al. Development of radiofrequency ablation generator and balloon-based catheter for microendoluminal thin-layer ablation therapy using the rat duodenum as a model of low-impedance tissue. *J Healthc Eng* 2021; 2021: 9986874 [PMID: 34603652. doi: 10.1155/2021/9986874].
 36. Inoue T, Kutsumi H, Ibusuki M, Yoneda M. Feasibility of balloon-based endobiliary radiofrequency ablation under cholangioscopy guidance in a swine model. *Sci Rep* 2021; 11: 14254 [PMID: 34244576. doi: 10.1038/s41598-021-93643-5].

////////////////////////////////////
**АНОМАЛЕН ПАНКРЕАТОБИЛИАРЕН КОНФЛУЕНС –
РИСКОВ ФАКТОР И ИНДИКАЦИЯ ЗА ХИРУРГИЯ
ЗА РЕДУКЦИЯ НА РИСК ОТ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ**
////////////////////////////////////

**проф. д-р Александър Юлианов, дм
д-р Азизе Сароглу**

Клиника по хирургия, Болница *Тракия* – Стара Загора

АНОМАЛЕН ПАНКРЕАТОБИЛИАРЕН КОНФЛУЕНС – РИСКОВ ФАКТОР И ИНДИКАЦИЯ ЗА ХИРУРГИЯ ЗА РЕДУКЦИЯ НА РИСК ОТ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

проф. д-р Александър Юлиянов, дм
д-р Азизе Сароглу

Клиника по хирургия, Болница Тракия – Стара Загора

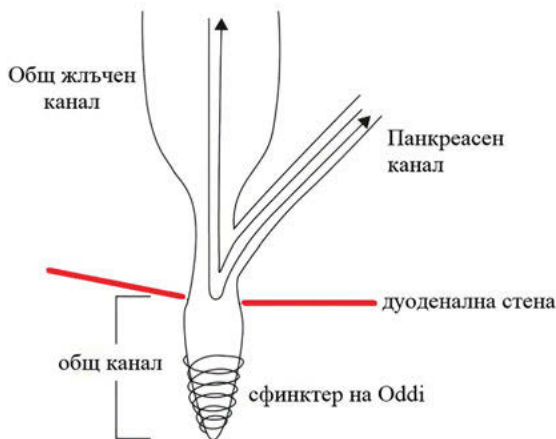
ОБЗОР

Аномален панкреатобилиарен конfluенс (АПК) се дефинира като вродена малформация, при която сливане на общ жлъчен канал с главен панкреасен канал се осъществява извън дуоденалната стена, като се формира относително дълъг общ канал. В част от случаите АПК е съпроводен с разширени жлъчни пътища, дефинирани като конгенитална билиарна дилатация (КБД). Пациенти с АПК понастоящем се разглеждат в две групи – АПК без КБД, и АПК с КБД. Независимо от наличие/липса на съпровождаща КБД, при индивиди с АПК се препоръчва хирургия за редукция на риск, поради регистрирана до 35 пъти по-висока честота на екстрахепатален холангиокарцином (еХК). При пациенти с АПК без КБД се препоръчва холецистектомия поради водещ риск от карцином на жлъчен мехур (КЖМ), а при пациенти с АПК и КБД се препоръчва резекция на екстрахепатални жлъчни пътища поради водещ риск от еХК.

Увод и дефиниции

Аномален панкреатобилиарен конfluенс (АПК, pancreaticobiliary maljunction, PBM) се дефинира като вродена малформация, при която сливане на общ жлъчен канал (*d. choledochus*) с главен панкреасен канал (*d. pancreaticus major*) се осъществява извън дуоденалната стена, като обичайно се формира относително дълъг общ канал.¹ В тази конфигурация на каналите дисталните им участъци остават извън контрола на сфинктера на *Oddi*, което води до безпрепят-

ствен панкреатобилиарен или реципрочен (билиопанкреасен) рефлукс (*Фиг. 1*). При физиологични условия обичайно се реализира панкреатобилиарен рефлукс, поради по-високо налягане в дукталната система на панкреаса. В част от случаите АПК е съпроводен с вариабилни по форма, размер и локализация разширения на жлъчни пътища, дефинирани като конгенитална билиарна дилатация (КБД, congenital biliary dilatation, CBD).² Пациенти с АПК понастоящем се разглеждат в две групи – АПК без КБД, и АПК с КБД.



Фигура 1. Схематично представен аномален панкреатобилиарен конфлуенс (модифициран по Kamisawa et al.¹)

Еволюция на концепциите за АПК и КБД

Горните ясни дефиниции на АПК и КБД, формулирани съответно от *Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction* и *Japanese Study Group on Congenital Biliary Dilatation*, определят край на продължаващ столетия дисонанс в медицинската литература, свързан с използването на десетки различни термини, както и включването им в общи класификации със заболявания с различна/неясна генеза, патофизиология, протичане и прогноза.

През 1852 г. *Douglas* публикува случай на 17-годишна „тъмнокожа“ пациентка с гигантска палпируема кистична дилатация на жлъчни пътища, с налични иктер, коремна болка и фебрилитет, завършил летално.³ Публикации през следващите няколко декади също се свеждат до подобни случаи на усложнени големи кистични дилатации, което налага в литературата описването им с термини като „кисти на жлъчни пътища“, „кисти на холедох“ и други подобни. До появата на съвременните методи за образна диагностика КБД са диагностицирани само при изява на усложнения, по-рядко при лапаротомия по друг повод. Холангиокарцином (ХК) при пациент с КБД е описан едва през 1944 г.⁴ и дълго време предизвиква само казуистичен интерес. През 1959 г. *Alonso-Lej et al.* публикуват два случая с

„вродена киста на холедоха“, обобщават други 94 случая от литературата и създават класификация на кистите на холедоха.⁵ Подобна класификация публикуват и *Longmire et al.* през 1971 г.⁶ *Todani* разширява класификацията на *Alonso-Lej* в две редакции^{7, 8}, като включва в тази от 1997 г. и концепция за АПК. Споменатите класификации са описателни, създадени от хирурзи, в опит да систематизират сравнително оскъдни данни и да послужат за избор на оперативна интервенция при исторически сравнително рядко срещана патология. През последната декада се оформя консенсус около становище, че използваните с години класификации на „кисти на холедоха“ са непрактични, объркващи изследователските екипи, нямат прогностична стойност, и включват разнородни нозологични единици.⁹

През 1906г. *Arnolds* описва за първи път АПК при аутопсия на случай с наличие на „рефлексна киста на холедоха“.¹⁰ Десетилетия наред единствена възможност за изобразяване на панкреатобилиарния конфлуенс *in vivo* е директна интра- или следоперативна холангиография. При директна холангиография и АПК се наблюдава рефлукс на контраст в дукталната система на панкреаса, като подобен е регистриран в 7% до 47% (Фиг.2) от случаи в серии, публикувани в първата половина на 20. век.¹¹ По това време тези случаи не са дефинирани като АПК, тъй като фокусът е бил изместен от самото изследване към проучване на евентуален първичен билиопанкреасен рефлукс като патологична нокса.

Ролята на панкреатобилиарния конфлуенс в патологията на панкреас и жлъчни пътища не е системно проучвана до 1982 г., когато *DiMagno et al.* в търсене на потенциална асоциация между анатомия на панкреатобилиарния конфлуенс и развитие на карцином на панкреас извършват изследване на 390 аутопсионни препарата.¹² От гледна точка на актуалните данни това проучване, за съжаление, влияе негативно върху разбирането на АПК в два аспекта: първо, авторите презумптивно дефинират общ канал > 3 mm като „дълъг“ и второ, асоциират наличието на „дълъг“ > 3 mm общ канал с по-ниска честота на хистологични промени в панкреаса. Очертава се схващане за протективен ефект

Reflux of contrast medium into pancreatic duct following operative and postoperative cholangiography.

	No. of cholangiographically studied cases	Reflux of contrast medium into pancreatic duct in %
<i>Hjorth (1947)</i>	430	47
<i>Liedberg (1941)</i>	53	41
<i>Millbourn (1943)</i>	181	40
<i>Rudström (1944)</i>	329	33
<i>Hultén (1939)</i>	110	24
<i>Leven, N. L. (1938)</i>	91	23
<i>Colp and Doubilet (1938)</i>	35	20
<i>Schubert and Sjögren (1941)</i>	—	17
<i>Robins and Hermansson (1936)</i>	25	16
<i>Bernhard (1937)</i>	—	10
<i>Hunt, Hicken and Best (1937)</i>	56	9
<i>Stenström (1940)</i>	57	7

Фигура 2. Косвени данни от директна холангиография за честота на АПК, представен като рефлукс на контраст в панкреасен канал в хирургични публикации до 1950 г. (по Millbourn¹¹)

спрямо патология на панкреас с неизвестен механизъм, асоцииран с „гълъг“ > 3 mm общ канал след панкреатобилиарния конфлуенс, като се пропуска възможност да се установи асоциация между гължина на общия канал, АПК и хистологични промени в дистален холедох, тъй като последните не са били обект на изследване.

В началото на 80-те години на миналия век около 60% от публикуваните случаи на „вродени кисти на жлъчни пътища“ са от японски автори. Акумулират се данни, очертаващи многократно по-висока честота на заболяването сред населението в Япония – наблюдавана честота от около 1:1000 жители,¹³ сравнено по-късно с „калкулирана“ честота от 1:50 000 до 1:150 000 жители за Европа и Америка.² Това стамукво води до създаване на две научни японски работни групи (*Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction* и *Japanese Study Group on Congenital Biliary Dilatation*) с цел регистриране на всички диагностицирани пациенти и систематично проучване на АПК и КБД. След повече от три десетилетия проспективни проучвания и анализи при над 3000 проспективно включени пациенти усилията на японските учени финално наме-

риха израз в практически препоръки за клинично поведение², базирани на системата GRADE и в отделно изчерпателно ръководство¹⁴, представящи към момента най-добре аргументиран и базиран на доказателства подход към проблемите на АПК и КБД.

Риск от холангиокарцином (ХК) при АПК

По правило АПК е свързан с непрекъснат рефлукс на панкреасен сок в *d. choledochus*, който обуславя каскада от патологични процеси в билиарния епител, водещи до малигнена трансформация (Фиг. 3).¹⁵ Независимо от наличие/липса на съпровождаща КБД, при индивиди с АПК се регистрира до 35 пъти по-висока честота на екстрахепатален холангиокарцином (еХК).

В проучване на 2561 случая с АПК наличие на еХК е установено при 21.6% от случаите с АПК и КБД и при 42.4% от тези с АПК без КБД, като средната възраст е с около 20 години по-ранна от тази при диагностициране на ХК в общата популация.¹⁶ Метаанализ на *Deng et al.*, включващ проучвания случаи-контроли, по-



Фигура 3. Схематично представена канцерогенеza при аномален панкреатобилнарен конфлуенс (модифициран по Kamisawa et al.¹⁵)

твърждава наличие на повишен риск (OR 7.41; 95%CI 5.03-10.87) от карцином на жлъчен мехур (КЖМ) при индивиди с АПК, като се отчита феноменална липса на хетерогенност в проучванията ($\chi^2 = 4.85$, $p = 0.43$, $I^2 = 0\%$).¹⁷ В друг метаанализ Li et al.¹⁸ потвърждават наличие на повишен риск (OR 2.14; 95%CI 1.60-2.87) от еХК при лица с АПК, при ниска хетерогенност между проучванията ($p = 0.13$, $I^2 = 36.6\%$). Всички публикувани до момента литературни данни еднозначно потвърждават наличие на екстремно повишен риск от еХК при лица с АПК.

Актуални препоръки за профилактична хирургия

В светлината на акумулираното през последните три декади познание понастоящем при индивиди с АПК се препоръчва хирургия с цел редукция на риск от еХК. Предпочита се извършване на интервенции в профилирани центрове с до-

кументирано ниска честота на усложнения след билиарна хирургия. Препоръките за профилактична хирургия, поддържани от Japanese Study Group on Congenital Biliary Dilatation, Japanese Study Group on Pancreaticobiliary Maljunction, към които се присъединяват всички автори през последните години, са следните:

1. При пациенти с АПК без КБД се препоръчва холецистектомия поради водещ риск от КЖМ.
2. При пациенти с АПК и КБД се препоръчва резекция на екстрахепатални жлъчни пътища (от конфлуенса на *dd. hepatici* до панкреатобилнарни конфлуенс) и билиодигестивна реконструкция по Roux поради водещ риск от еХК.

Заклучение

Клиничната значимост на КБД и АПК бе традиционно пренебрегвана в Западния свят и приемана като предимно „азиатски“ проблем вследствие на дефицити в познанието и презумп-

тивно наложени исторически концепции. Стресиращо високият риск от ХК, установен от азиатски автори, провокира проучвания в Европа и САЩ, които изненадващо установиха честота на АПК при пациенти с КБД и/или еХК (вкл. КЖМ), подобна на тази, регистрирана в азиатските проучвания.¹⁹⁻²¹ Стана очевидна необходимостта клиницистите в Западния свят да преосмислят критично традиционните си разбирания относно КБД и АПК и да ги адаптират в унисон с актуалните научни доказателства.

Литература

1. Kamisawa T, Ando H, Suyama M, et al. Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction. *J Gastroenterol* 2012; 47: 731-759.
2. Ishibashi H, Shimada M, Kamisawa T, et al. Japanese clinical practice guidelines for congenital biliary dilatation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2017; 24: 1-16.
3. Douglas AH. Case of dilatation of the common bile duct. *Mon J Med Sci* 1852; 5: 97-101.
4. Irwin ST, Morison JE. Congenital cyst of common bile duct containing stones and undergoing cancerous change. *Br J Surg* 1944; 32: 319-321.
5. Alonso-Lej F, Rever EB Jr, Pessagno DJ. Congenital choledochal cyst, with a report of 2, and an analysis of 94, cases. *Int Abstr Surg* 1959; 108: 1-30.
6. Longmire WP, Mandiola SA, Gordon HE. Congenital cystic disease of the liver and biliary system. *Ann Surg* 1971; 174: 711-726.
7. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, et al. Congenital bile duct cysts: classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 1977; 134: 263-269.
8. Todani T. Congenital choledochal dilatation: classification, clinical features, and long-term results. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1997; 4: 276-282.
9. Davenport M, Basu R. Under pressure: choledochal malformation manometry. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 331-335.
10. Arnolds. Eine manneskopfgroßen retentionszyste des choledochus. *Dtsch Med Wochenschr* 1906; 32: 1804.
11. Millbourn E. On the excretory ducts of the pancreas in man, with special reference to their relations to each other, to the common bile duct and to the duodenum. *Acta Anat (Basel)* 1950; 9: 1-34.
12. DiMagno EP, Shorter RG, Taylor WF, Go VL. Relationships between pancreaticobiliary ductal anatomy and pancreatic ductal and parenchymal histology. *Cancer* 1982; 49 (2): 361-368.
13. Yamaguchi M. Congenital choledochal cyst. Analysis of 1,433 patients in the Japanese literature. *Am J Surg* 1980; 140: 653-657.
14. Kamisawa T, Ando H. (Eds.) Pancreaticobiliary maljunction and congenital biliary dilatation. 2018, Springer Nature Singapore Pte Ltd.
15. Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K, et al. Biliary carcinogenesis in pancreaticobiliary maljunction. *J Gastroenterol* 2017; 52: 158-163.
16. Morine, Y., Shimada, M., Takamatsu, H. et al. Clinical features of pancreaticobiliary maljunction: update analysis of 2nd Japan-nationwide survey. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 472-480.
17. Deng YL, Cheng NS, Lin YX, et al. Relationship between pancreaticobiliary maljunction and gallbladder carcinoma: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 570-580.
18. Li Y, Wei J, Zhao Z, et al. Pancreaticobiliary maljunction is associated with common bile duct carcinoma: a meta-analysis. *Scientific World Journal* 2013; 2013: 618670.
19. Ragot E, Mabrut JY, Ouâissi M, et al. Pancreaticobiliary maljunctions in european patients with bile duct cysts: Results of the multicenter study of the french surgical association (AFC). *World J Surg* 2017; 41: 538-545.
20. Ten Hove A, de Meijer VE, Hulscher JBF, de Kleine RHJ. Meta-analysis of risk of developing malignancy in congenital choledochal malformation. *Br J Surg* 2018; 105: 482-490.
21. Muraki T, Pehlivanoglu B, Memis B, et al. Pancreatobiliary maljunction-associated gallbladder cancer is as common in the west, shows distinct clinicopathologic characteristics and offers an invaluable model for anatomy-induced reflux-associated physio-chemical carcinogenesis. *Ann Surg* 2022; 276: e32-e39.

////////////////////////////////////
**БИЛИАРЕН ДРЕНАЖ В ПРЕДОПЕРАТИВЕН
ИЛИ АВАНСИРАЛ ПЛАН**
////////////////////////////////////

доц. д-р Александър Кацаров, дм

Клиника по гастроентерология и хепатология, Военномедицинска академия – София

БИЛИАРЕН ДРЕНАЖ В ПРЕДОПЕРАТИВЕН ИЛИ АВАНСИРАЛ ПЛАН

доц. д-р Александър Кацаров, дм

Клиника по гастроентерология и хепатология, Военномедицинска академия – София

ОБЗОР

Наличието на малигнена хилусна стриктура (МХС) при пациенти с холангиокарцином (ХК) при дебюта на заболяването налага обсъждане за предоперативно или палиативно стентирание като мостова процедура за последваща чернодобрна резекция.

Статията е литературен обзор на целта и видовете дренажни техники. Подробно са анализирани доказателствата за и против при избор на ендоскопски, перкутанен (ПБД) и ехо-ендоскопски билиарен дренаж. Допълнително са съпоставени възможностите на саморазширяващи се метални (СМС) срещу пластмасови стентове (ПС), стентирание с повече от един метален стент и победението при други специални ситуации (реинтервенции, обем на дренаж, резектабилност и др.).

Увод

Повечето пациенти с холангиокарцином (ХК) и малигнена хилусна стриктура (МХС) са със завишени стойности на билирубин при дебюта на заболяването, което налага тяхното предоперативно или палиативно стентирание. Осигуряването на билиарен дренаж (БД) подобрява качеството на живот, намалява пруритуса, общата слабост и служи като мостова процедура за последваща чернодобрна резекция. От патологична гледна точка ХК показва интралуменно, лонгитудинално разпространение по хода на жлъчните пътища, както и радиално разпространение по съседство в чернодробната тъкан и/или съседни структури. Най-често срещаният морфологичен тип е склерозиращият (70%), изявяващ се с експанзивна дезмопластична реакция,

което прави диагностиката на заболяването чрез биопсия изключително предизвикателство. Въпреки напредъка в образната диагностика, качествено диагностичиране на заболяването остава трудна задача, което, от своя страна, води до по-ниска честота на чернодробни резекции и намаляване на общата преживяемост (ОП). Поради тези причини осигуряването на билиарен дренаж е от съществено значение. За съжаление, ендоскопското стентирание при високи МХС остава техническо предизвикателство поради сложността на манипулацията и възникването на ятрогенни усложнения, най-вече холангит.¹

Цел на билиарния дренаж

Основната клинична цел на осигуряване на БД е подобряване на качеството на живот

и намалена нужда от повторни реинтервенции и хоспитализации. Анатомично около 60% от екскрецията на жлъчен сок се осъществява от десния лоб, 30% – от левия лоб и 10% – от лобус каугатус.

Какъв процент от обема на жлъчното дърво трябва да се дренира

В миналото се препоръчваше дрениране на поне 25% от обема на жлъчното дърво за постигане на адекватно облекчаване на симптоматиката. Колко точно от обема на жлъчното дърво трябва да се дренира остава тема на дебат и до днес.

Дренирането основно се разделя на три типа – унилатерално (дрениране на един от двата лоба), билатерално (дрениране и на двата лоба) и мултисекторно (дрениране на отделни чернодробни сегменти в двата лоба). Някои прочувания дават предимство на унилатералния пред билатералния дренаж поради по-ниския процент на възникнали усложнения след манипулацията.²⁻⁵ В последните години се предлага дрениране на 50% или повече от обема на жлъчното дърво, защото този тип интервенция се асоциира с удължаване на живота.^{1,6} При условие, че един стент дренира по-малко от 50% от обема на жлъчното дърво, е уместно прилагане на мултисекторно дрениране на отделни сегменти в двата лоба.

Видове дренажни техники и метод на избор

Три са основните техники за дренаж на жлъчното дърво при комплексни МХС – ендоскопски, перкутанен и ехо-ендоскопски. Поради множественото стриктури и засягане на жлъчното дърво в не малко случаи се използва комбинация от тези методики за постигане на по-висок процент обемен дренаж.

Ендоскопски срещу перкутанен билиарен дренаж. Перкутанният билиарен дренаж (ПБД) би могъл да се препоръчва като метод на избор поради висок процент на технически успех и по-нисък процент на настъпили усложнения.

*Lee et al.*⁷ показват, че времето до дисфункция на стеннта е най-дълго при външно-вътрешен ПБД – 180 дни, следвано от ендоскопски билиарен дренаж (ЕБД) – 120 дни и външен ПБД – 59 дни. *Paik et al.*⁸ доказват, че честотата на успешна декомпресия на жлъчното дърво при стентонози от типа *Bismuth-Corette* III и IV е значимо по-висока при перкутанно поставяне на саморазширяващ се метален стент (СМС) сравнено с ендоскопски поставен СМС (респективно 92.7% срещу 77.3%, $p = 0.049$) при сходна честота на усложненията. Метаанализ на *Moole et al.* потвърждава данните от горните проучвания за по-висок технически успех при съпоставим процент на възникнали усложнения в двете групи. За успешно завършена процедура резултатите за ПБД са OR 2.53 (95%CI 1.57-4.08). За честота на усложнения (холангит, панкреатит и кървене след папилотомия) между ПБД и ЕБД резултатите са съответно 0.81 (95% CI 0.52-1.26), 0.60 (95%CI 0.36-0.99), 0.75 (95%CI 0.30-1.84) и 5.39 (95%CI 1.38-21.15).⁹

Въпреки тези си преимущества ПБД има и известни недостатъци, свързани с трудна поддръжка на дрена в домашни условия, образуване на фистулен ход и изтичане на жлъчен сок покрай дрена, разместване и възникване на инфекции. Появата на имплантационни метастази също е сериозен проблем според метаанализ, който показва, че честотата им след ПБД е достоверно по-висока, сравнено с ЕБД (съответно 22% срещу 10.5%, OR 0.35, 95%CI 0.23-0.53).¹⁰ От техническа гледна точка ПБД също има недостатъци, свързани с трудно поставяне при недостатъчно дилатирани интрахепатални жлъчни пътища (ИЖП), наличие на множествени метастази или асцит. От друга страна, ЕБД има предимство като удобен метод в дългосрочен план. Скоростни проучвания за ЕБД показват висок клиничен успех и удължено време до възникване на дисфункция на стеннта при сходна честота на усложнения, сравнено с ПБД.¹¹⁻²²

В заключение може да се каже, че според литературните данни перкутанният дренаж може да бъде предпочитан, особено в случаи на авансирал ХК. Въпреки тези данни, в повечето високообемни ендоскопски центрове с опитни ендоскописти ЕБД се предпочитат поради по-ви-

БИЛИАРЕН ДРЕНАЖ В ПРЕДОПЕРАТИВЕН ИЛИ АВАНСИРАЛ ПЛАН

сок комфорт в дългосрочен план при сходна честота на усложнения. Така ендоскопската палиация се е наложила като стандарт в типичните случаи на МХС.

Ехоендоскопски билиарен дренаж (ЕЕС-БД). Това е сравнително нова техника, която може да се използва като алтернатива на ЕБД при невъзможност за извършване на последния. Представлява пунктиране на жлъчното гърво през стомаха (най-често сегмент III), прокарване на водач, цистотом и поставяне на специфичен СМС с цел дрениране на жлъчното гърво през стената в стомаха. Както вече беше споменато, физиологичният и „златен“ стандарт за дренаж при МХС във високообемни центрове е ЕБД. При невъзможност за дрениране чрез ЕБД алтернативен вариант е ПБД. През последните години ЕЕС-БД пряко се сравнява с ПБД. В метаанализ на *Hayat et al.* се сравняват ефективност и безопасност на ЕЕС-БД и перкутанен транспатален дренаж (ПТД) при този клиничен сценарий. Резултатите не установяват разлика за технически и клиничен успех между двете техники: съответно OR 0.47 (95%CI 0.20-1.07; $p = 0.27$, $I^2 = 19\%$) и OR 2.24 (95%CI 1.10-4.55, $p = 0.51$, $I^2 = 0\%$). Авторите заключават, че ЕЕС-БД е еднакво ефективен с ПТД, но по-безопасен от него и трябва да се предпочита при пациенти с МБО и неуспешна ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХПГ).²³

Друг метаанализ на *Giri et al.* сравнява ефективност и безопасност на ЕЕС-БД и ПТД за билиарна декомпресия при МБО след неуспешна ЕРХПГ. Резултатите показват, че техническият успех е сравним в двете групи (OR 1.12; 95%CI 0.67-1.88) и ЕЕС-БД е свързан с по-висок клиничен успех (OR 2.55; 95%CI 1.63-4.56) и по-малко усложнения (OR 0.41; 95%CI 0.29-0.59) в сравнение с ПТД. Честотата на сериозни усложнения (OR 0.66; 95%CI 0.31-1.42) и смъртността, свързана с процедурите (OR 0.43; 95%CI 0.17-1.11), също са сходни в двете групи. Прилагане на ЕЕС-БД се свързва с по-малък процент реинтервенции (OR 0.20; 95%CI 0.10-0.38), по-кратка продължителност на хоспитализация (MD -4.89; 95%CI -7.73 – -2.05) и по-ниски общи разходи за лечение (MD -1355.46; 95%CI -2029.75 – -681.17).²⁴

Метаанализ на *Sharaiha et al.* от 2017 г., включващ 9 проучвания с 483 пациенти, също сравнява ефективността и безопасността на тези две процедури. Резултатите показват, че липсва разлика в техническия успех (OR 1.78; 95%CI 0.69-4.59, $I^2 = 22\%$), но ЕЕС-БД демонстрира по-добър клиничен ефект (OR 0.45; 95%CI 0.23-0.89, $I^2 = 0\%$), по-малко постпроцедурни усложнения (OR 0.23; 95%CI 0.12-0.47, $I^2 = 57\%$) и по-нисък процент на реинтервенции (OR 0.13; 95%CI 0.07-0.24, $I^2 = 0\%$).⁽²⁵⁾

Друг систематичен преглед с метаанализ на *Wang et al.* от 2021 г. също сравнява ефективност и безопасност на ЕЕС-БД и ПТД при пациенти след неуспех на ЕРХПГ. Идентифицирани са 9 проучвания, включващи 469 пациенти. Резултатите показват, че техническият успех на двата метода е сходен (OR 0.76; 95%CI 0.17-3.30, $p = 0.71$, $I^2 = 0\%$), но приложението на ЕЕС-БД е свързано с по-висок клиничен успех в сравнение с ПТД (OR 2.11; 95%CI 1.15-3.87, $p = 0.02$, $I^2 = 0\%$) във всички проучвания. ⁽²⁶⁾

В заключение може да се каже, че ЕЕС-БД е техника, която може да се препоръчва като алтернатива при неуспешна ЕРХПГ поради по-добър клиничен успех и по-ниска честота на усложнения спрямо ПБД. За съжаление, поради степента си на сложност техниката остава с лимитирано приложение главно във високообемни ендоскопски центрове от опитни ендоскописти.

Саморазширяващи се метални стентове (СМС) срещу пластмасови стентове (ПС). Пластмасовите стентове са често използвани за стентирание на жлъчното гърво при наличие на стенози, дължащи се на разнообразни етиологични фактори. Те се произвеждат в различни форми, дължина и диаметър от 7 до 11.5 F. Широката им употреба е базирана главно на ниската финансова стойност на стената. За съжаление, основният проблем на ПС е породен от малкия им диаметър, което прави оклузията им сравнително често явление, а в резултат финансовата рентабилност спада поради нуждата от няколко рехоспитализации за подмяна. Поради тези причини при пациенти с МХС с очаквана преживяемост 3-6 месеца се поставят СМС. Те имат по-висока устойчивост на обструкция по-

ради по-големия си диаметър, по-малък риск от развитие на усложнения и по-голяма финансова рентабилност поради по-малък брой хоспитализации.²⁷⁻²⁹

Саморазширяващите се метални стентове имат няколко предимства, сравнено с ПС. Непокритите СМС не блокират странични клонове на жлъчното дърво и дуктус цистикус, като по този начин се намалява честотата на възникнали усложнения, главно холангит, а големият им диаметър удължава времето до възникване на обструкция. Също така те се поставят чрез специална система за доставка, в която са предварително заредени. Самата система е с диаметър 8.5 F и заострен връх, което спомага за навигирането ѝ през трудни стенолитични участъци.³⁰⁻³³ Всички проспективни и ретроспективни проучвания, сравняващи двата вида стентове, показват превъзходството на СМС, което се изразява в по-висока честота на технически успех, по-ниска честота на реинтервенции и по-висока финансова рентабилност.^{27-29, 34-36}

Покрити СМС при МХС. Саморазширяващите се метални стентове биват два основни вида - покрити и непокрити. Покритите СМС (пСМС) се различават от непокритите СМС (нСМС) по специфичната си външна мембрана, която ги предпазва от прорастване на тумора през оплетката на стеннта и съответно – от последваща оклузия. Дисфункцията на стеннта вследствие на прорастване се наблюдава в 20-50% от случаите според различни проучвания.^{11, 30-32, 37} Предимствата на пСМС се изразяват в по-ниска честота на оклузия и по-лесна екстракция при нужда, тъй като при тях не се наблюдава прорастване и последващо фиксиране. Въпреки тези си предимства, рутинното им приложение при МХС не се препоръчва поради обструкция на странични клонове и намаляване на диаметъра на стеннта при поставяне на повече от един, което, от своя страна, е предпоставка за по-лесната им обструкция.^{38, 39}

В заключение може да се каже, че от наличните литературни данни СМС са за предпочитане пред ПС поради по-ниска честота на дисфункция, намален брой реинтервенции и по-нисък процент на възникнали усложнения.

Стентване с повече от един саморазширяващ се метален стент – техники „един до друг“ и „един през друг“. Технически структурата на СМС представлява мрежа, изградена от метал или благородни метали – никел и титан. Металните мрежи биват два основни вида – с оплетка от малки прозорчета или с големи прозорчета според различните производители. Стентовете с големи прозорчета спомагат за по-лесна дилатация с балон-дилататор през определено прозорче и в последствие поставяне на втора СМС протеза през вече поставената такава – техника, наречена „един през друг“. За съжаление, основен недостатък на СМС с големи прозорчета е по-лесното прорастване на тумора с последваща оклузия на стеннта. От друга страна, СМС с малки прозорчета не позволяват толкова лесно прорастване и оклузия, но и дилатацията и поставянето на стент през вече поставен такъв е доста затруднена поради малкия диаметър на прозореца. По тази причина при избор на такива стентове трябва да се прибягва до техниката „един до друг“, или поставяне на два водача и успоредно по тях – два стентта. Докладваните резултати от проучванията, сравняващи двете техники, са доста противоречиви. В проучване на *Naitoh et al.* се наблюдава по-висока честота на ранни и късни усложнения в групата със СМС, поставени по метода „един до друг“ (11% срещу 4% за ранни усложнения и 32% срещу 8% за късни усложнения). Въпреки това, времето за оклузия на стеннта е значимо по-дълго при поставянето им „един до друг“ сравнено с групата „един през друг“.⁴⁰ Друго проучване докладва точно обратните резултати – по-дълго време до оклузия при групата, където стентовете са поставени „един през друг“ срещу групата „един до друг“, при липса на статистически значима разлика в честотата на възникване на усложнения.⁴¹

В заключение може да се каже, че двете техники са по-скоро комплиментарни, отколкото съревноваващи се. И двете показват сходни резултати по отношение на технически и клиничен успех. Методът на избор трябва да се прецени на базата на комплексност на случая, брой на стенозите и опитност на ендоскописта.

Ендоскопска реинтервенция при дисфункция на билатерални СМС. Основната причина за реинтервенции е прорастване на тумора през оплетката или „изпъзяването му“ над проксималната ѝ част. Крайният резултат и в двата случая е оклузия, което води до влошаване на общото състояние, повишаване на чернодробните показатели и в много случаи – прекратяване на системната терапия. Честотата на дисфункция на поставените стентове се движи в диапазона от 3% до 45%.³¹⁻³² Стандартен вариант в тази ситуация е реинтервенция с поставяне на пластмасов или метален стент във вече наличния такъв – техника известна като „стент в стента“. По въпроса какъв да бъде предпочитаният стент данните отново са противоречиви. Систематичен преглед по темата за СМС срещу ПС при повторна манипулация поради дисфункция показва, че не се установява статистически значима разлика между двата вида стентове за време до дисфункция.⁴² От друга страна, *Inoue et al.* установяват, че времето до възникване на оклузия е достоверно по-дълго при повторно използване на СМС, сравнено с ПС (131 срещу 47 дни, $p = 0.005$).⁴³

В заключение може да се каже, че са нужни допълнителни проучвания, за да се установи кой от двата стента е по-подходящ при реинтервенция.

Обем на дренаж – унилатерално срещу билатерално и мултисекторно стентирание. Всеизвестен факт е, че обемът на дренаж е право пропорционален на клиничния ефект. Необходимият минимум за палиация при холестаза е дрениране на 25% от чернодробния обем. Унилатералният дренаж има по-висок процент на технически успех и по-ниска честота на усложнения при сходно време за дисфункция на стента, сравнено с билатерален дренаж.²⁻⁵ Дренаж на левия или десния лоб не променя съществено резултатите по отношение на честота на успеваемост, възникнали усложнения, брой реинтервенции или обща преживяемост (ОП).⁴⁴ Въз основа на тези данни може да се препоръча унилатерален дренаж като метод на избор при МХС.

Въпреки това, точната преценка за необходим дрениран чернодробен обем остава трудна задача и поставянето на един стент може да

се окаже недостатъчно, особено при инвазия на портална вена или артерия хепатика. *Vienne et al.*⁶ изследват фактори, от които зависи ефективността на ендоскопския дренаж, и установяват, че клинична ефективност се постига в най-голяма степен при дрениране на 50% или повече от чернодробния обем (измерен чрез компютърна томография, КТ). Те заключават, че това е от особено важно значение при пациенти с МХС тип *Bismuth-Corette* III и IV. Резултатите показват, че дрениране на 50% или повече от чернодробния обем се свързва с удължаване на ОП при тези пациенти, сравнено с групата, при която е дрениран по-малко от 50% (респективно 119 срещу 59 дни, $p = 0.005$). На базата на тези данни може да се каже, че билатерален дренаж е нужен при пациентите със стенози тип *Bismuth-Corette* II-IV.

Дренажни процедури при потенциално резектабилни пациенти. Дали МХС трябва да се дренират предоперативно е тема на дълъг научен дебат. В литературата има множество проучвания и няколко систематични прегледи с метаанализи, които доказват, че при липса на биларни усложнения (главно холангит) и стойности на серумния билирубин под 250 $\mu\text{mol/L}$ пациентите трябва да се насочват към хирург с оглед извършване на директна оперативна интервенция. Метаанализ от 2020 г., включващ пациенти с предоперативен ендоскопски биларен дренаж (ПЕБД), разглежда ползата от извършването му при пациенти с ХК. Резултатите показват, че при пациенти с извършен ПЕБД е налице значимо по-висок процент на възникнали следоперативни усложнения (OR 0.67; 95%CI 0.53-0.85, $p = 0.0009$). Също така при пациенти с ПЕБД се наблюдава по-висок риск за развитие на инсуфициенция на билиарната анастомоза (OR 0.58; 95%CI 0.24-1.41, $p = 0.04$), инфекции (OR 0.31; 95%CI 0.20-0.47, $p < 0.00001$) и холангит (OR 0.18; 95%CI 0.007-0.48, $p = 0.0007$). Въпреки това, при пациенти без ПЕБД се наблюдава по-често развитие на чернодробна недостатъчност (OR 3.09; 95%CI 1.15-8.31, $p = 0.03$).⁴⁵

Друг метаанализ, включващ пациенти с ПЕБД и случаи, насочени директно за оперативна интервенция, разглежда възникнали постоперативни усложнения в двете групи. Результа-

тите показват значимо по-висока честота на следоперативни усложнения в групата с ПЕБД: 36-100% срещу 28.6-72.2% (OR 1.67; 95%CI 1.17-2.39), като се наблюдава статистически значима разлика за смъртност в двете групи – 13.2% срещу 13.9% (OR 0.70; 95%CI 0.41-1.19). Постоперативните инфекциозни усложнения са разгледани в 4 от 10 проучвания при 134 пациенти с ПЕБД и при 122 пациенти без ПЕБД. Честотата им е достоверно по-висока в групата с извършен ПЕБД – 18.2-52.4% срещу 0-27.6% (OR 2.17; 95%CI 1.24-3.80).⁴⁶

Ролята на ПЕБД се разглежда и в метаанализ на *Celoti et al.*, включващ потенциално резектабилни пациенти с ХК, разделени в две групи: с извършен ПЕБД – 501 (52.2%) и без ПЕБД – 391 (43.8%). Общо при 567 пациенти (63.6%) са наблюдавани следоперативни усложнения. В групата с извършен ПЕБД този процент е 67.6% (339 пациенти), а в групата без ПЕБД е 58.3% (228 пациенти). Установява се статистически значима разлика за честота на външна следоперативни усложнения в полза на пациенти с извършен ПЕБД (RR 1266; 95%CI 1039-1543, $p = 0.011$). Постоперативна смъртност е докладвана в 8 от 9 проучвания – 9.6% (86 пациенти), без статистически значима разлика между двете групи – 9.7% (48 пациенти) за ПЕБД и 9.7% (38 пациенти) без ПЕБД.⁴⁷

Систематичен преглед на *Mehrabi et al.* оценява връзката между извършване на ПЕБД при пациенти, планирани за разширена хепатектомия, и възникване на усложнения. Пациентите в групата с извършен ПЕБД имат значимо по-висока честота на усложненията ($p = 0.002$), сравнено с групата без ПЕБД (OR 1.51; 95%CI 1.14-2.00). По отношение на смъртността не се наблюдава статистически значима разлика между двете групи.⁴⁸

В заключение може да се каже, че предоперативният билиарен дренаж е показан при пациенти с висока билирубинемия $> 250 \mu\text{mol/L}$ и наличие на холангит при дебюта на заболяването. При стойности на серумния билирубин под гореописаните и добро клинично състояние пациентът трябва да се насочи за директна оперативна интервенция поради по-ниска честота на следоперативни усложнения.

Заключение

Малигнените хилусни структури са предизвикателство дори за опитните ендоскописти най-вече поради своята комплексност. Сложността на такива случаи определя нуждата от извършването им във високообемна център с подготвен мултидисциплинарен екип. Оптималната терапевтична стратегия трябва да се съобрази с общото клинично състояние на всеки един пациент с оглед хирургична или палиативна интервенция с цел удължаване на преживяемостта и минимизиране на усложненията.

Литература

1. Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachuek T, et al. AsiaPacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 593-607.
2. De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, et al. Unilateral versus bilateral endoscopic hepatic duct drainage in patients with malignant hilar biliary obstruction: Results of a prospective, randomized, and controlled study. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 547-553.
3. De Palma GD, Pezzullo A, Rega M, et al. Unilateral placement of metallic stents for malignant hilar obstruction: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 50-53.
4. Sherman S. Endoscopic drainage of malignant hilar obstruction: Is one biliary stent enough or should we work to place two? *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 681-684.
5. Iwano H, Ryoza S, Ishigaki N, et al. Unilateral versus bilateral drainage using self-expandable metallic stent for unresectable hilar biliary obstruction. *Dig Endosc* 2011; 23: 43-48.
6. Vienne A, Hobeika E, Gouya H, et al. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: The role of liver volume assessment. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 728-735.
7. Lee SH, Park JK, Yoon WJ, et al. Optimal biliary drainage for inoperable Klatskin's tumor based on Bismuth type. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3948-3955.
8. Paik WH, Park YS, Hwang JH, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: A percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 55-62.

9. Moole H, Dharmapuri S, Duvvuri A, et al. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in palliation of advanced malignant hilar obstruction: A meta-analysis and systematic review. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 4726078. doi: 10.1155/2016/4726078. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27648439; PMCID: PMC5014937.
10. Wang L, Lin N, Xin F, et al. A systematic review of the comparison of the incidence of seeding metastasis between endoscopic biliary drainage and percutaneous transhepatic biliary drainage for resectable malignant biliary obstruction. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 116.
11. Chahal P, Baron TH. Expandable metal stents for endoscopic bilateral stent-within-stent placement for malignant hilar biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 195-199.
12. Hwang JC, Kim JH, Lim SG, et al. Y-shaped endoscopic bilateral metal stent placement for malignant hilar biliary obstruction: Prospective long-term study. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 326-332.
13. Ishiwatari H, Hayashi T, Ono M, et al. Newly designed plastic stent for endoscopic placement above the sphincter of Oddi in patients with malignant hilar biliary obstruction. *Dig Endosc* 2013; 25 (Suppl 2): 94-99.
14. Kato H, Tsutsumi K, Harada R, et al. Endoscopic bilateral deployment of multiple metallic stents for malignant hilar biliary strictures. *Dig Endosc* 2013; 25 (Suppl 2): 75-80.
15. Kawamoto H, Tsutsumi K, Fujii M, et al. Endoscopic 3- branched partial stent-in-stent deployment of metallic stents in high-grade malignant hilar biliary stricture (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 1030-1037.
16. Kogure H, Isayama H, Nakai Y, et al. Newly designed large cell Niti-S stent for malignant hilar biliary obstruction: A pilot study. *Surg Endosc* 2011; 25: 463-467.
17. Lee JH, Kang DH, Kim JY, et al. Endoscopic bilateral metal stent placement for advanced hilar cholangiocarcinoma: A pilot study of a newly designed Y stent. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 364-369.
18. Lee TH, Moon JH, Kim JH, et al. Primary and revision efficacy of cross-wired metallic stents for endoscopic bilateral stent-in-stent placement in malignant hilar biliary strictures. *Endoscopy* 2013; 45: 106-113.
19. Lee TH, Park DH, Lee SS, et al. Technical feasibility and revision efficacy of the sequential deployment of endoscopic bilateral side-by-side metal stents for malignant hilar biliary strictures: A multicenter prospective study. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 547-555.
20. Naitoh I, Hayashi K, Nakazawa T, et al. Side-by-side versus stent-in-stent deployment in bilateral endoscopic metal stenting for malignant hilar biliary obstruction. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3279-3285.
21. Park DH, Lee SS, Moon JH et al. Newly designed stent for endoscopic bilateral stent-in-stent placement of metallic stents in patients with malignant hilar biliary strictures: Multicenter prospective feasibility study (with videos). *Gastrointest. Endosc* 2009; 69: 1357-1360.
22. Kim JY, Kang DH, Kim HW, et al. Usefulness of slimmer and open-cell-design stents for endoscopic bilateral stenting and endoscopic revision in patients with hilar cholangiocarcinoma (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1109-1115.
23. Dumas R, Demuth N, Buckley M et al. Endoscopic bilateral metal stent placement for malignant hilar stenoses: identification of optimal technique. *Gastrointest. Endosc.* 2000; 51: 334-8.
24. Hayat U, Bakker C, Dirweesh A, et al. EUS-guided versus percutaneous transhepatic cholangiography biliary drainage for obstructed distal malignant biliary strictures in patients who have failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound* 2022; 11 (1): 4-16. doi: 10.4103/EUS-D-21-00009. PMID: 35083977; PMCID: PMC8887045.
25. Giri S, Seth V, Afzalpurkar S, et al. Endoscopic ultrasound-guided versus percutaneous transhepatic biliary drainage after failed ercp: A systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2023; 33 (4): 411-419. doi: 10.1097/SLE.0000000000001192.
26. Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85 (5): 904-914. doi: 10.1016/j.gie.2016.12.023. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28063840.
27. Wang Y, Lyu Y, Li T, et al. Comparing outcomes following endoscopic ultrasound-guided biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2022; 32 (7): 747-755. doi: 10.1089/lap.2021.0587. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34677099.
28. Wagner HJ, Knyrim K, Vakil N, et al. Plastic endoprostheses versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial. *Endoscopy* 1993; 25: 213-218.
29. Perdue DG, Freeman ML, DiSario JA, et al. Plastic versus selfexpanding metallic stents for malignant hilar biliary obstruction: A prospective multicenter observational cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1040-1046.
30. Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A, et al. Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: A randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 93-99.

31. Kim JH. Endoscopic stent placement in the palliation of malignant biliary obstruction. *Clin Endosc* 2011; 44: 76-86.
32. Lee TH. Technical tips and issues of biliary stenting, focusing on malignant hilar obstruction. *Clin Endosc* 2013; 46: 260-266.
33. Lee TH, Lee SJ, Moon JH, et al. Technical tips and issues of biliary stenting, focusing on malignant hilar obstruction. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014; 60: 135-149.
34. Kawakami H, Itoi T, Kuwatani M, et al. Technical tips and troubleshooting of endoscopic biliary drainage for unresectable malignant hilar biliary obstruction. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015; 22: 12-21.
35. Liberato MJ, Canena JM. Endoscopic stenting for hilar cholangiocarcinoma: Efficacy of unilateral and bilateral placement of plastic and metal stents in a retrospective review of 480 patients. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 103.
36. Mukai T, Yasuda I, Nakashima M, et al. Metallic stents are more efficacious than plastic stents in unresectable malignant hilar biliary strictures: A randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 214-222.
37. Raju RP, Jaganmohan SR, Ross WA, et al. Optimum palliation of inoperable hilar cholangiocarcinoma: Comparative assessment of the efficacy of plastic and self-expanding metal stents. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1557-1564.
38. Polydorou AA, Cairns SR, Dowsett JF, et al. Palliation of proximal malignant biliary obstruction by endoscopic endoprosthesis insertion. *Gut* 1991; 32: 685-689.
39. Yoshida T, Hara K, Imaoka H, et al. Benefits of side-by-side deployment of 6-mm covered self-expandable metal stents for hilar malignant biliary obstructions. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016; 23: 548-55
40. Kitamura K, Yamamiya A, Ishii Y, et al. Side-by-side partially covered self-expandable metal stent placement for malignant hilar biliary obstruction. *Endosc Int Open* 2017; 5: 1211-1217.
41. Naitoh I, Hayashi K, Nakazawa T, et al. Side-by-side versus stent-in-stent deployment in bilateral endoscopic metal stenting for malignant hilar biliary obstruction. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 3279-3285.
42. Lee TH, Moon JH, Choi JH, et al. Prospective comparison of endoscopic bilateral stent-in-stent versus stent-by-stent deployment for inoperable advanced malignant hilar biliary stricture. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 222-230.
43. Shah T, Desai S, Haque M, et al. Management of occluded metal stents in malignant biliary obstruction: Similar outcomes with second metal stents compared to plastic stents. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2765-2773.
44. Inoue T, Naitoh I, Okumura F, et al. Reintervention for stent occlusion after bilateral self-expandable metallic stent placement for malignant hilar biliary obstruction. *Dig Endosc* 2016; 28: 731-737.
45. Polydorou AA, Chisholm EM, Romanos AA, et al. A comparison of right versus left hepatic duct endoprosthesis insertion in malignant hilar biliary obstruction. *Endoscopy* 1989; 21: 266-2671.
46. Teng F, Tang Yy, Dai JI. et al. The effect and safety of preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma: An updated meta-analysis. *World J Surg Onc* 2020; 18: 174. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01904-w>
47. Liu F, Li Y, Wei Y, et al. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: Whether or not? A systematic review. *Dig Dis Sci* 2011; 56 (3): 663-672. doi: 10.1007/s10620-010-1338-7. Epub 2010 Jul 16. PMID: 20635143.
48. Celotti A, Solaini L, Montori G, et al. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43 (9): 1628-1635. doi: 10.1016/j.ejso.2017.04.001. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28477976.
49. Mehrabi A, Khajeh E, Ghamarnejad O, et al. Meta-analysis of the efficacy of preoperative biliary drainage in patients undergoing liver resection for perihilar cholangiocarcinoma. *Eur J Radiol* 2020; 125: 108897. ISSN 0720-048X, <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108897>.

////////////////////////////////////

**СТРАТЕГИИ ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА БЪДЕЩ
ЧЕРНОДРОБЕН ОСТАТЪК**

////////////////////////////////////

**доц. д-р Цонка Луканова, дм¹
д-р Радослав Костадинов²**

¹Първа клиника по коремна хирургия, Военномедицинска академия – София

²Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология,
Военномедицинска академия – София

СТРАТЕГИИ ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА БЪДЕЩ ЧЕРНОДРОБЕН ОСТАТЪК

*доц. д-р Цонка Луканова, дм¹
д-р Радослав Костадинов²*

¹Първа клиника по коремна хирургия, Военномедицинска академия – София

²Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология,
Военномедицинска академия – София

ОБЗОР

Чернодробната резекция е радикална терапевтична опция както при първични, така и при вторични чернодробни тумори. Размерът и функцията на бъдещия чернодробен остатък са критични лимитиращи фактори за определяне на кандидати за резекция и развитие на постоперативна чернодробна недостатъчност при голяма хепатектомия. В основата на регенеративната чернодробна хирургия стои именно уникалната способност на дроба да хипертрофира след тъканна загуба или васкуларна депривация.

Настоящият обзор разглежда основните класически и развиващи се методики за ефективно увеличение на бъдещия чернодробен остатък, съответно за подобряване на резектабилността и резултатите след голяма чернодробна резекция. Всяка техника предлага както определени предимства, така и недостатъци. Познаването на тези процедури позволява на клинициста да избере оптималния подход за всеки пациент.

Увод

Най-честите чернодробни тумори са метастазите от колоректален карцином, който се явява трети най-чест карцином в световен мащаб.¹ Приблизително 50% от пациентите с колоректален карцином развиват метастази.² Първичните чернодробни тумори са с по-ниска честота, като водещ при тях е хепатоцелуларният карцином (80%).¹ За съжаление, повечето пациенти са с нерезектабилни тумори при диагностицирането им. Около 25% са с потенциално

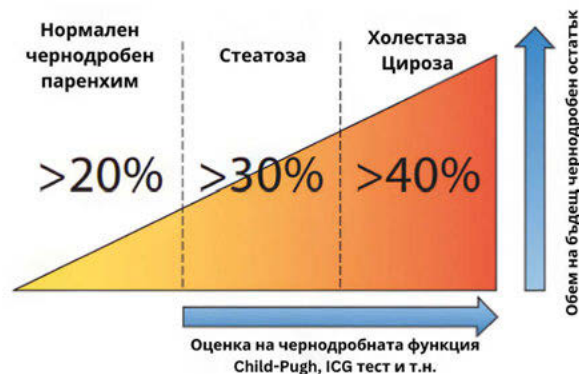
резектабилна болест и хирургичното лечение за тях е основна терапевтична опция.³ При част от пациентите, непоказани за резекция, основна причина е недостатъчният обем на бъдещия чернодробен остатък (future liver remnant, FLR), което ги поставя в риск от развитие на чернодробна недостатъчност.

Общи положения

Развитието на хирургията и въвеждането на редица технологии доведе до възможността

за провеждане на големи чернодробни резекции с относително приемливи морбидитет и морталитет. Понастоящем резекцията на четири и повече сегменти се свързва с по-висока честота на усложнения (25.6% срещу 6.4%) и смъртност (7.4% срещу 2.7%) в сравнение с резекция на три и по-малко сегменти; за голяма чернодробна резекция се приема такава на четири и повече сегменти.⁴ Цитираната в литературата смъртност от чернодробна недостатъчност след хепатектомия е < 5 %, а морбидитетът е 15-30%.⁵ Приблизително 3-8% от пациентите развиват чернодробна недостатъчност след голяма чернодробна резекция, като това е основна причина за смърт.⁵ Международната изследователска група за чернодробна хирургия (International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) дефинира през 2011 г. чернодробната недостатъчност след хепатектомия като наличие на повишена стойност на протромбиново време (INR) и серумен билирубин на или след 5-и следоперативен ден (сравнено със стойностите спрямо предходния ден) и я подразделя по клинична изява в три степени (степен А, В и С).⁶

При оценка на резектабилност се провежда анализ „риск-полза“, като обемът и качеството на бъдещия чернодробен остатък директно определят риска за пациента. С въвеждането и използването на предоперативна аксиална компютър-томография (КТ) и магнитнорезонансна томография (МРТ) през 90-те години на 20. век концепцията постепенно се променя от „брой резецирани сегменти“ към „планиран резидуален чернодробен обем“ и от оценка на усложнения и смъртност към развитие на чернодробна недостатъчност след хепатектомия.^{7, 8} За по-точна оценка на остатъчния чернодробен обем екипът на MD Anderson въвежда концепцията за стандартизиран бъдещ чернодробен остатък (standardized future liver volume, sFLR), т.е. съотношение между обем на измерения бъдещ чернодробен остатък (FLR) към изчислен тотален чернодробен обем, базиран на биометрични формули.⁹ В редица публикации минималният sFLR от 25% при здрав черен дроб и до 30% при пациенти с променен паренхим (стеатоза, провеждане на химиотерапия) се считат за гранични за осъществяване на сравнително безопасна чер-



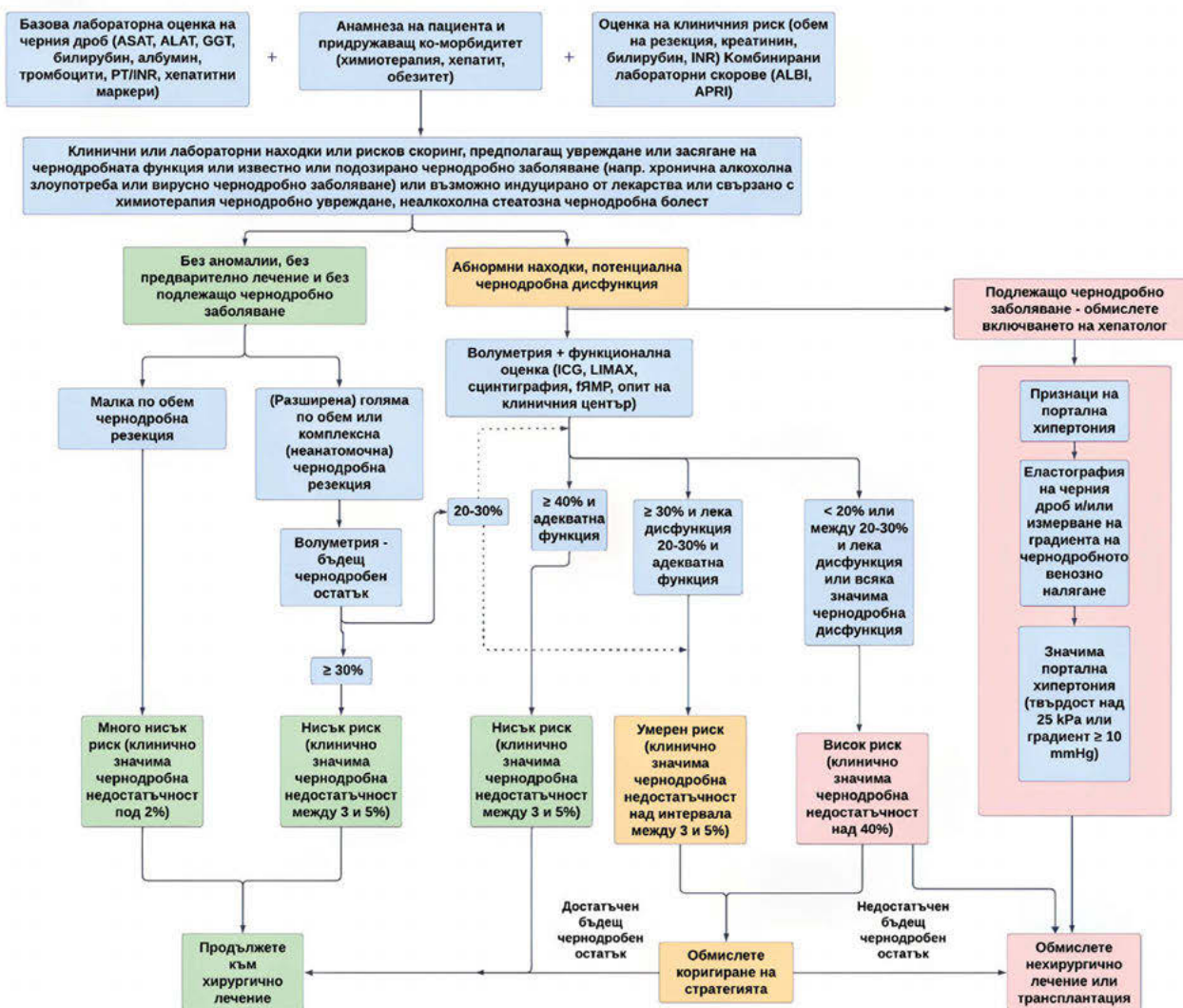
Фигура 1. Обемът на бъдещия чернодробен остатък е различен при пациенти без подлежаща чернодробна болест, при наличие на стеатоза и цироза (адаптирано по Guglielmi et al.¹⁰)

нодробна хирургия, докато при циротичен дроб няма такъв категоричен праг, като най-често се цели 40% (Фиг. 1).¹⁰ В допълнение, минималното съотношение FLR/телесно тегло от 0.5%, 0.75% и 1% също може да се отнесе за нормален, стеатозен и циротичен чернодробен паренхим с оглед предотвратяване на усложнения от чернодробна недостатъчност след хепатектомия.¹¹

Редица фактори, свързани с пациента, с чернодробния паренхим и хирургичната интервенция, са отговорни за развитието на постоперативната чернодробна недостатъчност, като паренхимата функция и обемът на бъдещия чернодробен остатък са от най-съществено значение. Във всички случаи КТ и МРТ служат като основа за предоперативно планиране. Те осигуряват данни както за индивидуалната анатомия и туморните характеристики, така позволяват и количествени измервания на обема на бъдещия чернодробен остатък според планираната резекционна линия. Те обаче не могат да дадат директна информация за чернодробната функция. Съществуват редица клинични, стратифициращи риска, скорови системи и алгоритми, утвърдени и навлизащи биомаркери¹²⁻¹⁴, радиологични и нуклеарни методи^{15,16}, функционални чернодробни тестове¹⁷ за оценка функцията на дроба.

Е-АНРВА–ЕССО–ЕССР (Евро-африканска чернодробно-панкреатично-билиарна асоциация, European-African Hepato-Pancreato-Biliary Associa-

СТРАТЕГИИ ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА БЪДЕЩ ЧЕРНОДРОБЕН ОСТАТЪК



Фигура 2. Клиничен алгоритъм за предоперативна оценка на чернодробната функция при пациенти с планирана хепатектомия (адаптирано по Primavesi et al.¹⁸)

*ALBI, индекс албумин-билирубин (albumin/bilirubin) степен; APRI – индекс на съотношението аспартат аминотрансфераза/тромбоцити (aspartate aminotransferase/platelet ratio index); fMRI, функционален ЯМР (functional MRI); ICG – индоцианин-зелено, indocyanine green; LiMAX – максимален капацитет, функционален чернодробен тест, liver maximum capacity test)

tion, Европейско дружество по хирургична онкология, European Society of Surgical Oncology, Европейско дружество за хирургични проучвания, European Society for Surgical Research) в консенсусните си препоръки от Инсбрук, 2023 г., цели да повиши вниманието на клиничната общност към развитието на постоперативната чернодробна недостатъчност и да насърчи индивидуализирания институционален подход в предоперативната функционална чернодробна оценка,

давайки клиничен алгоритъм за предоперативна оценка на чернодробната функция при пациенти с планирана хепатектомия (Фиг. 2).¹⁸ При пациентите с малък sFLR и риск от развитие на чернодробна недостатъчност след провеждането на хепатектомия съществуват редица интервенции, които могат да бъдат приложени с цел увеличаване на sFLR преди пристъпване към резекция¹⁹, разглеждани от т.нар. „регенеративна чернодробна хирургия“.

Исторически аспекти на регенеративната чернодробна хирургия

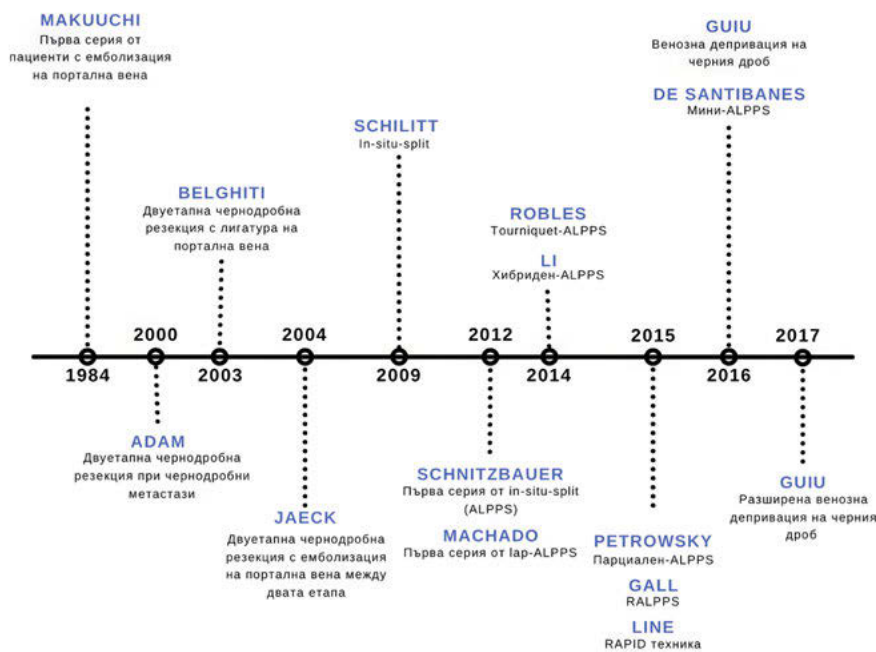
Всички процедури, използвани за увеличаване на чернодробния обем преди извършване на резекция, се базират на принципа на пренасочване на порталния кръвоток към малкия бъдещ чернодробен остатък¹⁹ (Фиг. 3). Този метод е описан в експериментален модел при зайци от *Pepton Rous*, който след оклузиране на порталните клонове описва хипертрофия на неоклузирания паренхим и атрофия на оклузирания. Близо 60 години по-късно японски учени прилагат този принцип при хора посредством перкутанна интервенционална емболизация на порталната вена (PVE, portal vein embolization).²⁰ През 1999 г. екип на Клиника Paul-Brousse във Франция предлага нова концепция за редуциране на риска от постоперативна чернодробна недостатъчност, при която чернодробната резекция се осъществява на два етапа, т.нар. двуетапна хепатектомия.²¹

*Itai et al.*²² разделят наличните процедури за увеличаване на остатъчния чернодробен паренхим на четири основни типа:

1. Подход „първо вдясно“, въведен от *Adam et al.*²¹, при който на първи етап се резецира голяма част от туморния товар, при необходимост се осъществява емболизация на портална вена (PVE, portal vein embolization) и вторият етап се извършва не по-малко от няколко месеца по-късно (средно 4 (2-14) в първоначалната серия), с което се дава възможност за регенерация на дроба.

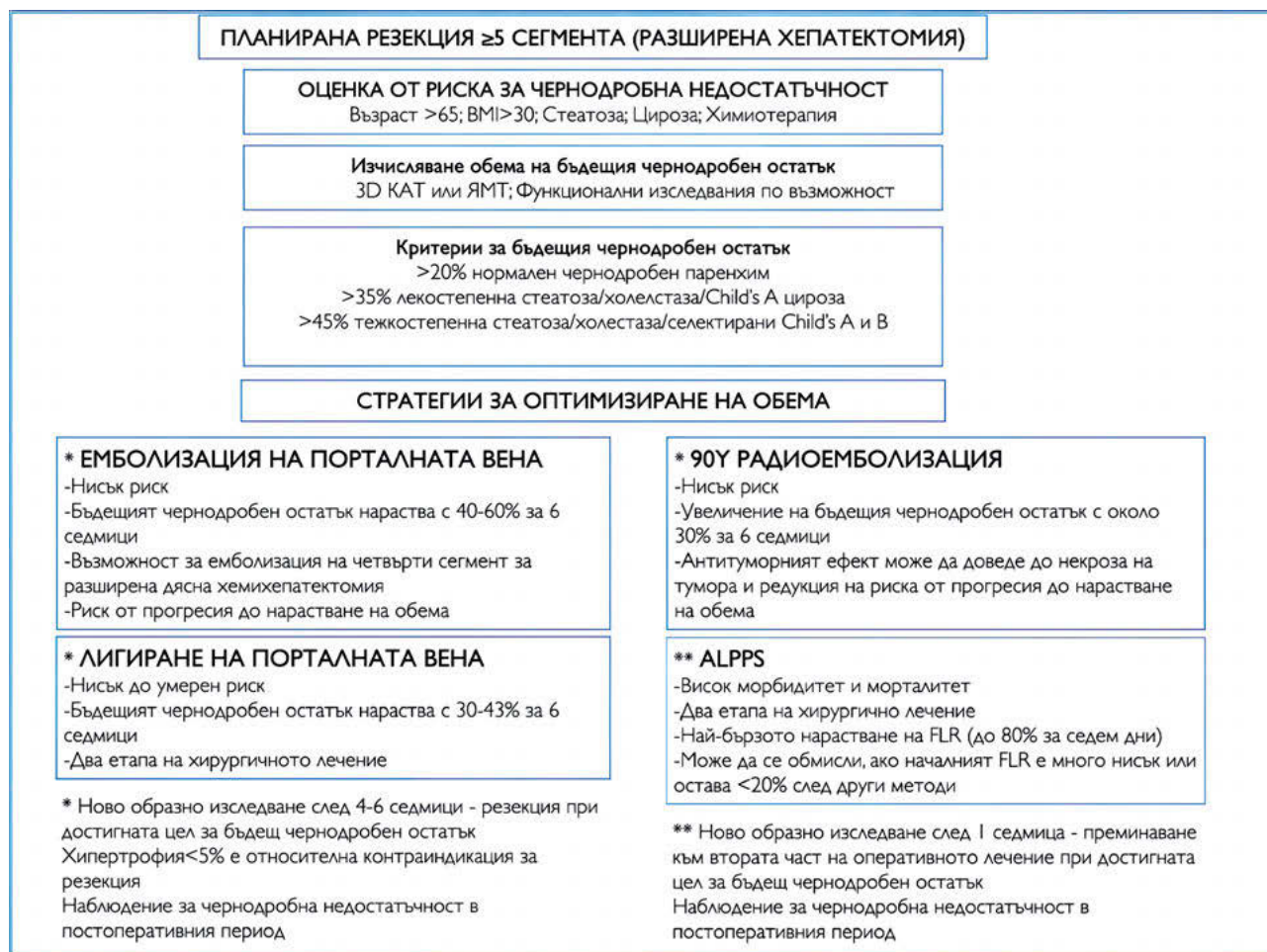
2. Подход „първо вляво“ с лигиране на портална вена (PVL, portal vein ligation), въведен от екип на Клиника Веаѝон²³, при който от левия чернодробен дял се премахват посредством паренхим-съхраняваща резекция туморните лезии, следва десностранно лигиране на портална вена и сравнително ранна дясна или разширена дясна хемихепатектомия (след средно 6 (4-8) седмици).

3. Подход „първо вляво“²⁴ с емболизация на портална вена между двата етапа, въведен от



Фигура 3. Исторически аспекти в развитието на регенеративната чернодробна хирургия (модифицирано от Heil et al.⁸
 *ALPPS – *in-situ-split* – хепатектомия/ALPPS – *associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*, асоциирана чернодробна трансекция с лигиране на порталната вена за двуетапна хепатектомия; RALPPS – *radio-frekventna ablация при лапароскопски проведен първи етап от процедурата вместо трансекция*; RAPID-техника – резекция и парциална 2-3 сегмент трансплантация на черен дроб с отложена хепатектомия

СТРАТЕГИИ ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА БЪДЕЩ ЧЕРНОДРОБЕН ОСТАТЪК



Фигура 4. Основни методи за оптимизиране на чернодробния обем при планиране на голяма чернодробна резекция (модифицирано по Khan et al³³)

*ALPPS - *in-situ-split* – хепатектомия/ALPPS – *associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*, асоциирана чернодробна трансекция с лигиране на порталната вена за двуетапна хепатектомия; FLR – *future liver remnant*, бъдещ чернодробен остатък

групата от Strasbourg. И двете метода (PVE и PVL) са със сходни резултати по отношение на чернодробната регенерация²⁵ и се прилагат както при чернодробни метастази, така и при първични чернодробни тумори през последните две десетилетия²⁶. За разлика от PVL, методът PVE търпи модификации, например включване на Sg4 в емболизацията, описано от MD Anderson group, при пациенти, планирани за разширена дясна хемихепатектомия²⁷, а проспективно проучване посочва n-бутилцианоакрилат като по-добър в сравнение с други емболизиращи агенти по отношение на чернодробния растеж²⁸. Лобарното приложение на итрий-90 (Y90) (итрий-радиоемболизация) също се прилага за индукция на

хипертрофия на бъдещия чернодробен остатък успоредно с контрол на болестта; процедурата се обозначава като „радиационна лобектомия“. Концепцията се развива с модификации, комбиниращи радиационната лобектомия с високодозова радиоемболизация с цел радикално лечение („радиационна сегментектомия“) за постигане и на туморна аблация.²⁹

4. Техниката *in-situ-split* – хепатектомия/ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy*, асоциирана чернодробна трансекция с лигиране на портална вена за двуетапна хепатектомия) е въведена през 2012 г. от екип от Regensburg³⁰ за ускоряване на растежа на чернодробния паренхим между два-

та етапа посредством допълнителна трансекция, добавена към PVL. Изследванията на физиологичните механизми при животни показват, че трансекцията инхибира образуване на портални колатерали между двата лоба, което намалява порталния ток и „открагването“ на хепатопортални фактори от растящия бъдещ чернодробен остатък (Фиг. 4).³¹

Към тези четири регенеративни процедури през 2016 г. е предложена и пета техника от групата в Montpellier – венозна депривация на черния гроб (LVD, liver venous deprivation) посредством оклузия на чернодробна вена, добавена едноетапно интервенционално към PVE³², т.нар. “двойна емболизация” или PVE/HVE (portal vein embolization/hepatic vein embolization).

ALPPS, ALPPS-модификации

Концепцията за двуетапна хепатектомия с добавяне на регенеративни процедури се утвърди в лечението на чернодробни метастази, показвайки сравними дългосрочни резултати и период без болест в сравнение с едноетапна резекция, независимо от по-високия туморен товар.³⁴ Въпреки това, чернодробният обем, получен посредством PVE/PVL, остава малък и процентът на отпаднали пациенти поради туморна прогресия в периода на очакване достигане на достатъчен чернодробен паренхим е голям – 30-43%, което е Ахилесова пета за регенеративната хирургия.^{25, 35}

Чернодробният капацитет за бързо нарастване след портално лигиране без премахване на тъкан е открит през 2007 г., когато PVL е комбинирана с in-situ-split на чернодробния паренхим от Hans Schlitt в Regensburg, Германия.³⁷ Santibañes and Clavien промотират процедурата под името ALPPS” (Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy), като първите публикации са с неприемливо високи усложнения и смъртност, но в последствие модификации на процедурата се стремят да подобрят тези резултати.³⁸ Скандинавското изпитване LIGRO от 2018 г. е първото рандомизирано контролирано проучване, сравняващо ALPPS с двуетапните резекции с PVE/PVL.³⁹ Установени са повишен процент извършени резек-

ции след ALPPS в сравнение с конвенционалните техники (ALPPS – 92% срещу двуетапни резекции – 57%, $p < 0.001$). Онкологичните резултати също показват предимство за ALPPS – по-добра средна преживяемост (ALPPS – 46 месеца срещу двуетапни резекции – 26 месеца, $p = 0.028$).⁴⁰ Недостатъци на проучването се оказват обаче големият брой пациенти с малък остатъчен обем и невъзможност за достигане на резекция в контролната група, както и сравнително голяма смъртност в двете групи спрямо други ретроспективни проучвания.⁴¹ По-добрите резултати за ALPPS се отдават на по-лоши изходни показатели на контролната група. Така ALPPS се очерта като основен пробив в регенеративната чернодробна хирургия.³⁸ След първоначалните възторзи от техниката се оказва, че тя е сравнително сложна и с относително нисък профил на безопасност в стремежа си да замести двуетапната хепатектомия с PVE или PVL.⁴² Въпреки това, процедурата демонстрира предимствата на бързата хипертрофия за подобряване на резектабилността и преживяемостта при метастатични чернодробни тумори и проправя път на концепцията за бърза хипертрофия.

Предложени са редица модификации на ALPPS. Описан е минимално инвазивен подход, въпреки техническата сложност на операцията. След първата публикувана серия през 2012 г. Machado et al.⁴³ през 2016 г. сравняват отворен с лапароскопски подход⁴⁴ със заключение, че лапароскопският подход е постижим и безопасен. Въведено е приложение и на робот-асистираната техника.^{45, 46} Предложени са и други модификации – прилагане на турникетно паренхимно лигиране вместо трансекция, т. нар. T-ALPPS (Robles et al.)⁴⁷; радиочестотна аблация при лапароскопски проведен първи етап от процедурата вместо трансекция – RALPPS през 2015 г. (Gall et al.)⁴⁸. При парциален ALPPS за превенция на колатерализация (p-ALPPS)⁴⁹ се трансектират само 50-80% от чернодробния паренхим със запазване на средна хепатална вена и оттока на Sg4; сравнителните проучвания показват сходни резултати с класическата процедура по отношение на нарастването на паренхима^{49, 50}. Концепцията за парциална трансекция е приложена и при турникетен ALPPS (Tr-ALPPS – tourniquet

partial-ALPPS) без установима разлика по отношение на хипертрофията.⁵¹ Има съобщения и за т.нар mini-ALPPS – комбинация от парциална трансекция с интраоперативна PVE, която също е със съпоставими резултати спрямо класическата техника.⁵² При хибриден ALPPS (hALPPS) PVE замества PVL на ALPPS и се извършва на втори постоперативен ден⁵³; резултатите са само от кохортна серия и без възможност за значими заключения. Съществува ALPPS-регистър и данни от 2017 г.⁵⁴, показват, че модифицираните техники възлизат на над половината от всички ALPPS-процедури, извършени от 2015 г., и че честотата на усложнения се понижава с тяхната поява и въвеждане. Това обаче отразява промените в селекцията на пациентите и преди всичко – доминирането на метастатичната болест над първичните чернодробни тумори.

Симултантна емболизация на портална и чернодробни вени

Симултантната емболизация на портална и чернодробни вени (simultaneous portal and hepatic vein embolization, PVE/HVE) е нов минимално инвазивен метод за индукция на чернодробна регенерация без необходимост от гвуетапна хирургия.

През 2016 г. *Guin et al.*³² описват т.нар венозна депривация на черния гроб (liver venous deprivation, LVD), при която и аферентният, и еферентният венозен ток на десния чернодробен дял са оклузирани симултантно посредством емболизация на портална вена и използване на Amplatzer Vascular Plugs за хепаталните вени (AVP, Abott Vascular, St. Jude Medical). Степената на регенерация се равнява на тази при ALPPS. Данните от кохортни проучвания показват, че PVE/HVE не води до по-висока смъртност и усложнения спрямо PVE, като индукцията на по-бърза и екстензивна хипертрофия увеличава резектабилността в сравнение с PVE⁵⁵. Метаанализ от 2023 г., сравняващ PVE, ALPPS и LVD, заключава, че при адекватно селектирани пациенти LVD може да индуцира достатъчна хипертрофия на бъдещия чернодробен остатък

преди голяма хепатектомия, като усложненията и смъртността са значимо по-ниски в сравнение с ALPPS и PVE.⁵⁶ Резултати от проучване DRAGON 1, включващо 115 пациенти от 43 центъра/14 държави, показват липса на сериозни усложнения и смъртност, свързани с процедурата, като PVE/HVE показва висока кинетика на растеж на чернодробния паренхим и постигане на резекция при 95% от пациентите.⁵⁷ Ефективността на метода се сравнява с тази на PVE в рандомизирано контролирано проучване DRAGON 2⁵⁸, чиито резултати се очакват в близко бъдеще.

RAPID-процедура (резекция и парциална 2-3 сегмент трансплантация на черен гроб с отложена хепатектомия)

В ерата на онкологичната трансплантология RAPID-процедура (резекция и парциална 2-3 сегмент трансплантация на черен гроб с отложена хепатектомия) е предложена като алтернатива на недостига на трупни донори при лечение на високо селектирани пациенти с нерезектабилни чернодробни метастази от колоректален карцином. За първи път е въведена от *Line et al.* през 2015 г.⁵⁹ Принципът е да се трансплантира малък „допълнителен“ ляв чернодробен графт (2-3 сегмент) с лигиране на дясна портална вена, последваща хипертрофия на графта и на втори етап – хепатектомия.⁶⁰ През 2019 г. е публикуван и първият случай на RAPID-процедура от жив донор – LD-RAPID.⁶¹

Заключение

Всеки един от описаните методи за увеличаване на бъдещия чернодробен остатък и намаляване на постоперативната чернодробна недостатъчност при извършване на голяма чернодробна резекция има своите предимства и недостатъци. Основен неразрешен въпрос остава трудността в определянето на количеството и качеството на остатъка. Изборът на специфичен метод за всеки един пациент трябва да

се прави от мултидисциплинарен екип с цел да бъде индивидуално оптимален. Бъдещото развитие на регенеративната хирургия ще доведе до увеличен брой пациенти с първични и вторични чернодробни тумори, които получават радикално лечение при подобрени резултати след оголяма чернодробна резекция.

Литература

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71 (3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660
- Hugen N, van de Velde C, de Wilt J, et al. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol* 2014; 25 (3): 651-657. doi: 10.1093/annonc/mdt591
- de Ridder J, de Wilt J, Simmer F, et al. Incidence and origin of histologically confirmed liver metastases: an explorative case-study of 23,154 patients. *Oncotarget* 2016; 7 (34): 55368-55376. doi: 10.18632/oncotarget.10552
- Reddy S, Barbas A, Turley R, et al. A standard definition of major hepatectomy: resection of four or more liver segments. *HPB (Oxford)*. 2011; 13 (7): 494-502. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00330
- Yadav K, Shrikhande S, Goel M. Post hepatectomy liver failure: Concept of management. *J Gastrointest Canc* 2014; 45: 405-413. doi:10.1007/s12029-014-9646-3
- Rahbari N, Garden OJ, Padbury R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011; 149: 713-724. doi: 10.1016/j.surg.2010.10.001
- Vauthey J, Chaoui A, Do K, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000; 127 (5): 512-519. doi: 10.1053/jlts.2002.31654
- Heil J, Schiesser M, Schadde E. Current trends in regenerative liver surgery: Novel clinical strategies and experimental approaches. *Front Surg* 2022; 9: 903825. doi: 10.3389/fsurg.2022.903825
- Vauthey J, Abdalla E, Doherty D, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl* 2002; 8 (3): 233-240. doi: 10.1053/jlts.2002.31654
- Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, et al. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg* 2012; 29 (1): 6-17. doi: 10.1159/000335713
- McCulloch P, Altman D, Campbell W, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet* 2009; 374 (9695): 1105-1112. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61116-8
- Dasari B, Hodson J, Roberts K, et al. Developing and validating a pre-operative risk score to predict post-hepatectomy liver failure. *HPB (Oxford)* 2019; 21: 539-546. doi: 10.1016/j.hpb.2018.09.011
- Niederwieser T, Braunwarth E, Dasari B, et al. Early postoperative arterial lactate concentrations to stratify risk of post-hepatectomy liver failure. *Br J Surg* 2021; 108: 1360-1370. doi: 10.1093/bjs/zna338
- Starlinger P, Ubl D, Hackl H, et al. Combined APRI/ALBI score to predict mortality after hepatic resection. *BJS Open* 2021; 5: zraa043. doi: 10.1093/bjsopen/zraa043
- Theilig D, Steffen I, Malinowski M, et al. Predicting liver failure after extended right hepatectomy following right portal vein embolization with gadoteric acid-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2019; 29: 5861-5872. doi: 10.1007/s00330-019-06101-2
- Truant S, Baillet C, Gnemmi V, et al. The impact of modern chemotherapy and chemotherapy-associated liver injuries (CALI) on liver function: value of 99mTc-labelled-mebrofenin SPECT-hepatobiliary scintigraphy. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 1959-1969. doi: 10.1245/s10434-020-08988-4
- Jara M, Reese T, Malinowski M, et al. Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMax algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 651-658. doi: 10.1111/hpb.12424
- Primavesi F, Maglione M, Cipriani F, et al. E-AHPBA-ESSO-ESSR Innsbruck consensus guidelines for pre-operative liver function assessment before hepatectomy. *Br J Surg* 2023; 110 (10): 1331-1347. doi: 10.1093/bjs/zna233
- Madoff D, Odisio B, Schadde E, et al. Improving the safety of major resection for hepatobiliary malignancy: portal vein embolization and recent innovations in liver regeneration strategies. *Curr Oncol Rep* 2020; 22 (6): 59. doi: 10.1007/s11912-020-00922-x
- Makuuchi M, Takayasu K, Takuma T, et al. Preoperative transcatheter embolization of the portal venous branch for patients receiving extended lobectomy due to the bile duct carcinoma. *J Jpn Soc Clin Surg* 1984; 45: 14-21.
- Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232 (6): 777-785. doi: 10.1097/00000658-200012000-00006

22. Imai K, Adam R, Baba H. How to increase the resectability of initially unresectable colorectal liver metastases: a surgical perspective. *Ann Gastroenterol Surg* 2019; 3 (5): 476-486. doi: 10.1002/ags3.12276
23. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla E, et al. Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *J Am Coll Surg* 2003; 197 (1): 164-170. doi: 10.1016/S1072-7515 (03)00334-X
24. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 240 (6): 1037-1049; doi: 10.1097/01.sla.0000145965.86383.89
25. Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, et al. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. *J Gastrointest Surg* 2008; 12 (2): 297-303. doi: 10.1007/s11605-007-0410-x
26. Isfordink C, Samim M, Braat M, et al. Portal vein ligation versus portal vein embolization for induction of hypertrophy of the future liver remnant: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2017; 26 (3): 257-267. doi: 10.1016/j.suronc.2017.05.001
27. Kishi Y, Madoff D, Abdalla EK, et al. Is embolization of segment 4 portal veins before extended right hepatectomy justified? *Surgery* 2008; 144 (5): 744-751. doi: 10.1016/j.surg.2008.05.015
28. Luz J, Veloso G, Costa N, et al. BestFLR trial: liver regeneration at CT before major hepatectomies for liver cancer – a randomized controlled trial comparing portal vein embolization with n-butyl-cyanoacrylate plus iodized oil versus polyvinyl alcohol particles plus coils. *Radiology* 2021; 299 (3): 715-724. doi: 10.1148/radiol.2021204055
29. Entezari P, Gabr A, Kennedy K, et al. Radiation lobectomy: An overview of concept and applications, technical considerations, outcomes. *Semin Intervent Radiol* 2021; 38 (4): 419-424. doi: 10.1055/s-0041-1735530
30. Schnitzbauer A, Lang S, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012; 255 (3): 405-414. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5
31. Deal R, Frederiks C, Williams L, et al. Rapid liver hypertrophy after portal vein occlusion correlates with the degree of collateralization between lobes – a study in pigs. *J Gastrointest Surg* 2018; 22 (2): 203-213. doi: 10.1007/s11605-017-3512-0
32. Guiu B, Chevallier P, Denys A, et al. Simultaneous trans-hepatic portal and hepatic vein embolization before major hepatectomy: the liver venous deprivation technique. *Eur Radiol* 2016; 26 (12): 4259-4267. doi: 10.1007/s00330-016-4291-9
33. Khan A, Garcia-Aroz S, Ansari M, et al. Assessment and optimization of liver volume before major hepatic resection: Current guidelines and a narrative review. *Int J Surg* 2018; 52: 74-81. doi: 10.1016/j.ijso.2018.01.042
34. Imai K, Castro C, Allard M, et al. Potential of a cure in patients with colorectal liver metastases and concomitant extrahepatic disease. *J Surg Oncol* 2017; 115 (4): 488-496. doi: 10.1002/jso.24539
35. van Lienden K, van den Esschert J, de Graaf W, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36 (1): 25-34. doi: 10.1007/s00270-012-0440-y
36. Schlitt H, Hackl C, Lang SA. “In-situ split” liver resection/ALPPS – historical development and current practice. *Visc Med* 2017; 33 (6): 408-412. doi: 10.1159/000479850
37. de Santibanes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: The “ALPPS” approach. *Ann Surg* 2012; 255 (3): 415-417. doi: 10.1097/SLA.0b013e318248577d
38. Sandstrom P, Rosok B, Sparrelid E, et al. ALPPS improves resectability compared with conventional two-stage hepatectomy in patients with advanced colorectal liver metastasis: Results from a scandinavian multicenter randomized controlled trial (LIGRO trial). *Ann Surg* 2018; 267 (5): 833-840. doi: 10.1097/SLA.0000000000002511
39. Hasselgren K, Rosok B, Larsen P, et al. ALPPS improves survival compared with TSH in patients affected of CRLM: survival analysis from the randomized controlled trial LIGRO. *Ann Surg* 2019; 273 (3): 442-448. doi: 10.1097/SLA.0000000000003701
40. Allard M, Kitano Y, Imai K, et al. Comments on: “ALPPS improves survival compared with TSH in patients affected of CRLM: Survival analysis from the randomized controlled trial LIGRO” survival benefit of ALPPS versus TSH: A proof of concept or a concept to be proved? *Ann Surg* 2020; 274 (6): e764-e5. doi: 10.1097/SLA.0000000000004539
41. Olthof P, Schnitzbauer A, Schadde E. The HPB controversy of the decade: 2007–2017 – ten years of ALPPS. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44 (10): 1624-1627. doi: 10.1016/j.ejso.2018.06.005
42. Machado M, Makdissi F, Surjan R. Totally laparoscopic ALPPS is feasible and may be worthwhile. *Ann Surg* 2012; 256 (3): e13; doi: 10.1097/SLA.0b013e318265ff2e

43. Machado M, Makdissi F, Surjan R, et al. Transition from open to laparoscopic ALPPS for patients with very small FLR: the initial experience. *HPB* 2017; 19 (1): 59-66. doi: 10.1016/j.hpb.2016.10.004
44. Vicente E, Quijano Y, Ielpo B, Fabra I. First ALPPS procedure using a total robotic approach. *Surg Oncol* 2016; 25 (4): 457. doi: 10.1016/j.suronc.2015.10.001
45. Machado M, Surjan R, Makdissi F. Robotic ALPPS. *Ann Surg Oncol* 2020; 27 (4): 1174-1179. doi: 10.1245/s10434-019-08027-x
46. Robles R, Parrilla P, Lopez-Conesa A, et al. Tourniquet modification of the associating liver partition and portal ligation for staged hepatectomy procedure. *Br J Surg* 2014; 101 (9): 1129-1134; doi: 10.1002/bjs.9547
47. Gall T, Sodergren M, Frampton A, et al. Radio-frequency-assisted liver partition with portal vein ligation (RALPP) for liver regeneration. *Ann Surg* 2015; 261 (2): e45-46. doi: 10.1097/SLA.0000000000000607
48. Petrowsky H, Gyori G, de Oliveira M, et al. Is partial ALPPS safer than ALPPS? A single-center experience. *Ann Surg* 2015; 261 (4): e90-92. doi: 10.1097/SLA.0000000000001087)
49. Rassam F, Olthof P, van Lienden K, et al. Comparison of functional and volumetric increase of the future remnant liver and postoperative outcomes after portal vein embolization and complete or partial associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS). *Ann Transl Med* 2020; 8 (7): 436. doi: 10.21037/atm.2020.03.191
50. Robles-Campos R, Brusadin R, Lopez-Lopez V, et al. A new surgical technique variant of partial ALPPS (tourniquet partial-ALPPS). *Ann Surg* 2021; 273 (1): e22-24. doi: 10.1097/SLA.00000000000004244
51. de Santibanes E, Alvarez F, Ardiles V, et al. Inverting the ALPPS paradigm by minimizing first stage impact: the Mini-ALPPS technique. *Langenbecks Arch Surg* 2016; 401 (4): 557-563. doi: 10.1007/s00423-016-1424-1
52. Li J, Kantas A, Ittrich H, et al. Avoid "alltouch" by hybrid ALPPS to achieve oncological efficacy. *Ann Surg* 2016; 263 (1): e6-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000000845
53. Linecker M, Bjornsson B, Stavrou G, et al. Risk adjustment in ALPPS is associated with a dramatic decrease in early mortality and morbidity. *Ann Surg* 2017; 266 (5): 779-786. doi: 10.1097/SLA.0000000000002446
54. Heil J, Schadde E. Simultaneous portal and hepatic vein embolization before major liver resection. *Langenbecks Arch Surg* 2021; 406 (5): 1295-1305. doi: 10.1007/s00423-020-01960-6
55. Gavriilidis P, Marangoni G, Ahmad J, Azoulay D. Simultaneous portal and hepatic vein embolization is better than portal embolization or ALPPS for hypertrophy of future liver remnant before major hepatectomy: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2023; 22 (3): 221-227. doi: 10.1016/j.hbpd.2022.08.013
56. Korenblik R, Smits J, James S, et al. Simultaneous portal and hepatic vein embolization (PVE/HVE) in patients with colorectal cancer liver metastases and small future liver remnants – DRAGON 1 trial results. *HPB* 2023; 25: S188-S189. doi: 10.1016/j.hpb.2023.07.007
57. James R, Korenblik J, Smits, SUPPLEMENT 2, S289, 2023, DRAGON 2 - Protocol - An international multi-centre randomized controlled trial comparing combined portal and hepatic vein embolization (PVE/HVE) with PVE alone, <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2023.07.185>
58. Line P, Hagness M, Berstad A, et al. A novel concept for partial liver transplantation in nonresectable colorectal liver metastases: The RAPID concept. *Ann Surg* 2015; 262 (1): e5-9. doi: 10.1097/SLA.0000000000001165
59. Nadalin S, Settmacher U, Rauchfuß F, et al. RAPID procedure for colorectal cancer liver metastasis. *Int J Surg* 2020; 82S: 93-96. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.03.078
60. Königsrainer A, Templin S, Capobianco I, et al. Paradigm shift in the management of irresectable colorectal liver metastases: Living donor auxiliary partial orthotopic liver transplantation in combination with two-stage hepatectomy (LD-RAPID). *Ann Surg* 2019; 270 (2): 327-332. doi: 10.1097/SLA.0000000000002861

////////////////////////////////////
СЪДОВИ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ
////////////////////////////////////

г-р Юлия Калчева
проф. г-р Даниел Костов, гмн, FACS

Клиника по хирургия, Военномедицинска академия – София, МБАЛ – Варна

СЪДОВИ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

д-р Юлия Калчева

проф. д-р Даниел Костов, дмн, FACS

Клиника по хирургия, Военномедицинска академия – София, МБАЛ – Варна

ОБЗОР

Холангиокарциномът (ХК) е вторият по честота първичен чернодробен карцином. Хирургичното лечение е прието като „златен стандарт“ за лечение. Предвид агресивния ход на заболяването, диагностицирането му в напреднал стадий и честото съдово ангажиране правят радикалното му лечение рядко постижимо. В исторически план въвличането на главните съдови структури е било контраиндикация за операция, но през последните години се наблюдава по-агресивен подход, включващ резекция на *v. porte*, *v. cava* и *a. hepatica*, със значително добри резултати, осигуряващи R0-резекция.

Увод

Холангиокарциномът (ХК) представлява хетерогенна група от тумори, произлизащи от холангиоцитите. Класификацията им се базира на анатомичната локализация: интрахепатален холангиокарцином (иХК), перихилусен холангиокарцином (пХК) и дистален холангиокарцином (дХК).^{1, 2} Наблюдава се тенденция към увеличаване на случаите, като по данни на GLOBOCAN ХК представлява около 15% от първичните чернодробни карциноми и около 3% от карциномите на гастроинтестиналният тракт.³

Единственото радикално лечение на ХК е хирургичното, но често диагнозата се поставя във вече напреднал стадий. Клиничното представяне се характеризира с неспецифична симптоматика, като в момента на поставяне на диагнозата пациентите са вече нерезекта-

билни. Холангиокарциномът ангажира в голяма честота магистрални съдови структури, като *v. cava inferior* (VCI), хепатални вени, *v. porte* (VP) и *a. hepatica* (AH).⁴ Индикациите за хирургично лечение са в процес на разширяване и докато в миналото съдовата инвазия е била категорична контраиндикация за оперативно лечение, в момента се наблюдава тенденция към по-агресивен подход, включващ резекция и реконструкция на съдови структури.⁴

Интрахепатален холангиокарцином със съдово засягане

Ангажирането на съдови структури в случай на иХК може да бъде класифицирано в три категории: 1) микроваскуларна инфилтрация,

която се доказва патологоанатомично; 2) макроскопска инфилтрация на магистрален съд от страната на тумора; 3) макроскопска инфилтрация контралатерално на тумора, разположена в бъдещия чернодробен остатък.⁴

Микроваскуларната съдова инвазия се открива само след изследване на резектата, невъзможно е да бъде предсказана с наличните образни методи и сама по себе си представлява негативен предиктивен фактор за обща преживяемост (ОП). Анализът на данните от мащабно кохортно проучване, включващо над 1300 пациента (*Liou X, et al.*) установява сигнификантно по-добра ОП на 1-ва, 2-ра и 3-та година след операцията при пациенти без съдова инвазия и такива с доказана съдова инфилтрация: 58.5%, 26.8% и 18.5% срещу 56.8%, 16.5% и 9.4%.⁵ Същите автори установяват значително по-добри резултати при постигане на R0-резекционни линии срещу R1 и R2: ОП на 1-ва, 2-ра и 3-та година при пациенти с R0 е 79.1%, 42.6% и 28.7%; при R1 е 60.5%, 20.1% и 13.9%, а в групата на R2 резултатът е 0.⁵

Хирургията, независимо от предизвикателствата, които поставя, е единственото радикално лечение и поради тази причина American Hepato-Pancreato-Biliary Association (АНРВА) и European Network for the Study of ССА препоръчват операция при пациенти с доказана макросъдова инфилтрация.^{6, 7} В миналото инфилтрацията на главни съдови структури контралатерално на тумора (в т.нар бъдещ чернодробен остатък) е смятана за категорична контраиндикация за операция. Тези пациенти са били предлагани за чернодробна трансплантация, като в момента това се препоръчва само в експериментални условия.⁸⁻¹⁰ Предлага се множество методи на лечение, включващи резекция и реконструкция на магистрални съдови структури, с основна цел – постигане на радикалност и достатъчно голям по обем и функционално годен чернодробен остатък.⁴

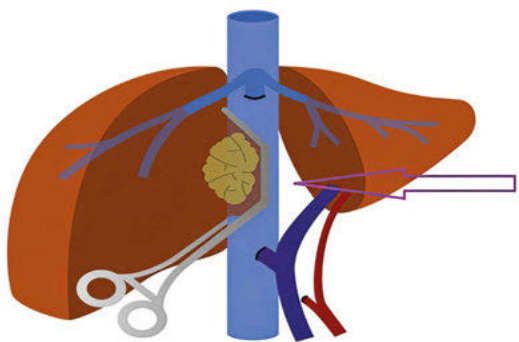
По правило иХК може да инфилтрира всички големи съдови структури, VCI/чернодробни вени (заден или централен модел на инфилтрация), VP (хилусен модел на инфилтрация).⁴ Мащабни по обем съдови резекции за постигане на R0-резекция са възможни при над 84% от пациентите.¹¹

По данни на най-голямото до момента мултицентрично проучване на *Bartsch F, et al.* стойностите на морбидност (41.9% срещу 55.5%; OR 0.68, 95%CI 0.32-1.45) и смъртност (7% срещу 8.2%; OR 1.05, 95%CI 0.32-3.47) са съпоставими при пациенти, подложени на чернодробна и съдова резекция (n = 128), и тези, подложени само на чернодробна резекция (n = 1087).¹² По данни на същото проучване средното време без болест (ВББ) и ОП са също съпоставими.¹² Друго скорошно проучване на *Reames B, et al.*, сравняващо постоперативни усложнения при пациенти, подложени на чернодробна резекция, съчетана със съдова резекция, голямообемна чернодробна резекция и комбинация между тях, не установява съществена разлика между групите.¹³ На базата на тези данни актуалните ръководства определят резектабилността при иХК като възможност за пълно отстраняване на тумора (свободна от туморна инфилтрация паренхимна резекционна линия, R0) с адекватен по обем и функционална годност чернодробен остатък, включително в случаи с инфилтрация на главни съдови структури (ДКВ/чернодробни вени, портална вена).^{4, 6}

Съдови резекции при иХК със засягане на VCI. Инфилтрацията на VCI от иХК представлява 20-33% от показанията за резекция и реконструкция.¹⁴ При тези пациенти пострезекционната чернодробна недостатъчност и сепсис са основни причини за смърт, докато усложнения, директно свързани със съдовата резекция (инфекция/тромбоза на графт, оток на долни крайници, дълбока венозна тромбоза), са съобщавани едва в 2.5-5%.¹⁴ Мястото и дълбочината на инфилтрацията на VCI от тумора са определящи при планиране на хирургична намеса.

Минимално засягане под хепатокавалния конфлауенс. Осигуряването на R0-резекция в тези случаи включва резекция на засегнатия участък, като са възможни различни клампажни техники, минимизиращи исхемичното време и намаляващи риска от чернодробна увреда. При тангенциално засягане на < 60-120° от циркумференцията и < 2-3 cm по дължина е възможен латерален клампаж без пълно прекъсване на кръвотока. Този вариант е благоприятен, тъй като минимизира исхемията на спланхникуса и влошаването на физиологията и избягва на-

СЪДОВИ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

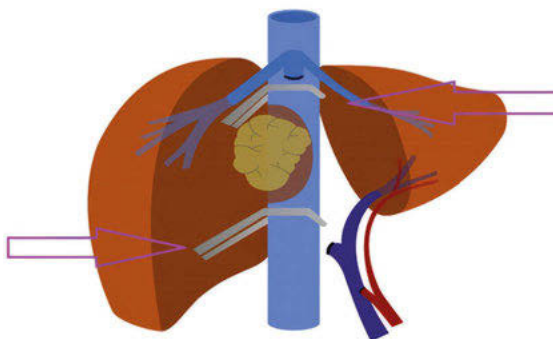


Фигура 1. Латерален клампаж. Легенда: виолетова стрелка – място за налагане на съдова клампа със запазване на кръвотока през VCI

маляването на сърдечното преднатоварване.⁵ Пълното мобилизиране на черния дроб и представянето на VCI са задължителни в първите стъпки на операцията; при крайно редки случаи на големи тумори, възпрепятстващи ротацията на черния дроб, е възможен преден достъп с паренхимна трансекция и експозиция на ретрохепаталната VCI.¹⁵⁻¹⁸ При завършена паренхимна дисекция и резидуален участък от тумора, разположен в съдовата стена, се извършва латерален клампаж, който позволява *en bloc* хепатектомия с резекция на стената на VCI. Употребата на маньовъра на *Pringle* в тези случаи е възможна, но не задължителна.¹⁹

При засягане на циркумференцията на вената под 120° е възможна директна реконструкция със съдов шев без значително стесняване на лумена.^{4, 19} Скорошен обзор, проучващ безопасността и ефикасността на резекцията и реконструкцията на VCI по време на чернодробна резекция, установява, че директно възстановяване със съдов шев е възможно в над 72.9% от случаите, като в останалите случаи се е наложила употреба на графт.^{4, 14}

Значителна инфилтрация на VCI под хепатокавалния конfluence. В случай на засягане на повече от $60-120^\circ$ от циркумференцията и на повече от 2-3 cm по дължина латерално клампиране не е възможно. В този случай поставянето на съдови клампи се извършва над реналните и под хепаталните вени. Уместно е обмислянето на порто-системен шънт. Паренхимната дисекция често се извършва с преден достъп. Някои



Фигура 2. Клампаж под чернодробните вени. Легенда: виолетови стрелки: места за налагане на съдови клампи под чернодробните вени с пълно изключване на кръвотока през VCI

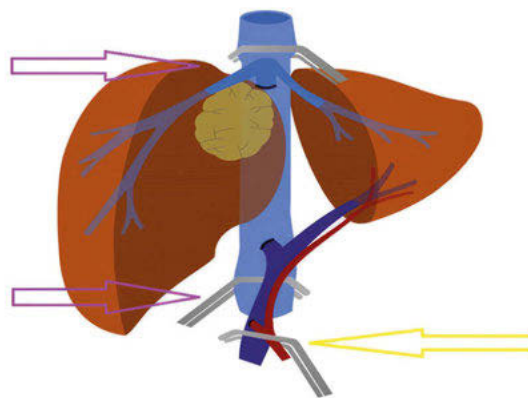
автори предлагат алтернативен подход: след дисекция и прекъсване на приводящите и отводящите съдове на засегнатия хемидроб се клампира и резецира участъкът от VCI като реконструкцията се извършва на същия етап. След това се продължава с паренхимната дисекция.²⁰

Реконструктивната фаза в тези случаи е по-сложна и изисква използване на протезен материал (автоложен, биологичен или синтетичен пач). В скорошен системен обзор на *M. Paratichail, et al.* реконструкция с използване на пач се налага в над 13% от случаите на резекция на VCI.²¹ За целта могат да бъдат използвани автоложни материали (перитонеум, *v. iliaca externa*, VIE), обработени така, че да пасват на необходимия участък, биологични материали (говежди перикард) или синтетични графтове (с различни търговски марки Dacron, Gore-Tex и др.).²¹⁻²³ Автоложните венозни графтове са най-добрият избор за реконструкция, с най-нисък риск от тромбоза; говеждият перикард се ползва с не малък успех, но е икономически неиздържан.²⁴ Употребата на синтетични протезни материали се съобщават от значителен брой авторски колективи.^{4, 25, 26} Основните им недостатъци са висока честота на тромбоза и инфекция, ригидност и цена. Въпреки това, употребата им е широка и със задоволителни резултати.²⁵ Антикоагулантната хепаринова терапия в болнични условия е широко възприета, докато продължителното лечение с перорални препарати е все още с противоречиви резултати и не е широко възприето.^{17, 27}

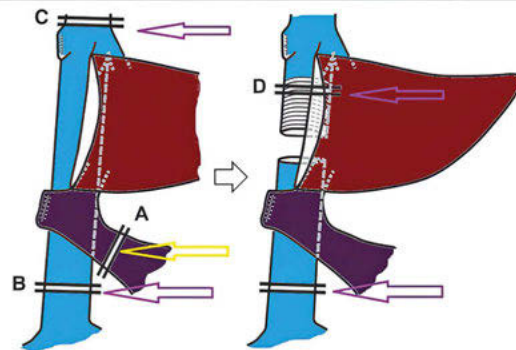
При засягане на над 180° от циркумференцията на ДКВ е необходима резекция на целия засегнат сегмент. Налични са различни техники за реконструкция. В случай на дефект до 3 cm метод на избор е първична анастомоза край с край.¹⁷ Сравнена с употребата на синтетичен графт, предимствата ѝ включват бързина на изпълнение, не се налага допълнителна дисекция в други области за осигуряване на графт (автоложен графт), липса на антигенна реакция (биологичен графт), ниска цена и намален риск от инфекция и тромбоза. Потенциален недостатък е развитието на стеноза, особено в случай на анастомоза, извършена под напрежение.^{16, 17}

Употребата на интерпозиционен графт се налага при невъзможност за извършване на анастомоза край с край. Синтетичните графтове са надеждни и широко използвани.^{16, 28} Алтернативни възможности са автоложни присадки от *v. iliaca* и перитонеум, въпреки съобщенията в литературата възможни тромбози на графта, вероятно поради несъвпадение в лумена.²⁹ *Rapatichail et al.* съобщават за успешна реконструкция с графт от VCI на трупен донор.⁴ ²¹ Обзор, публикуван от *Владов Н. и сътр.*, съобщава, че графт от трупен донор има потенциал за употреба без необходимост от дългосрочна антикоагулантна терапия.³⁰

Възможни са случаи, в които се налага клампирание на VCI над чернодробните вени, дори при липса на инфилтрация на хепатокавалния конfluенс. Извършва се последователен клампаж на инфрахепаталната VCI, чернодробен хилус и супрахепатална VCI, като по този начин се постига пълно чернодробно изключване. Предвид сериозното сърдечно преднатоварване пациентът не винаги може да толерира клампаж и се налага извършването на портосистемен шънт. Хемодинамичната толерантност към тотално съдово изключване се дефинира като намаляване на средното артериално налягане с поне 30% или намаляване на сърдечния индекс > 50%.³¹ Извършването на вено-венозен байпас е препоръчително при предполагаема дълга продължителност на операцията. Праг от 60 минути на очаквано пълно съдово изключване се счита за сигурна индикация за извършване на вено-венозен байпас.³² Физиологичната циркулация



Фигура 3. Пълно съдово изключване. Легенда: виолетови стрелки – места за клампаж на VCI; жълтата стрелка – място за налагане на клампа на Pringle маньовър



Фигура 3а. „Приплъзване“ на клампата. Легенда: жълтата стрелка А – клампа на чернодробния педикул; виолетова стрела В – клампа на инфрахепаталната VCI; виолетова стрела С – клампа на супрахепаталната VCI; виолетова стрела D – клампа на супрахепаталната VCI, приплъзната под чернодробните вени след завършване на проксималната анастомоза

се възстановява чрез последователен деклампаж на супрахепаталната VCI, инфрахепаталната *v. cava* и чернодробния хилус.

Черният гроб може да понесе пълно съдово изключване за ограничено време; в случай на сложна оперативна интервенция с вероятна продължителност над 60-90 минути трябва да се потърси възможност за намаляване на исхемичната увреда.³³ Описан е „трик“ за редуциране на исхемичното време по време на реконструкция на VCI – съдовата клампа, първоначално поставена в супрахепаталния участък на *v. cava*, се „плъзга“ под хепатокавалния конfluенс непо-

СЪДОВИ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

средствено след завършване на супрахепаталната анастомоза и преди извършване на анастомозата в инфрахепаталния участък на *v. cava*.³⁴

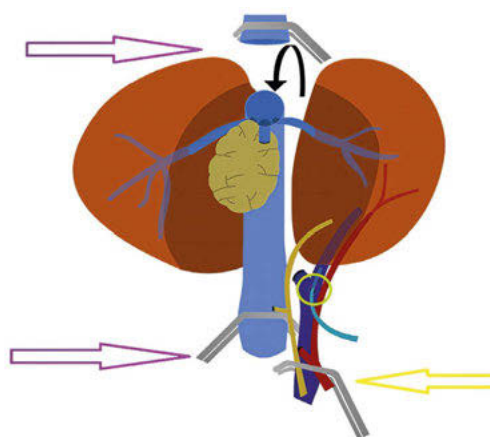
През 1974 г. Fortner *et al.* описват авангардна методика за извършване на тотално съдово изключване, комбинирано с хипотермична перфузия, с цел минимизиране на исхемичните увреди. Процедурата повишава толеранса на черния дроб към исхемия. В най-голямата серия, публикувана досега от Azoulay *et al.*, авторите описват 19.5% честота на смъртност и 27.5% болестност.^{32, 36} Поради това тази методика не е получила широка употреба.

Съдови резекции при засягане на хепатокавалния конfluенс. Този комплициран случай изисква пълно съдово изключване, последващо от сложна хепатокавална реконструкция. В съображение влизат вено-венозен байпас и потенциална хипотермична перфузия. Допълнително за постигане на достатъчна дължина, необходима за клампаж, резекция и анастомоза, хирургът може да прибегне до употреба на торакалната част на вената. Достъп се осигурява трансабдоминално, трансдиафрагмално или чрез медианна стернотомия.⁴ Вено-венозният байпас трябва да се планира предварително: перкутанно се канюлират феморална и югуларна вена, последвано от интраоперативна канюлация на долна мезентериална вена, която се лигира в края на процедурата.⁴

Някои школи предлагат едномоментна реконструкция веднага след резекцията с употребата на временен порто-кавален шънт и без байпас.³⁷ Предложени са различни варианти на този подход – без шънт, с извършване на реконструкцията веднага след резекцията, като се използва само временен портокавален шънт.^{38, 39} При тези специфични случаи оперативната интервенция може да се извърши по три начина: *in situ*, *ex situ in vivo* и *ex vivo*. Подходът *in situ* е подходящ, когато хепаталната вена на бъдещия чернодробен остатък не е засегната и не изисква резекция и реимплантация в неоквата. Другите подходи имат предимство при масивно съдово засягане на всички чернодробни вени и VCI.⁴ Подходът *ex cito in vivo* е описан за първи път от Hannoun L, *et al.* през 1991 г.⁴⁰ Техниката включва пълна мобилизация на черния дроб и ДКВ,

тотално съдово изключване и хипотермична перфузия през порталната вена, последвано от сециране на чернодробните вени и VCI (Фиг. 4).⁴⁰ Така се постига пълна ротация на черния дроб, осигуряваща достъп до задната VCI и хепатокавалния конfluенс, с едновременно запазване на чернодробния педикул и намаляване на риска от съдова увреда в областта на чернодробния хилус.^{4, 40} Хирургът получава пълен достъп до областта на интерес. Техниката е клинично обоснована, със смъртност от 0% до 14%, но наличните серии са малко на брой.^{40, 41}

Подходът *ex vivo* е описан за първи път през 1990 г. от Pichlmayr. Първите стъпки повтарят описания по-горе *ex situ in vivo*, последвани от прекъсване на чернодробния педикул и експлантация на черния дроб от тялото на пациента.⁴² Последващите резекция и съдова реконструкция се извършват на т.нар. „задната маса“. Автотрансплантацията на бъдещия чернодробен остатък се извършват в същия ред както при чернодробна трансплантация: супрахепатална VCI, инфрахепатална VCI, VP, АН и жлъчен проток. Основно преимущество на описаната процедура е максимален контрол по време на резекция и реконструкция, а основен недостатък е нуждата от реимплантация. Тази методика влиза в съображение при пациенти със засягане на приводящи и изходящи съдове.^{4, 42}



Фигура 4. *Ex situ in vivo*. Легенда: виолетови стрелки – места за клампаж на VCI; жълта стрелка – място за Pringle манювър; зелен кръг – място за канюлиране на VP и инфузия на хипотермичен разтвор; черна стрелка – означава предна ротация на дроба

Съдови резекции при uХК със засягане на чернодробни вени. В случай със засягане на контралатерална хепатална вена при uХК резекцията и реконструкцията ѝ е единственият начин за постигане на радикална резекция. Хирургичният подход включва пълна мобилизация на черния дроб, постигане на съдов контрол на приводящия и отводящ кръвоток (без да е задължително клампирането им) и паренхимна трансекция до достигане на зазегащата чернодробна вена. В този момент в основата ѝ се поставя клампа. Резекцията на вената се завършва *en bloc* с паренхимна трансекция и резекция на контралатералните хепатални вени. При въвличане на хепаталните вени много близо до вливането им в VCI гореописаните техники *ex situ in vivo* и *ex vivo* влизат в съображение.⁴³⁻⁴⁶ Реконструктивната фаза в тези случаи включва пълно съдово изключване и хипотермична перфузия, както и шънтиращи процедури.⁴⁵ Вариантите за реконструкция включват директна анастомоза, пач пластика, автоложни графтове, синтетични протези, включително VCI протеза.^{43, 45} Алтернативни варианти, влизащи в съображение, са използване на югуларна вена и портална вена от вече резецирания дял на черния дроб, като се съобщават обнадеждаващи резултати със смъртност около 12%.^{43, 47}

Засягане на хилусни съдове при uХК. Хирургичните техники са същите като при nХК и ще бъдат описани по-долу.

Перихилусен холангиокарцином със съдово засягане

Перихилусният холангиокарцином, или тумор на *Klatskin*, е най-честият в групата на ХК, отговорен за 50-60% от случаите.⁴⁸ Хирургичната резекция при nХК има тенденция за постоянно увеличаване на обема – от семпла резекция на хепатикохоледоха, през разширена чернодробна резекция до резекция и реконструкция на съдови структури в хилуса.⁴⁸ Вследствие на анатомичната специфика на хилуса на черния дроб съдовата инфилтрация от nХК често означава инвазия на главните портални клонове/ствол на VP и/или артериална инфилтрация.^{4, 48} *Van Vugt, et al.*

проучват прогностичната стойност на съдовото засягане при 674 пациенти, диагностицирани с nХК.⁴⁹ Според унивариативен анализ на данните унилатералното засягане на порталната вена не повлиява ОП, докато инфилтрацията на основния ствол или билатералното въвличане е свързано с намалена преживяемост. Инфилтрацията на чернодробната артерия значително редуцира преживяемостта, независимо дали се касае за стволово, униталатерална или билатерална инвазия. Артериалното засягане е самостоятелен негативен прогностичен фактор, потвърдено с мултивариационен анализ.⁴⁹

Обемът на чернодробна резекция се определя основно от разпространеността на тумора по хода на жлъчното дърво. Контралатералната съдова инвазия традиционно е считана за контраиндикация за оперативно лечение, но през последните няколко десетилетия парадигмата се променя в полза на по-агресивен подход. Въпреки че много работни групи докладват задоволителни резултати, актуалните ръководства не препоръчват рутинно съдова резекция с реконструкция. Прието е тези усложнени случаи да бъдат насочвани към експертни центрове поради съмнения, че ползите от агресивен хирургичен подход оправдават високите морбидност и mortalitet.⁵⁰⁻⁵² В момента около 35% от оперативните интервенции по повод nХК, извършени в специализирани центрове, включват резекция на портална вена.⁵³ Не се наблюдава сигнификантно увеличаване на честотата на смъртност (3-5%), въпреки че има съобщения и за висока смъртност до 12%.⁵⁴ Метаанализ на *Xiang-Song W, et al.* съобщава сходна честота на смъртност при пациенти, претърпели чернодробна резекция и чернодробна резекция, съчетана с резекция на VP.⁵⁵ При 85% от пациентите това е начин за постигане на R0-резекция, което, от своя страна, значително подобрява преживяемостта от гъба до три пъти, респективно сравнено с R1- и R2-резекция.⁵⁴ По данни на скорошно моноцентрично проучване на *Mizuno T, et al.* 303 от общо 787 пациенти в хода на оперативно лечение по повод nХК са претърпели и съдова резекция – венозна или артериална. Средната ОП в групата със съдова резекция, сравнена с групата със стандартна резекция, е значимо по кратка (30 срещу 60 ме-

СЪДОВИ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

сеца; $p < 0.0001$). Въпреки това, преживяемостта на тези пациенти е достоверно по-дълга срещу нерезецирани (30 срещу 10 месеца; $p < 0.001$).⁵⁶ Подобни резултати са представени в метаанализ, оценяващ резултати при пациенти, претърпели резекция на портална вена.⁵⁷ Порталната резекция има потенциал да осигури по-продължителна преживяемост без допълнително увеличаване на морбидността и морталитета при тези пациенти. На база на тези обнадеждаващи резултати колективът на *Neuhauss et al.* предлага рутинна *en bloc* хилусна резекция, наречена още *no touch*, като докладва обещаващи резултати за ОП на 1-ва, 3-та и 5-та година съответно 87%, 70% и 58%.⁵⁸ Тези отлични резултати не са повторени от други изследователи.⁴

Артериалните резекции при пХК продължават да бъдат източник на дебати. Първите съобщения са публикувани през 2000 г. с крайно обезкуражителни резултати. *Miyazaki et al.* през 2007 г. публикуват данни от серия пациенти, претърпели съдова резекция, 9 от които артериална; авторите заключават, че поради висока интраоперативна смъртност (11%) и смъртност в ранния постоперативен период (33%) при пациенти, претърпели артериална резекция, процедурата не е оправдана, тъй като има малка полза. Няколко години по-късно *Nagino et al.* публикуват данните от 50 последователни пациента, при които са извършени комбинирани резекция на АН и VP. Съобщават болестност от 50%, смъртност от 2% и R0-резекция с преживяемост на 5-та година от 30%.⁶⁰ По-скорошна публикация с данни от 146 пациенти съобщава за честота на смъртност от 4% и ОП от 34 месеца; в тази серия не е установена разлика в преживяемостта между пациенти, претърпели артериална или венозна резекция.⁵⁶

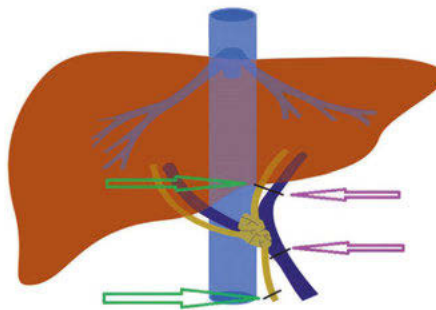
През 2018 г. *Chen W, et al.* предлагат нов подход към пХК тип I и II по *Bismuth-Corlette* – дясна хепатектомия и резекция на I-ви сегмент, с резекция на дясна хепатална артерия, тъй като тя често е инфилтрирана от тумора.⁵⁷ При някои пациенти, обаче, това има за резултат недостатъчен по обем и функционалност бъдещ чернодробен остатък. В тези случаи авторите предлагат алтернатива – лява хепатектомия, резекция на I-ви сегмент и резекция

с последваща реконструкция на дясна АН. В това проучване 12 пациенти са претърпели лява хепатектомия, 24 – дясна, а морбидитетът и смъртността са били сравними.⁵⁷ Резекцията на чернодробната артерия не е стандартна процедура, но наличните резултати доказват, че е изпълнима и има предимства, включително по отношение на дългосрочната преживяемост.

Засягането на чернодробните вени при пХК е значително рядко и често е свързано с перихилусна съдова инфилтрация, което е предпоставка за агресивни оперативни подходи, като *ex situ* и автотрансплантация. Оценката на резултатите е трудна поради малкото докладвани случаи.

Съдови резекции при пХК със засягане на VP. Перихилусният ХК се развива в близост до бифуркацията на VP и това често води до карциномна инфилтрация на ствола и/или на някои от основните клонове, конфлуенса ѝ (десен и ляв клон) често може да бъде инфилтриран. При пациенти, подложени на дясна хепатектомия, но с инфилтрация на ляв клон на ПВ, резекцията и реконструкцията на съда са необходими за постигане на радикално лечение. Обикновено тази реконструкция е улеснена от дългия екстрахепатален ход на лявата портална вена.⁶¹ В повечето случаи се отдава директното анастомозиране край с край. При невъзможност се използват различните видове графтове.^{4, 47}

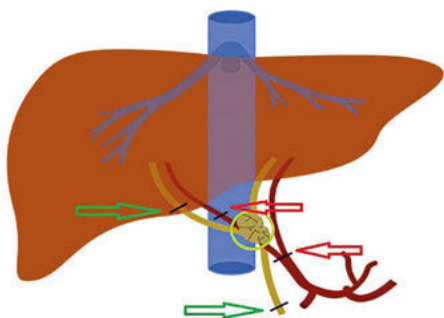
Засягането на дясна портална вена от процеса представлява предизвикателство в резекцията и реконструкцията ѝ, тъй като има значително по-къс екстрахепатален ход. Директната анастомоза се отдава рядко, често се налага



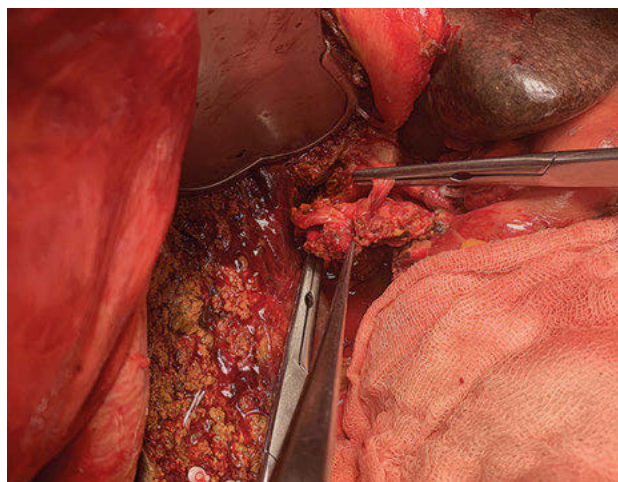
Фигура 5. Инфилтрация на бифуркацията на VP. Легенда: виолетови стрелки – място на резекция на VP; зелени стрелки – място на резекция на жлъчни пътища

употребата на различни графтове.^{47, 71} В случай на разширена лява хепатектомия често има значителна разлика между лумените на ствола на ПВ и десния ѝ заден клон; поради това вдясно се извършват клиновидни резекции с прекъсване на венозния клон без да бъде анастомозиран.^{4, 61} По данни на *Ebata et al.* това е възможно при повечето случаи (90%).⁶¹ Предложената от *Neuhaeus et al.* *no-touch* техника или *a priori en bloc hilar resection* включва дясна хепатектомия, резекция и реконструкция на VP; хилусните структури се дисецират възможно най-малко, дясната АН се прекъсва непосредствено след отделянето ѝ от *a. hepatica propria*, VP се дисецира от тумора и лявият клон на VP се прекъсва непосредствено след навлизането в умбиликалната фисура. Съдовата реконструкция се извършва предимно с директни анастомози край с край.⁵⁸

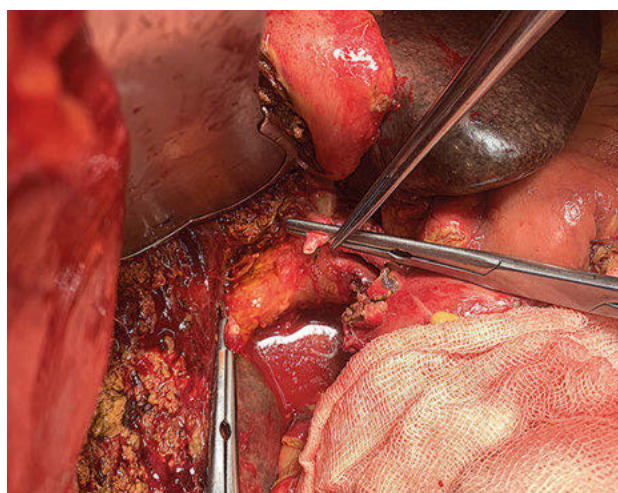
Съдови резекции при пХК със засягане на АН. Инфилтрацията на АН е много по-честа вдясно, тъй като дясната артерия е разположена непосредствено под дуктус холедохус, докато лявата е отдалечена. Обикновено артериалната резекция се извършва последна, преди отстраняване на резектата. Алтернативен подход е ранна резекция при спазване на основния принцип – извършване на незабавна реконструкция с цел намаляване исхемичното време на бъдещия чернодробен остатък. Най-често използваният метод за реконструкция в е анастомоза край с край, като по данни на най-голямото моноцентрично проучване досега това е възможно в 59% от случаите.⁵⁶



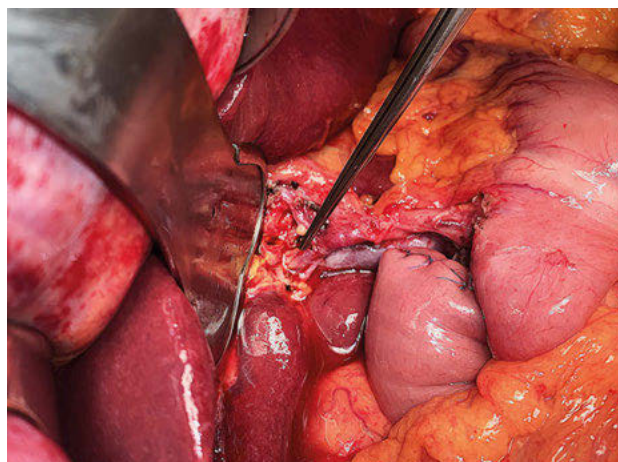
Фигура 6. Инфилтрация на *a. hepatica dex.* Легенда: зелен кръг – инфилтрация на *a. hepatica dextra*; зелени стрелки – участък от жлъчните пътища, подлежащ на резекция; червени стрелки – участък от *a. hepatica dex.*, подлежащ на резекция



Фигура 7. Инфилтрация на дясна АН (собствен случай)



Фигура 8. Резециран участък от дясна АН (собствен случай)



Фигура 9. Реконструкция (собствен случай)

СЪДОВИ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

В около 3 % от случаите настъпва тромбоза/недостатъчност на кръвотока, което налага употребата на други методи, като най-често се прибегва до ротиране на артерия или интерпозиционен графт. Подходящи артерии за реконструкция чрез ротиране са: *a. gastroduodenalis*, *a. hepatica sin.*, *a. gastrica sin.*, *a. gastrica dex.* или *a. lienalis*. При невъзможност за използването им радиалната артерия или вена сафена могат да се използват като автоложен графт.⁴

В проучване на *Hu et al.* авторите сравняват 29 пациенти, при които е извършена артериална резекция без реконструкция и 34 с извършена реконструкция. Не са описани съществени постоперативни усложнения и разлики в двете групи. Авторите смятат, че при липса на ясна интраоперативна демаркация след прекъсване на АН не е необходимо извършване на реконструкция на съда. Когато тази стратегия влиза в съображение, мобилизацията на десния чернодробен дял трябва да е минимална с цел запазване на колатерално кръвоснабдяване от френични и ретроперитонеални артерии.⁶² При техническа невъзможност за реконструкция на АН (липса на Доплеров сигнал, видима исхемия) спасителна процедура се явява артерио-портален шънт. Най-често се извършва латеро-латерална анастомоза между обща чернодробна артерия и ствола на VP, осигурявайки достатъчно оксигенирана кръв на черния дроб. Шънтът може да бъде затворен под рентгенологичен контрол след образуване на колатерални съдове.⁶³

Съдови резекции при пХК с комбинирано портално и артериално засягане. При инфилтрация на АН и VP от тумора резекцията и реконструкцията на двата съда е възможна, като обикновено се извършва първа порталната анастомоза. При възможност единият съд трябва да се резецира и анастомозира, докато другият е проходим.⁵⁷

Дистален холангиокарцином (дХК) със съдово засягане

Докато иХК и пХК имат сходни подходи на лечение – чернодробна резекция, то оперативното лечение на дХК изисква панкреато-

дуоденална резекция (ПДР). Туморите са локализирани дистално от вливането на дуктус цистикус, без директно да инвазират папилата на *Vater*.^{1,4} Въвличането на съдови структури е сравнително по-рядко в сравнение с иХК и пХК и поради тази причина липсват мащабни проучвания по темата. Обзор на литературата, публикуван в края на 2023 г. от *Sumiyoshi T, et al.*, анализира 11 студии, като са включени 99 пациенти с претърпяна съдова резекция и 946 без съдова резекция.⁶⁴ Най-честа локализация на туморна инфилтрация е VP, последвана от гясна АН и реплейсната гясна АН; инфилтрацията на горна мезентериална вена е с ниска честота.⁶⁴ Авторите заключават, че макар и изпълними, съдовите резекции при тези карциноми не подобряват значимо ОП поради тенденцията към ранен рецидив.⁶⁴ По-ранно проучване на *Miura et al.* предлага инфилтрацията на ПВ да бъде въведена като критерий за резектабилност на този тип карцином. Данните му показват, че пациенти с локално авансирал тумор биха имали полза от комплексно лечение като преход към хирургично или като самостоятелно такова.⁶⁵ Мащабно моноцентрично проучване на *Maeta T, et al.* с 453 включени пациенти анализира клиничното значение на ПДР в комбинация с резекция на VP. Честотата на резекция е била 6.8%, достоверно по-ниска в сравнение с карцином на панкреас.⁶⁶ Преживяемостта на 5-та година след ПДР и резекция на VP е 15%.⁶⁶ Авторите отчитат инфилтрацията на VP от дХК като негативен прогностичен белег и резекцията ѝ, макар с куративна цел, има необнадеждаващи резултати.⁶⁶

Заключение

Хирургията е единственото радикално лечение при пациенти с ХК и съдова инфилтрация. Агресивният хирургичен подход, включващ резекция и реконструкция на главните съдови структури, придобива все по-широка употреба, тъй като осигурява R0-резекция при пациенти, смятани в миналото за неоперабилни. Поради комплексността на този тип хирургични интервенции те трябва да бъдат да извършвани в експертни центрове.

Амтература

- Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (1): 13-21.e1; quiz e3-4. doi: 10.1016/j.cgh.2012.09.009.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Eds. (2016) TNM Classification of Malignant Tumours. 8th Edition, Wiley-Blackwell, Hoboken.
- Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed [20.06.2024].
- Angelico R, Sensi B, Parente A, et al. Involvements in cholangiocarcinoma: Tips and tricks. *Cancers* (Basel) 2021; 13 (15): 3735. doi: 10.3390/cancers13153735.
- Luo X, Yuan L, Wang Y, et al. Survival outcomes and prognostic factors of surgical therapy for all potentially resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A large single-center cohort study. *J Gastrointest Surg* 2014; 18 (3): 562-572. doi: 10.1007/s11605-013-2447-3.
- Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Expert consensus statement. *HPB* (Oxford) 2015; 17 (8): 669-680. doi: 10.1111/hpb.12441.
- Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: The next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (9): 557-588. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z.
- ClinicalTrialsGov. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04195503> (accessed on 17.06.2024).
- ClinicalTrialsGov. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04556214> (accessed on 17.06.2024).
- Sapisochin G, Javle M, Lerut J, et al. Liver transplantation for cholangiocarcinoma and mixed hepatocellular cholangiocarcinoma: Working group report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation* 2020; 104 (6): 1125-1130. doi: 10.1097/TP.0000000000003212.
- Ribero D, Pinna AD, Guglielmi A, et al. Italian Intrahepatic Cholangiocarcinoma Study Group. Surgical approach for long-term survival of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A multi-institutional analysis of 434 patients. *Arch Surg* 2012; 147 (12): 1107-1113. doi: 10.1001/archsurg.2012.1962.
- Bartsch F, Tripke V, Baumgart J, et al. Extended resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective single-center cohort study. *Int J Surg* 2019; 67: 62-69. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.05.006.
- Reames BN, Ejaz A, Koerkamp BG, et al. Impact of major vascular resection on outcomes and survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A multi-institutional analysis. *J Surg Oncol* 2017; 116 (2): 133-139. doi: 10.1002/jso.24633.
- Zhou Y, Wu L, Xu D, et al. A pooled analysis of combined liver and inferior vena cava resection for hepatic malignancy. *HPB* (Oxford) 2017; 19 (9): 768-774. doi: 10.1016/j.hpb.2017.05.008.
- Nuzzo G, Giordano M, Giuliani F, et al. Complex liver resection for hepatic tumours involving the inferior vena cava. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37 (11): 921-927. doi: 10.1016/j.ejso.2011.08.132.
- Hemming AW, Mekeel KL, Zendejas I, et al. Resection of the liver and inferior vena cava for hepatic malignancy. *J Am Coll Surg* 2013; 217 (1): 115-124; discussion 124-5. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.003.
- Malde DJ, Khan A, Prasad KR, et al. Inferior vena cava resection with hepatectomy: challenging but justified. *HPB* (Oxford) 2011; 13 (11): 802-810. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00364.x.
- Liu CL, Fan ST, Lo CM, et al. Anterior approach for major right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000; 232 (1): 25-31. doi: 10.1097/00000658-200007000-00004.
- Azoulay D, Pascal G, Salloom C, et al. Vascular reconstruction combined with liver resection for malignant tumours. *Br J Surg* 2013; 100 (13): 1764-1775. doi: 10.1002/bjs.9295.
- Delis SG, Madariaga J, Ciancio G. Combined liver and inferior vena cava resection for hepatic malignancy. *J Surg Oncol* 2007; 96: 258-264. doi.org/10.1002/jso.20794
- Papamichail M, Marmagkiolis K, Pizaniyas M, et al. Safety and efficacy of inferior vena cava reconstruction during hepatic resection. *Scand J Surg* 2019; 108 (3): 194-200. doi: 10.1177/1457496918798213.
- Pulitano C, Crawford M, Ho P, et al. Autogenous peritoneo-fascial graft: a versatile and inexpensive technique for repair of inferior vena cava. *J Surg Oncol* 2013; 107 (8): 871-872. doi: 10.1002/jso.23334.
- Sano T, Shimada K, Nara S, et al. Hepatobiliary resection with inferior vena cava resection and reconstruction using an autologous patch graft for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393 (4): 599-603. doi: 10.1007/s00423-007-0249-3.
- Stättner S, Yip V, Jones RP, et al. Liver resection with concomitant inferior vena cava resection: experiences without veno-venous bypass. *Surg Today* 2014; 44 (6): 1063-1071. doi: 10.1007/s00595-013-0652-z.

СЪДОВИ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

25. Azoulay D, Maggi U, Lim C, et al. Liver resection using total vascular exclusion of the liver preserving the caval flow, in situ hypothermic portal perfusion and temporary porta-caval shunt: a new technique for central tumors. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3 (3): 149-153. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.05.02.
26. Ali SM, Clark CJ, Zaydfudim VM, et al. Role of major vascular resection in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (6): 2023-2028. doi: 10.1245/s10434-012-2808-2
27. Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P, et al. In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. *Ann Surg* 2005; 241 (2): 277-285. doi: 10.1097/01.sla.0000152017.62778.2f.
28. Azoulay D, Lim C, Salloum C, et al. Complex liver resection using standard total vascular exclusion, venovenous bypass, and in situ hypothermic portal perfusion: An audit of 77 consecutive cases. *Ann Surg* 2015; 262 (1): 93-104. doi: 10.1097/SLA.0000000000000787.
29. Nakagawa A, Igami T, Sugawara G, et al. Hepatobiliary resection with concomitant resection of the inferior vena cava for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: Report of a case. *Surg Today* 2013; 43 (11): 1321-1325. doi: 10.1007/s00595-012-0319-1.
30. Vladov NN, Mihaylov VI, Belev NV, et al. Resection and reconstruction of the inferior vena cava for neoplasms. *World J Gastrointest Surg* 2012; 4 (4): 96-101. doi: 10.4240/wjgs.v4.i4.96.
31. Azoulay D, Andreani P, Maggi U, et al. Combined liver resection and reconstruction of the supra-renal vena cava: the Paul Brousse experience. *Ann Surg* 2006; 244 (1): 80-88. doi: 10.1097/01.sla.0000218092.83675.bc.
32. Navez J, Cauchy F, Dokmak S, et al. Complex liver resection under hepatic vascular exclusion and hypothermic perfusion with versus without veno-venous bypass: A comparative study. *HPB (Oxford)* 2019; 21 (9): 1131-1138. doi: 10.1016/j.hpb.2018.12.012.
33. Delva E, Camus Y, Nordlinger B, et al. Vascular occlusions for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases. *Ann Surg* 1989; 209 (2): 211-218. doi: 10.1097/00000658-198902000-00012.
34. Tomimaru Y, Eguchi H, Wada H, et al. Liver resection combined with inferior vena cava resection and reconstruction using artificial vascular graft: A literature review. *Ann Gastroenterol Surg* 2018; 2 (3): 182-186. doi: 10.1002/ags3.12068.
35. Huguet C, Fern M, Gavelli A. Resection of the supra-renal inferior vena cava: the role of prosthetic replacement. *Arch Surg* 1995; 130 (7): 793-797. doi:10.1001/archsurg.1995.01430070115025.
36. Fortner JG, Shiu MH, Kinne DW, et al. Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. *Ann Surg* 1974; 180 (4): 644-652. doi: 10.1097/00000658-197410000-00030.
37. Oldhafer KJ, Lang H, Schlitt HJ, et al. Long-term experience after ex situ liver surgery. *Surgery* 2000; 127 (5): 520-527. doi: 10.1067/msy.2000.105500.
38. de Santibañes E, Cristiano A, de Santibañes M, et al. Ante-situm resection: a novel approach to avoid extracorporeal circulation using a transient portacaval shunt. *HPB (Oxford)* 2015; 17 (1): 94-6. doi: 10.1111/hpb.12337.
39. Zhang KM, Hu XW, Dong JH, et al. Ex-situ liver surgery without veno-venous bypass. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (48): 7290-7295. doi: 10.3748/wjg.v18.i48.7290.
40. Hannoun L, Panis Y, Balladur P, et al. Ex-situ in-vivo liver surgery. *Lancet* 1991; 337 (8757): 1616-1617. doi: 10.1016/0140-6736(91)93321-y.
41. Mehrabi A, Fonouni H, Golriz M, et al. Hypothermic ante situm resection in tumors of the hepatocaval confluence. *Dig Surg* 2011; 28 (2): 100-108. doi: 10.1159/000323818.
42. Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J, et al. Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver. *Br J Surg* 1990; 77 (1): 21-26. doi: 10.1002/bjs.1800770107.
43. Hemming AW, Reed AI, Langham MR, et al. Hepatic vein reconstruction for resection of hepatic tumors. *Ann Surg* 2002; 235 (6): 850-858. doi: 10.1097/00000658-200206000-00013.
44. Yamamoto Y. Ante-situm hepatic resection for tumors involving the confluence of hepatic veins and IVC. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20 (3): 313-323. doi: 10.1007/s00534-012-0525-7.
45. Oldhafer F, Ringe KI, Timrott K, et al. Modified ante situm liver resection without use of cold perfusion nor veno-venous bypass for treatment of hepatic lesions infiltrating the hepatocaval confluence. *Langenbecks Arch Surg*. 2018; 403 (3): 379-386. doi: 10.1007/s00423-018-1658-1.
46. Oldhafer KJ, Lang H, Schlitt HJ, et al. Long-term experience after ex situ liver surgery. *Surgery* 2000; 127 (5): 520-527. doi: 10.1067/msy.2000.105500.
47. Sadamori H, Hioki M, Monden K, et al. Right hepatic vein reconstruction with an autologous jugular vein graft to expand the surgical indications for liver tumors. *J Gastrointest Surg* 2019; 23 (12): 2467. doi: 10.1007/s11605-019-04349-z.
48. Song Y, Zhang Y, Zhen Z, et al. Effects of portal vein resection and hepatic artery resection on long-term survival in Klatskin tumor: A meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2022; 20 (1): 230. doi: 10.1186/s12957-022-02692-1.

49. van Vugt JLA, Gaspersz MP, Coelen RJS, et al. The prognostic value of portal vein and hepatic artery involvement in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2018; 20 (1): 83-92. doi: 10.1016/j.hpb.2017.08.025.
50. Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2015; 17 (8): 691-699. doi: 10.1111/hpb.12450.
51. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34 (2): 127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.
52. National Comprehensive Cancer Network. Biliary tract cancers (Version 3.2023 – November 8, 2023). https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf
53. Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Evolution of surgical treatment for perihilar cholangiocarcinoma: A single-center 34-year review of 574 consecutive resections. *Ann Surg* 2013; 258 (1): 129-140. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182708b57.
54. Jong MC, Marques H, Clary BM, et al. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: A multi-institutional analysis of 305 cases. *Cancer* 2012; 118 (19): 4737-4747. doi: 10.1002/cncr.27492.
55. Wu XS, Dong P, Gu J, et al. Combined portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: A meta-analysis of comparative studies. *J Gastrointest Surg* 2013; 17 (6): 1107-1115. doi: 10.1007/s11605-013-2202-9.
56. Mizuno T, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Combined vascular resection for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2022; 275 (2): 382-390. doi: 10.1097/SLA.0000000000004322.
57. Chen W, Ke K, Chen YL. Combined portal vein resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40 (5): 489-495. doi: 10.1016/j.ejso.2014.02.231.
58. Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, et al. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (5): 1602-1608. doi: 10.1245/s10434-011-2077-5.
59. Miyazaki M, Kato A, Ito H, et al. Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma: Does it work or not? *Surgery* 2007; 141 (5): 581-588. doi: 10.1016/j.surg.2006.09.016.
60. Nagino M, Nimura Y, Nishio H, et al. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: An audit of 50 consecutive cases. *Ann Surg* 2010; 252 (1): 115-123. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181e463a7.
61. Ebata T, Nagino M, Kamiya J, et al. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: Audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg* 2003; 238 (5): 720-727. doi: 10.1097/01.sla.0000094437.68038.a3.
62. Hu HJ, Jin YW, Zhou RX, et al. Hepatic artery resection for bismuth type III and IV hilar cholangiocarcinoma: Is reconstruction always required? *J Gastrointest Surg* 2018; 22 (7): 1204-1212. doi: 10.1007/s11605-018-3711-3.
63. Kondo S, Hirano S, Ambo Y, et al. Arterioportal shunting as an alternative to microvascular reconstruction after hepatic artery resection. *Br J Surg* 2004; 91 (2): 248-251. doi: 10.1002/bjs.4428.
64. Tatsuaki S, Kenichiro U, Ryuta S, et al. Vascular resection in distal cholangiocarcinoma: Review of the literature. *Hiroshima J Medical Sciences* 2023; 72 (3-4): 49-53. doi.org/10.24811/hjms.72.3-4_49.
65. Miura F, Sano K, Amano H, et al. Evaluation of portal vein invasion of distal cholangiocarcinoma as borderline resectability. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22 (4): 294-300. doi: 10.1002/jhbp.198.
66. Maeta T, Ebata T, Hayashi E, et al. Pancreatoduodenectomy with portal vein resection for distal cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2017; 104 (11): 1549-1557. doi: 10.1002/bjs.10596.

////////////////////////////////////

**ПРЕДОПЕРАТИВНИ КЛАСИФИКАЦИИ
ЗА ПЕРИХИЛУСЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

**доц. д-р Васил Михайлов, дм
д-р Цветан Тричков**

Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология,
Военномедицинска академия – София

ПРЕДОПЕРАТИВНИ КЛАСИФИКАЦИИ ЗА ПЕРИХИЛ УСЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

доц. д-р Васил Михайлов, дм
д-р Цветан Тричков

Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология,
Военномедицинска академия – София

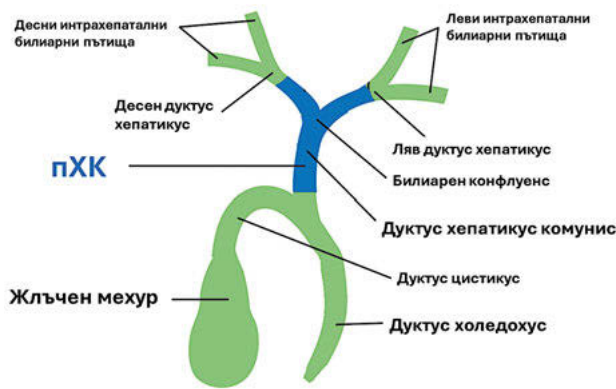
ОБЗОР

Перихилусният холангиокарцином (пХК) произлиза от екстрахепаталните жлъчни пътища. В момента липсва единен консенсус за терапевтично поведение. В клиничната практика се прилагат различни стратегии за лечение, които се базират на няколко класификации за предоперативно определяне на резектабилност и обем на резекция, а оттам и на прогнозата на заболяването. Изборът на лечение при пХК е тясно свързан със стадия. Адекватната предоперативна оценка е есенциална за определянето на операбилността и избора на оптимален хирургичен план. Няма универсално приета система за предоперативно класифициране, което да улесни сравнението на случаите между различните центрове. Поради това се поражда редица дебати относно класификацията и стадирането. Известни са няколко по-често използвани класификации: на *Bismuth-Corlette* (най-разпространена), на Memorial Sloan Kettering Cancer Center, на *Gazzaniga* и на Mayo. Тази статия има за цел да посочи предимствата и недостатъците на различните предоперативни класификации за пХК.

Увод

Холангиокарциномът (ХК) е злокачествен тумор с много лоша прогноза, който произлиза от епитела на жлъчните пътища и може да възникне във всяка една част на билиарното гърво.¹ Известно е, че честота на ХК нараства през последните десетилетия.²⁻⁵ Той се разделя на интрахепатален (иХК) и екстрахепатален (еХК) според анатомичното му местоположение, като последният се погрязделя на перихилусен (пХК) и дистален (дХК). За пХК се говори, когато туморът произлиза между конfluence на дуктус цистикус с дуктус хепатикус комуни-

дистално и конfluence на сегментните интрахепатални билиарни клонове, съответно в левия и десен дуктус хепатикус проксимално (Фиг. 1). По правило ХК има изключително лоша прогноза, с 5-годишна преживяемост едва от 10%.⁶ Рискови фактори за развитието на ХК включват първичен склерозиращ холангит, хроничен вирусен хепатит, чернодробна цироза, неалкохолна стеатохепатит, затлъстяване, наследствена фиброзна поликистоза на черния дроб (Болест на *Caroli*), билиарна агеноматоза и папиломатоза, хепатолитиаза, канцерогени като нитрозамини, инфекция с чернодробен метил.⁷



Фигура 1. Локализация на пХК

Перихилусният и gХК са отделни подтипове, които се различават по топография, генетика, клинично представяне, лечение и прогноза. Следователно всеки от тях изисква отделна система за предоперативно класифициране на резектабилността. Приблизително 60% от ХК са разположени перихилусно, около 30% се срещат в дисталните жлъчни пътища, а едва 6% до 10% се пада на uХК.^{8,9} Перихилусният ХК (известен още като тумор на *Klatskin*) е най-често срещаният подтип. Концепцията за пХК привлича вниманието на хирургичната общност, след като за първи път е докладван от *Gerald Klatskin*, американски хирург от Йейл през далечната 1965 г.¹⁰

Хирургията е в основата на радикалното лечение на пХК, но едва до 25% от пациентите са подходящи за резекция в момента на диагностициране.¹¹ В проучване на 257 пациенти с пХК, кои-

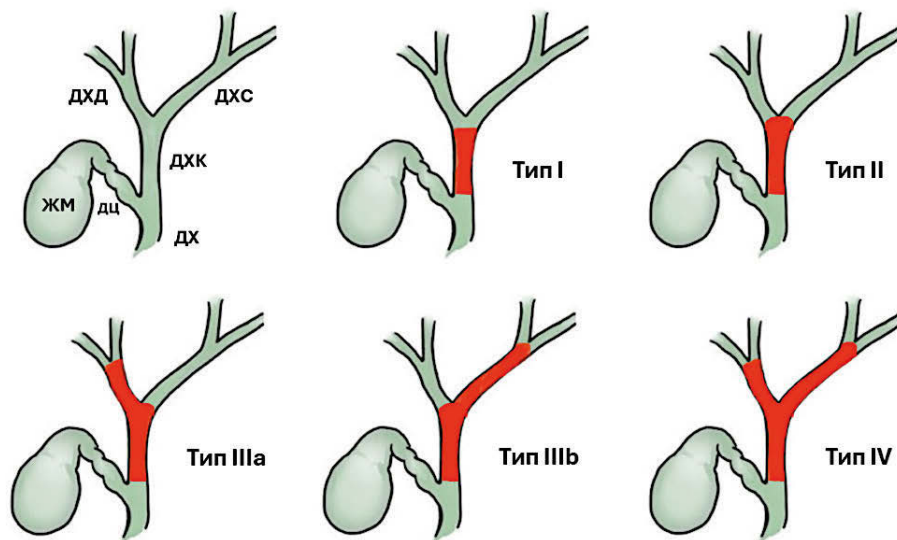
то са претърпели радикална резекция, 5-годишната преживяемост е едва 19%.¹² Чернодробната трансплантация плюс неоадювантната терапия е предложена като алтернатива на резекцията при пациенти с пХК.¹³ В 12 медицински центъра на САЩ е докладвана преживяемост в 65% след трансплантация и неоадювантна терапия за пХК, което на този етап изглежда впечатляващо. Това обаче е постигнато с изключително стриктен и строг подбор на случаите.¹⁴

Понастоящем възможностите за лечение на пациенти, които не отговарят на изискванията за резекция или трансплантация, са ограничени. Съвременният режим на първа линия химиотерапия забавя прогресията на заболяването само между 5 и 8 месеца, а общата преживяемост (ОП) нараства едва от 8.1 на 11.7 месеца.¹⁵ Последните проучвания показват, че развитието на онкологията и финализирането на текущи лекарствени изпитвания в бъдеще имунотерапията може да се окаже разковниче при лечението на ХК.¹⁶ От това следва, че неотложно са необходими нови лекарствени терапии за подобряване на резултатите при пХК.

Подтипът и стадият на пХК са от важно клинично значение, тъй като могат да ръководят оценката на резектабилност и прогнозата на заболяването. В момента основните системи за класификация при пХК са следните: на *Bismuth-Corlette* (най-разпространена), на *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)*, наречена още модифицирано Т-стадиране), на *Gazzaniga* и на *Mayo* (Табл. 1). Тази статия се

Таблица 1. Предоперативни класификации при пХК (преимства и недостатъци)

Класификация	Преимства	Недостатъци
<i>Bismuth-Corlette</i>	Определя обема на хирургична резекция.	Ненадеждна оценка на резектабилността и постоперативната прогноза.
MSKCC	Добра оценка на резектабилността.	Чернодробната атрофия е неясно дефинирана. Не определя обема на резекция.
<i>Gazzaniga</i>	Максимално опростена.	Оценява единствено съдовата инвазия. Ненадеждна оценка на резектабилността и обема на резекция.
<i>Mayo</i>	Добър предиктор на преживяемостта при нерезектабилни случаи.	Ненадеждна при предоперативното определяне на резектабилността и обема на резекция.



Фигура 2. Класификация на Bismuth-Corlette (ДХД – дуктус хепатикус декстер; ДХС – дуктус хепатикус синистер; ДХК – дуктус хепатикус комунис; ДХ – дуктус холедохус; ЖМ – жлъчен мехур; ДЦ – дуктус цистикус)

фокусира върху съществуващите методики за предоперативно класифициране при пХК, като разглежда техните плюсове и минуси спрямо преценката и възможността за хирургия и прогнозирането на преживяемостта.

Класификация на Bismuth-Corlette (BC)

През 1975 г. Bismuth и Corlette¹⁷ предлагат първата класификация за пХК, като през 1992 г.

последва нейната ревизия¹⁸. Класификацията на BC се основава на местоположението на тумора в жлъчните пътища и го разделя на четири типа (Фиг. 2, Табл. 2). Това е най-разпространената и използвана класификационна система за пХК, не само защото е първата по рода си, но и поради нейната опростеност и лесна приложимост. Различните типове съответстват на различни хирургични подходи, както е показано в Табл. 2.

Bismuth ретроспективно изследва 122 пациенти, оперирани между 1960 г. и 1990 г.; 23

Таблица 2. Класификация на Bismuth-Corlette – типове и хирургично поведение

Тип	Дефиниция	Обем на резекция
I	Туморът ангажира дуктус хепатикус комунис	Екстрахепатални жлъчни пътища, лимфна дисекция на хепатодуоденален лигамент + билиодигестивна реконструкция
II	Туморът ангажира билиарния конфлуенс	Тип I ± резекция на I и/или IV сегмент (при големи тумори)
IIIa	Туморът ангажира конфлуенса и десния дуктус хепатикус	Тип I + дясна хепатектомия и резекция на I сегмент
IIIb	Туморът ангажира конфлуенса и левия дуктус хепатикус	Тип I + лява хепатектомия и резекция на I сегмент
IV	Туморът ангажира билатерално интрахепатални вторични билиарни пътища	При възможност: чернодробна трансплантация/централна чернодробна резекция/дясна трисегментектомия/лява трисегментектомия, лимфна дисекция + васкуларна реконструкция

от тях са претърпели радикална операция, при 10 (43%) е налице локална резекция. Чернодробна резекция е извършена при 13 пациенти (57%) поради туморна инвазия във вторичен билиарен канал: разширена дясна хепатектомия (n = 3), дясна хепатектомия (n = 1), разширена лява хепатектомия (n = 6), лява хепатектомия (n = 2) и лява лобектомия (n = 1). В това проучване *Bismuth* отбелязва, че за тумори тип I е необходимо само локална резекция на билиарното дърво, т.е. екстрахепатална резекция на жлъчните пътища, хепатикойеюностомия и лимфна дисекция на хепатодуоденалния лигамент. Комбинирана резекция с каудалния лоб (първи чернодробен сегмент) се е наложила при лезии от тип II поради засягане на жлъчните пътища, които го дренират. Освен това, при някои случаи е извършена резекция на сегмент IV поради големината на тумора. Локалната резекция при тип III е трудно постижима поради невъзможност за сигурно постигане на R0. Необходимо е да се извърши голяма чернодробна резекция, т.е. при тип IIIa – дясна хепатектомия в комбинация с I сегмент. При тип IIIb е необходима лява хепатектомия отново в комбинация с I сегмент. За тип IV лезии се препоръчва при възможност чернодробна трансплантация или централна чернодробна резекция/дясна трисегментектомия/лява трисегментектомия с рутинна лимфна дисекция и реконструкция на ангажирани кръвоносни съдове. При пациенти с холангит и влошена чернодробна функция се предлага предоперативен билиарен дренаж.¹⁸ За пациенти с ВС тип II/III/IV комбинираната каудална лобектомия може да подобри постигането на R0-резекция.^{19, 20}

Напоследък комбинирана неоагловантна химиотерапия с чернодробна трансплантация постигна голям напредък при неоперабилни пациенти с ВС тип IV, което доведе до значително подобряване на 5-годишната преживяемост.¹³ При ВС тип III и IV проучванията показаха, че хилусният подход е по-добър от конвенционалния, защото при него се наблюдава по-висок процент на R0 и преживяемост на фона на по-ниска смъртност.²¹⁻²³

Отворената и миниинвазивната хирургия показват сходни резултати при пХК. Проучване

показа, че лапароскопска резекцията на сегменти III/IV е безопасна и осъществима. Краткосрочните резултати са добри, когато е налице адекватна предоперативна оценка, оптимална селекция на случаите и ясна оперативна стратегия.²⁴ Друга серия докладва, че няма разлика в краткосрочните резултати между двата подхода, но отворената хирургия показва пре-възходство спрямо преживяемостта.²⁵

Редица доказателства посочват, че местоположението на тумора не оказва влияние върху преживяемостта. Въпреки това, пХК проявява различна степен на инвазия към съседни структури, което има последици спрямо хирургичния подход и дългосрочната прогноза на пациентите.²⁶ Скорошни проучвания показват, че пХК, ангажиращ чернодробния хилус, има по-агресивно поведение и по-лоша прогноза от пХК.²⁷⁻²⁹ При наличие на перихилусна туморна маса е много трудно да се идентифицира предоперативно първичната локализация на ХК. Това се затруднява още повече в случаи на иктер, причинен от компресивен растеж на пХК към чернодробния хилус.³⁰

Налице са редица недостатъци на класификацията на *Bismuth-Corlette*. Чрез нея стратифицирането на перихилусните тумори понякога е затруднено. Класификацията единствено типизира туморната позиция спрямо билиарните пътища, но не оценява съдова инвазия, лимфни възли, размер на тумора и т.н. Това, от своя страна, води до сериозни ограничения в определянето на прогнозата на заболяването.^{31, 32}

Класификация на Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)

Широко използваната класификация на *Bismuth-Corlette* не предоставя предоперативна оценка спрямо резектабилността на тумора. Класификацията на *MSKCC* (Табл. 3) е предложена за първи път от *Burke*³³ през 1998 г. и е модифицирана от *Jarnagin* през 2001 г.³⁴ Тази система се използва главно за предоперативна оценка на пациенти, като посочва, че преживяемостта зависи основно от постигането на радикална резекция. Възможността за постигане на R0 изисква

ПРЕДОПЕРАТИВНИ КЛАСИФИКАЦИИ ЗА ПЕРИХИЛ УСЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

Таблица 3. Класификацията на MSKCC

Тип	Дефиниция
T1	Туморът ангажира билиарния конfluенс +/- унилатерално засягане на вторичен билиарен дукт
T2	Туморът ангажира билиарния конfluенс +/- унилатерално засягане на вторичен билиарен дукт и ипсилатерално ангажиране на портална вена +/- ипсилатерална атрофия на чернодробен лоб
T3	Туморът ангажира билиарния конfluенс + билатерално засягане на вторични билиарни пътища/ унилатерална инвазия на вторичен билиарен дукт и контралатерална портална вена/унилатерално засягане на вторичен билиарен дукт с контралатерална атрофия на чернодробен лоб; ангажиране на ствола на порталната вена или билатерално на нейните клонове

оценка на всички фактори, свързани с локалната инвазия на тумора. Включват се 3 показателя: разпространение на туморната инвазия по билиарните пътища, ангажиране на порталната вена и наличие на чернодробна атрофия. Тази класификация не отчита фактори като артериално засягане, лимфни възли и галечни метастази. Освен това, определянето на налична чернодробна атрофия е много трудно да се извърши предоперативно, което сериозно ограничава клиничното приложение на класификацията.

Zaydfudim et al.³⁵ анализират преживяемостта (чрез 7. AJCC и MSKCC) на 80 пациенти с BC тип III, които са оперирани радикално за пХК, и установяват, че няма асоциация между нито една от класификациите спрямо преживяемост без рецидив (ПБР). Въпреки това, единствено MSKCC съответства на преживяемостта. Някои авторите обаче смятат, че стадиянето чрез MSKCC няма прогностична стойност.³⁶ Büttner et al.³⁷ анализират данни на

407 пациенти с пХК, претърпели радикална хирургия, и заключават, че MSKCC има слаба прогностична стойност за дългосрочна преживяемост. Hemming³⁸ и Ito³⁹ показват, че MSKCC не е свързана нито с прогнозата на заболяването, нито с преживяемостта при пациенти с пХК.

Класификацията на MSKCC е подходяща за определяне на предоперативната резектабилност, но има ограничено значение спрямо обем на резекция, прогноза на заболяването и преживяемост.

Класификация на Gazzaniga

Gazzaniga⁴⁰ за пръв път предлага своята класификация през 1985 г. (Табл. 4). Тя е базирана единствено на инвазията на тумора към чернодробните кръвоносни съдове, като не включва локализацията на тумора, лимфния статус и наличието на галечни метастази. Gazzaniga et al. изследват 159 пациенти с пХК, класифицирани по едноименната класификация. Общо

Таблица 4. Класификация на Gazzaniga

Тип	Дефиниция (съдово ангажиране)
I	Без съдово засягане.
II	Унилатерална хепатална артерия + портална вена.
IIIa	Унилатерална хепатална артерия + бифуркацията на порталната вена.
IIIb	Артерия хепатика проприя + унилатерална портална вена.
IV	Артерия хепатика проприя + бифуркацията на порталната вена.

75 от тях са подложени на оперативно лечение (47.2%), а 46 достигат до радикална резекция (28.9%). Друго проучване показва, че 5-годишната преживяемост на пациенти, подложени на радикална резекция, е 17.5%, а средната ОП – 19 месеца.⁴¹ Класификацията на *Gazzaniga* не притежава клинично значение за предоперативно оценяване на хирургичния обем и прогнозата при пациенти с пХК. Именно по тази причина тази система се използва изключително рядко и не се препоръчва в клиничната практика.

Класификация на Мауо

Голям процент от пациентите с пХК не са подходящи за хирургия в момента на диагностициране.¹¹ Освен това, повечето класификации са предназначени да оценят резектабилността и последващия хирургичен подход, като някои от тях включват и следоперативна прогноза. Целта на класификацията на Мауо е да осигури клинична система, която да предскаже резултатите на всички пациенти с пХК и да помогне за стратификацията им в различни клинични проучвания.²⁹ През 2014 г. *Chaiteerakij et al.*⁴² анализират ретроспективно клинични данни на 413 пациенти с пХК, които са лекувани в *Mayo Clinic* (САЩ) от 2002 г. до 2010 г., и използват тази информация, за да разработят едноименната класификация (Табл. 5). Системата на Мауо взема предвид първичния тумор (размер и брой), съдовата инвазия, лимфните възли, наличието на метастази, ECOG статуса и стойностите на СА19-9, за да стратифицира пациентите в

четиристепенна класификация. Средната ОП при пациенти в стадий I/II/III и IV са съответно 48.6, 21.8, 8.6 и 2.8 месеца ($p < 0.0001$). В сравнение с TNM-системата, тази класификация има по-добра прогностична стойност за преживяемост. Валидиращо проучване, проведено от *Coelen et al.*⁴³, представя, че класификацията на Мауо не е полезна за преценка на резектабилност, но има превъзходство в прогнозиране на преживяемостта. Проучване за оценка на предиктивната стойност на класификацията в азиатска популация показва, че Мауо точно прогнозира преживяемостта в ранни и напреднали стадии, но има ограничена стойност при междинни.⁴⁴ В заключение, класификацията на Мауо има предимства за прогнозиране на преживяемостта, но все още няма данни, които да докажат предимство за предоперативна оценка на резектабилност на тумора. Тъй като проучването е еднцентрично, са необходими допълнителни данни от различни клиници, за да може да се извърши прецизно валидиране и проверка на резултатите.

Заклучение

В наши дни хирургичната резекция осигурява единствена възможност за радикално лечение на пХК. Анатомичната структура на чернодробния хилус е много комплексна. Често се наблюдават вариации в кръвоносните и билиарни структури, което може да доведе до затруднена резекция на тумора, висок хирургичен риск, R1/2 и лоша прогноза. Често се налага извършване на голяма по обем чернодроб-

Таблица 5. Класификация на Мауо

Стадий	I	II	III	IV
Тумор	Уницентрично ≤ 3 cm	Уницентрично ≤ 3 cm	Уницентрично > 3 cm или мултицентрично	-
Метастази	не	не	лимфни възли	Перитонеални (или в гр. орган)
Съдово ангажиране	не	да	-	-
ECOG статус	0	1-2	0-2	3-4
СА 19-9 (U/ml)	< 1000	< 1000	≥ 1000	-

на резекция, както и на лимфна дисекция на хепатодуоденалния лигамент, реконструкция на артерии/вени и хепатикоентерални анастомози. Това означава, че точната предоперативна оценка и подходящият терапевтичен подход е от първостепенно значение. Въпреки това, повечето пациенти са загубили възможност за радикална операция още с поставяне на диагнозата. Следователно изборът на лечение при пХК е тясно свързан със стратифициране на тумора в наличните предоперативни класификации. Те трябва да притежават висока стойност за клинично приложение, да имат ясни цели, да бъдат лесни за прилагане и да бъдат сравними с другите класификационни системи. Трябва да се предоставят изчерпателни насоки относно резектабилността на тумора, избора на хирургична процедура, цялостното следоперативно лечение и прогнозата за преживяемостта. Въпреки това, поради характера на пХК няма унифицирана класификация, която да предостави оптимално стадиране. Има множество класификации, предложени от различни специализирани центрове, които да напътстват диагностиката и терапията при пХК, но нито една от тях не дава оптимален стадиращ подход.

Чернодробнопанкреатичните хирурзи трябва да са запознати с различните класификации и системи за стадиране, използвани при пациентите с пХК. В споменатите по-горе класификации, системата на *Bismuth-Corlette* се използва за определяне на обема на резекция. Системата на *MSKCC* е подходяща за оценка на резектабилността на тумора. Класификацията на *Mayo* е полезна главно за прогнозиране на преживяемостта на пациентите. Системата на *Gazzaniga* взема предвид единствено съдовото ангажиране, следователно е непрактична и трябва да бъде подобрена и модифицирана. В заключение трябва да се има предвид, че при резектабилна болест се препоръчва хирургичният обем да бъде определен според класификацията на *Bismuth-Corlette*, докато *Mayo* може да се използва за прогнозиране при пациенти, които не подлежат на инцизална хирургия.

Литература

1. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54 (1): 173-184. doi:10.1002/HEP.24351
2. Li Y, Song Y, Liu S. The new insight of treatment in Cholangiocarcinoma. *J Cancer* 2022; 13 (2): 450. doi:10.7150/JCA.68264
3. Yang JD, Kim B, Sanderson SO, et al. Biliary tract cancers in Olmsted County, Minnesota, 1976-2008. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (8): 1256-1262. doi:10.1038/AJG.2012.173
4. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the U.S.: Intrahepatic disease on the rise. *Oncologist* 2016; 21 (5): 594-599. doi:10.1634/THEONCOLOGIST.2015-0446
5. Flemming JA, Zhang-Salomons J, Nanji S, Booth CM. Increased incidence but improved median overall survival for biliary tract cancers diagnosed in Ontario from 1994 through 2012: A population-based study. *Cancer* 2016; 122 (16): 2534-2543. doi:10.1002/CNCR.30074
6. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009; 136 (4):1134-1144. doi:10.1053/J.GASTRO.2009.02.038
7. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008; 10 (2): 77-82. doi:10.1080/13651820801992641
8. De Jong MC, Marques H, Clary BM, et al. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases. *Cancer* 2012; 118 (19): 4737-4747. doi:10.1002/CNCR.27492
9. Lidsky ME, Jarnagin WR. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Ann Gastroenterol Surg* 2018; 2 (4): 304. doi:10.1002/AGS3.12181
10. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. an unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med* 1965; 38 (2): 241-256. doi:10.1016/0002-9343(65)90178-6
11. Nakeeb A, Tran KQ, Black MJ, et al. Improved survival in resected biliary malignancies. *Surgery* 2002; 132 (4): 555-564. doi:10.1067/msy.2002.127555

12. Tran TB, Ethun CG, Pawlik TM, et al. Actual 5-year survivors after surgical resection of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2019; 26 (2): 611-618. doi:10.1245/S10434-018-7075-4
13. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 242 (3): 451-461. doi:10.1097/01.SLA.0000179678.13285.FA
14. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012; 143 (1). doi:10.1053/J.GASTRO.2012.04.008
15. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362 (14): 1273-1281. doi:10.1056/NEJM0A0908721
16. Xue R, Li R, Wang J, Tong W, Hao J. Horizons on the therapy of biliary tract cancers: A state-of-the-art review. *J Clin Transl Hepatol* 2021; 9 (4): 559. doi:10.14218/JCTH.2021.00007
17. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140 (2): 170-178. Accessed June 11, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1079096/>
18. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 215 (1):31-38. doi:10.1097/00000658-199201000-00005
19. Tsao JI, Nimura Y, Kamiya J, et al. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience. *Ann Surg* 2000; 232 (2): 166-174. doi:10.1097/00000658-200008000-00003
20. Cheng QB, Yi B, Wang JH, et al. Resection with total caudate lobectomy confers survival benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type III and IV. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38 (12): 1197-1203. doi:10.1016/J.EJSO.2012.08.009
21. Kuriyama N, Isaji S, Tanemura A, et al. Transhepatic Hilar approach for perihilar cholangiocarcinoma: Significance of early judgment of resectability and safe vascular reconstruction. *J Gastrointest Surg* 2017; 21 (3): 590. doi:10.1007/S11605-016-3332-7
22. Xiang S, Lau WY, Chen X ping. Hilar cholangiocarcinoma: Controversies on the extent of surgical resection aiming at cure. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30 (2): 159. doi:10.1007/S00384-014-2063-Z
23. Xu X, Yang L, Chen W, He M. Transhepatic hilar approach for Bismuth types III and IV perihilar cholangiocarcinoma with long-term outcomes. *J Int Med Res* 2021; 49 (5): 1-12. doi:10.1177/03000605211008336
24. Liu S, Liu X, Li X, et al. Application of laparoscopic radical resection for type III and IV hilar cholangiocarcinoma treatment. *Gastroenterol Res Pract* 2020; 2020. doi:10.1155/2020/1506275
25. Ma D, Wang W, Wang J, et al. Laparoscopic versus open surgery for hilar cholangiocarcinoma: A retrospective cohort study on short-term and long-term outcomes. *Surg Endosc* 2022; 36 (6): 3721-3731. doi:10.1007/S00464-021-08686-6
26. Ercolani G, Dazzi A, Giovinazzo F, et al. Intrahepatic, peri-hilar and distal cholangiocarcinoma: Three different locations of the same tumor or three different tumors? *Eur J Surg Oncol* 2015; 41 (9): 1162-1169. doi:10.1016/J.EJSO.2015.05.013
27. Lu J, Li B, Li FY, Ye H, Xiong XZ, Cheng NS. Long-term outcome and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma involving the hepatic hilus versus hilar cholangiocarcinoma after curative-intent resection: Should they be recognized as perihilar cholangiocarcinoma or differentiated? *Eur J Surg Oncol* 2019; 45 (11): 2173-2179. doi:10.1016/J.EJSO.2019.06.014
28. Sano T, Shimada K, Sakamoto Y, et al. Prognosis of perihilar cholangiocarcinoma: hilar bile duct cancer versus intrahepatic cholangiocarcinoma involving the hepatic hilus. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (2): 590-599. doi:10.1245/S10434-007-9687-Y
29. Ebata T, Kosuge T, Hirano S, et al. Proposal to modify the International Union Against Cancer staging system for perihilar cholangiocarcinomas. *Br J Surg* 2014; 101 (2): 79-88. doi:10.1002/BJS.9379
30. Gupta P, Dhawan S, Mangla V, et al. Successful resection in a case of hepatocellular carcinoma masquerading as hilar cholangiocarcinoma: A case report. *J Clin Transl Hepatol* 2018; 6 (4): 442. doi:10.14218/JCTH.2018.00038
31. Plentz RR, Malek NP. Clinical presentation, risk factors and staging systems of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29 (2): 245-252. doi:10.1016/J.BPG.2015.02.001

ПРЕДОПЕРАТИВНИ КЛАСИФИКАЦИИ ЗА ПЕРИХИЛ УСЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

32. Poruk KE, Pawlik TM, Weiss MJ. Perioperative management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2015; 19 (10): 1889. doi:10.1007/S11605-015-2854-8
33. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, et al. Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 1998; 228 (3): 385-394. doi:10.1097/00000658-199809000-00011
34. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001; 234 (4): 507. doi:10.1097/00000658-200110000-00010
35. Zaydfudim VM, Clark CJ, Kendrick ML, et al. Correlation of staging systems to survival in patients with resected hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2013; 206 (2): 159-165. doi:10.1016/J.AMJSURG.2012.11.020
36. Cho MS, Kim SH, Park SW, et al. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2012; 16 (9): 1672-1679. doi:10.1007/S11605-012-1960-0
37. Buettner S, van Vugt JLA, Gani F, et al. A comparison of prognostic schemes for perihilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2016; 20 (10): 1716. doi:10.1007/S11605-016-3203-2
38. Hemming AW, Reed AI, Fujita S, et al. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 241 (5): 693-702. doi:10.1097/01.SLA.0000160701.38945.82
39. Ito F, Agni R, Rettammel RJ, et al. Resection of hilar cholangiocarcinoma: Concomitant liver resection decreases hepatic recurrence. *Ann Surg* 2008; 248 (2): 273-279. doi:10.1097/SLA.0B013E31817F2BFD
40. Gazzaniga GM, Faggioni A, Filauro M. Surgical treatment of proximal bile duct tumors. *Int Surg* 1985; 70 (1): 45-48. Accessed June 11, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2410390/>
41. Gazzaniga GM, Filauro M, Bagarolo C, Mori L. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: an Italian experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7 (2): 122-127. doi:10.1007/S005340050165
42. Chaiteerakij R, Harmsen WS, Marrero CR, et al. A new clinically based staging system for perihilar cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 (12): 1881-1890. doi:10.1038/AJG.2014.327
43. Coelen RJS, Gaspersz MP, Labeur TA, et al. Validation of the Mayo Clinic Staging System in determining prognoses of patients with perihilar cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15 (12): 1930-1939.e3. doi:10.1016/J.CGH.2017.04.044
44. Laoveeravat P, Jaruvongvanich V, Wongjarupong N, et al. Outcome and validation of a new clinically based staging system for predicting survival of perihilar cholangiocarcinoma patients. *JGH Open An Open Access J Gastroenterol Hepatol* 2017; 1 (2): 56. doi:10.1002/JGH3.12009

////////////////////////////////////

**КАРЦИНОМ НА ЖЛЪЧЕН МЕХУР – ОСОБЕНОСТИ НА
ХИРУРГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ**

////////////////////////////////////

доц. д-р Николай Белев, дм^{1,2}
д-р Никола Ковачев¹
доц. д-р Бойко Атанасов^{1,2}

¹Хирургично отделение, УМБАЛ *Еврохоспитал* – Пловдив¹

²Катедра Пропедевтика на хирургическите болести, Медицински университет – Пловдив

КАРЦИНОМ НА ЖЛЪЧЕН МЕХУР – ОСОБЕНОСТИ НА ХИРУРГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ

доц. д-р Николай Белев, дм^{1,2}

д-р Никола Ковачев¹

доц. д-р Бойко Атанасов^{1,2}

¹Хирургично отделение, УМБАЛ *Еврохоспитал* – Пловдив¹

²Катедра Пропедевтика на хирургическите болести, Медицински университет – Пловдив

ОБЗОР

Дългосрочната преживяемост при карцином на жлъчен мехур (КЖМ) зависи в най-голяма степен от стадия на заболяването и възможността на постигане на радикална хирургия. Статията е литературен обзор, анализиращ възможностите на хирургическото лечение на КЖМ, разглеждайки нюансите според стадий, подходи при болни с иктер, инцидентно открит карцином и приложимост на миниинвазивни оперативни техники. Правят се изводи, формулирани като препоръки, основани на доказателства.

Увод

Карциномът на жлъчен мехур (КЖМ) е рядко срещано онкологично заболяване (около 1.2% от общата онкологична заболеваемост) с изключително лоша прогноза, като 5-годишната преживяемост достига до едва 17.6%.¹ Представява около 50% от всички злокачествени заболявания на жлъчните пътища.² По-характерно е за източните страни – Индия, Пакистан, Япония, Корея – поради по-често срещана калкулоза на жлъчния мехур и свързаното с нея хронично възпаление. Според националния раков регистър за 2017 г. в България има новодиагностицирани 113 човека с КЖМ, като честотата

при жените над два пъти по-висока (34 мъже и 79 жени). В световен мащаб това онкологично заболяване има тенденцията да засяга все повече млади хора, като честотата в последните години намалява за болни над 50-годишна възраст, а се увеличава за тези под 50 години.

Хроничният калкулозен холецистит се счита за най-голям рисков фактор за развитие на КЖМ³ (Фиг. 1). Този риск нараства право пропорционално с давността на холелитиазата, големината на жлъчните конкременти и тежестта на симптомите. Често срещано състояние при холецистит с давност е порцелановият жлъчен мехур, който се счита за преканцерозно състояние.

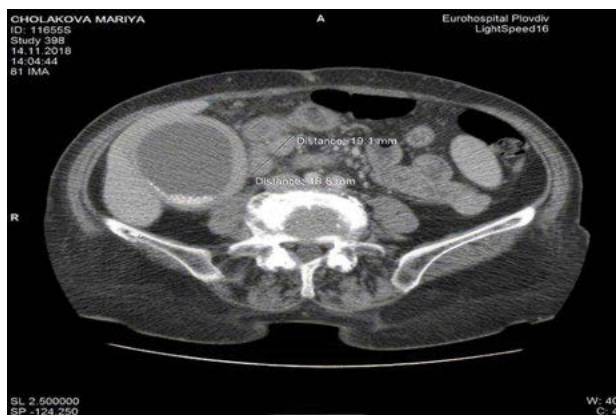


Фигура 1. Плоскокалетъчен КЖМ, развил се вследствие на хронично възпаление

Други рискови фактори са наличие на полипи на жлъчния мехур, вродени билиарни кисти и вариетет в панкреатобилиарната анатомия, водеща, от своя страна, до хронично възпаление. Заразяването със салмонела или хеликобактер, първичният склерозиращ холангит и възпалителните заболявания на дебелото черво могат да се свържат с по-висок риск от развитие на КЖМ. Допълнително начинът на живот – тютюнопушене, наднормено тегло и прекомерен прием на газирани напитки – също увеличава риска от появата на това заболяване.

Характерно за КЖМ е неговото мнимо протичане. Най-често се открива като случайна находка от образно изследване или след хирургическа интервенция за премахване на жлъчния мехур по повод холецистит. Болните най-често са асимптоматични или имат неспецифични оплаквания като коремна болка или дискомфорт, гадене или повръщане, слабост и безапетитие, отслабване на килограми или поява на жълтеница. Причиненият от КЖМ иктер има характер на директна хипербилирубинемия с ахолични изпражнения, урина с цвят на бира и кожен сърбеж. Състояния като синдром на *Mirizzi* също бива свързван с КЖМ.

За диагностика се използват стандартни лабораторни кръвни изследвания, най-вече за оценка на степен на иктер и неговия характер. От образните изследвания най-често се прилагат ехографията на коремни органи и компютър-томография (КТ) с интравенозен контраст (Фиг. 2). За по-прецизната оценка и стадирание се извършва магнитнорезонансна холангиопанкреатография (МРХПГ) и ендоскопска ехография. Употреба на ПЕТ/КТ също влиза в



Фигура 2. КТ-данни за КЖМ на инфундибулом вследствие на хроничен калкулозен холецистит

съображение за оценка на далечна десеминация на заболяването. Ендоскопски изследвания, като ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХПГ), намира приложение както в диагностиката, така и в различни терапевтични модели. Туморните серумни маркери СЕА и най-вече СА19-9 показват силна корелация при поява на заболяването, неговата прогресия или наличието на рецидив.

Стадиране

В контекста на безсимптомно протичане или negliжиране на неясни признаци повечето пациенти дебютират с напреднал стадий на заболяването. Дългосрочната преживяемост при КЖМ зависи в най-голяма степен от стадия на заболяването и възможността на постигане на радикална операция. За стадирание на КЖМ се използва 8-о издание на АЖСС класификацията от 2019 г.

Терапевтични възможности

Лечението на КЖМ остава предизвикателство дори и в днешно време. Хирургията се счита за първа линия при ранни стадии, като от основно значение за подобряване на преживяемостта и цялостния изход е правилното предоперативно стадиране. Поради анатомичната си локализация, забояланото протичане и превалирането на случаите, в които заболяването е открито инцидентно, повечето пациенти в момента на диагностициране са с локално авансирало или метастазирало заболяване и само 25% от тях достигат до радикално оперативно лечение. Освен това, при 60-70% от оперираните се наблюдава появата на рецидив, поради което 5-годишната преживяемост остава ниска (5-15%).⁵⁻⁷ При локално авансирало и метастазирало случаи влиза в съображение химиотерапия, основана на *gemcitabine* и платина.⁴ В днешно време развитието на технологиите и медицинската наука значително разширяват спектъра, с който в бъдеще може да се постигнат добри лечебни резултати. Таргетната терапия с медикаменти, насочени към EGFR, FGFR, HER2 и PD-1/PD-L1, дават обнадеждаващи резултати в редица клинични проучвания.⁸

Тази статия анализира възможностите на хирургическото лечение на КЖМ, разглеждайки нюансите според стадий, подходите при болни с иктер, инцидентно открит карцином и приложимост на миниинвазивни оперативни техники.

Хирургическо лечение според Т-стадий.

При ранни стадии на заболяването, където туморът е Tis/T1a и е засегната само *lamina propria* на жлъчния мехур, се счита, че лечението се състои в холецистектомия, като 5-годишната преживяемост достига до 100%.⁹ Хирургичната резекция остава най-добрият метод за постигане на дългосрочна преживяемост. При пациенти с тумор T1b рискът от поява на рецидив след холецистектомия е далеч по-голям за разлика от тези с Tis/T1a (9% срещу 1%, $p < 0.01$); по-голяма е и възможността от наличие на метастатични лимфни възли – 15-21%.¹⁰

Съществува дебат дали T1b (тумор, проникващ във, но не през *muscularis propria*) се лекува най-добре чрез самостоятелна проста холецистектомия или чрез радикална резекция

(включително резекция на черен гроб и регионална лимфаденектомия).^{2,3} Въпреки че някои автори предполагат, че простата холецистектомия е достатъчна, други се застъпват за радикална резекция. *Abramson et al.* установяват средна 5-годишна тумор-специфична преживяемост (ТСП) от 61.3% за групата само с проста холецистектомия; за пациенти, подложени на радикална резекция, средната 5-годишна преживяемост е 87.5%. Периоперативна смъртност е < 2%. В групата с радикална холецистектомия е изчислена вероятност за метастази в лимфни възли в 2.5%. Поради тази причина при пациенти с тумор T1b и добър перформанс статус (PS) се препоръчва холецистектомия с дисекция на регионални лимфни възли и чернодробна резекция на отстояние 2 cm от ложето на жлъчния мехур. Също така е важно да се потвърдят чисти резекционни линии на чернодробния паренхим и ductus cysticus, за да бъде постигнато адекватно стадиране с последваща адювантна химиотерапия.

Жлъчният мехур няма перитонеално покритие върху чернодробната си повърхност. Вместо това границата между жлъчния мехур и черния гроб е кистозната пластина (Лаенкова капсула).³⁰ Поради тази причина КЖМ, който преминава в мускулатурата (т.е. T1b-T2), има склонност да засегне черния гроб. До 33% от пациентите с тумори T2 имат микрометастази в съседния чернодробен паренхим.³¹ Поради тази причина простата холецистектомия е радикална процедура единствено за T1a.

Според TNM-класификацията пациенти с тумор T2 се различават според локализацията: T2a е от перитонизираната страна на мехура, без да преминава серозата, а T2b е от чернодробната страна на мехура, без да навлиза в чернодробния паренхим. Различната локализация има и различна прогноза за преживяемост, като тази при пациентите с тумор T2b е по-лоша – 3- и 5-годишната преживяемост е съответно 73.7% и 64.7% при T1a и 52.1% и 42.6% при T1b. Това може да се дължи на повече резидуални туморни клетки в ложето на жлъчния мехур, по-високо ниво на лимфни метастази (28% срещу 17%, $p = 0.18$), наличие на повече микрометастази в чернодробния паренхим (33% срещу 6%, $p < 0.001$) или наличие на перинеурална инвазия.

Радикалната операция при карцином Т2 трябва да включва холецистектомия, сегментектомия на 4b и 5-ти чернодробни сегменти и портална лимфаденектомия. Японските ръководства за хирургическо лечение на карциноми на жлъчни пътища от 2019 г. препоръчват неанатомична, т.е. клиновидна чернодробна резекция, като е задължително постигането на R0-резекция. Все още не е постигнат консенсус за дълбочината на резекция. Доказано е, че няма разлика в прогнозата при пациенти след анатомични сегментектомии срещу такива с R0-клиновидни резекции.^{11, 12} Обхватът на лимфадисекция остава все още неизяснен, но поради факта, че положителните лимфни възли променят сериозно прогнозата за преживяемост, за коректното стадиране е необходимо да се дисецират минимум 6 лимфни възела.¹³

Пациенти с Т3/Т4 или с локално авансирани тумори трябва да преминат хирургическо лечение, което включва разширена радикална резекция, включително съдова резекция и реконструкция, разширена дясна хемихепатектомия, разширена лимфна дисекция, екстрахепатална резекция на жлъчния път и дори дуоденопанкреатична резекция. Проучване на *D'Hondt et al.* от 2013 г. показва, че само при 28.6% от пациентите с тумор Т3 може да бъде осъществена радикална операция. Въпреки това, при постигане на R0-резекция шансовете за 5-годишна преживяемост достигат до 63-67%. Това доказва, че при тумори Т3/Т4 оперативното лечение има смисъл само тогава, когато може да бъде постигната R0-резекция. Наличието на два или повече от следните фактори се свързват с по-лоша прогноза: инвазия на черния дроб ≥ 5 mm, положителна резекционна линия от лявата страна на хепатодуоденалния лигамент или ангажиране на целия лигамент и метастази в 4 или повече лимфни възела.

При пациенти с локално авансирал КЖМ все още има разногласия за обема на радикалната резекция поради факта, че тези болни по принцип се свързват с лоша прогноза за преживяемост, а големите по обем оперативни интервенции корелират с високи нива на следоперативни усложнения и леталитет. Възможните следоперативни усложнения могат да доведат до отлагане на



Фигура 4. Жена на 87 години, оперирана за КЖМ, стадиран рТ3 N1 M0 и усложнен с механичен иктер и гноен холангит; извършена анблок холецистектомия, резекция на 4b и 5-ти сегмент, резекция на d. choledochus и парциална резекция на дуоденум

адювантното лечение, което, от своя страна, до влошаване на качеството на живот. Мултидисциплинарният подход е ключов при пациенти с локално авансирало заболяване, за да могат да бъдат избегнати излишни инвазивни процедури и операции; неоадювантното лечение може да се окаже полезно при някои случаи за редуциране на

туморния обем и да предостави възможност за радикално оперативно лечение.

Хепатектомия, резекция на жлъчен канал, разширени органични резекции. Около 10-25% от пациентите, подложени на лечебна операция за КЖМ, изискват голяма (> 3 сегмент) хепатектомия и до 3% биват подложени на панкреатодуоденектомия.^{1, 12, 29, 55} Отделни серии от близкото минало съобщават за периоперативна смъртност до 20% за операции на КЖМ, изискващи голяма хепатектомия.⁵⁶ Безопасността на съвременните модели на хепатектомия и дуоденотранспанкреатична резекция са значително подобрени с периоперативна смъртност от 1-5%.^{23, 24, 25} *D'Angelica et al.* докладват опит със 104 пациенти с КЖМ, претърпели операция в периода 1990-2002 г.⁵⁵ Почти две трети от пациентите, подложени на голяма хепатектомия (15% от всички пациенти) в тази серия, са имали „емпирични“ резекции, т.е. голяма хепатектомия, при липса на клинично включени структури, изискващи голяма хепатектомия за чисти резекционни линии. Пациенти, подложени на хепатектомия по някаква причина, имат подобна преживяемост, но два пъти по-висок процент на усложнения спрямо подложените на по-малко екстензивни чернодробни резекции (41% срещу 19%, $p < 0.01$). Периоперативната смъртност е (5%) след голяма хепатектомия и билиодигестивна резекция.²⁴ По подобен начин *Araida et al.* показват, че пациенти с тумори Т2 или Т3 имат подобни дългосрочни резултати, независимо от степента на хепатектомия, стига да е постигната чиста резекционна граница и извършена радикална лимфаденектомия. Въпреки това, пациентите, подложени на голяма хепатектомия, имат два пъти повече следоперативни усложнения в сравнение с тези, които се подложени на ограничена чернодробна резекция (т.е. сегменти 4b/5) – 22% срещу 10%.²⁶

Инцидентен карцином на жлъчен мехур.

Поради факта, че холецистектомията е една от най-често извършваните операции в световен мащаб, голяма част от случаите на КЖМ се откриват инцидентно.¹⁴ Установено е, че при 0.25-0.7% от пациентите след холецистектомия може да бъде установен КЖМ^{15, 16} и това е т.нар. инцидентен КЖМ (иКЖМ). Поведение-

то при този тип е предизвикателство поради факта, че простата холецистектомия не е радикално лечение при много от туморите, а и не позволява изследване на лимфния статус. По принцип пациентите с иКЖМ имат по-високи нива на 5-годишна преживяемост в сравнение с неинцидентния карцином, сигурно поради факта, че в тази група превалят тумори Т1-2. Въпреки по-добрата прогноза, изходът зависи най-вече от способността за постигане на негативни резекционни линии и от наличието на остатъчна болест. Повечето проучвания сочат, че при 15-30% от пациентите с иКЖМ реоперация не води до радикално лечение, като възможността за постигане на чисти резекционни линии пряко зависи от Т-стадия на първичния тумор – при Т2 тя е 57%, при Т3 – 32% и едва е 16% при Т4.¹⁷ Свързана с Т-стадия е и възможността за откриване на остатъчна болест при повторна операция. Счита се, че при реоперация в 60% от пациентите с тумор Т1b/Т2 е налице остатъчна болест в чернодробния паренхим към ложето на жлъчни мехур, регионалните лимфни възли или чукана на *d. cysticus*.¹⁸ Повечето проучвания за иКЖМ показват връзка между ререзекция и подобрена 5-годишна преживяемост, като най-вече това се отнася за тумори Т2.¹⁹ Наличието на остатъчна болест влошава 5-годишната преживяемост и това е валидно за всички стадии. *Duffy et al.* доказват средна преживяемост от 72 месеца при пациенти, при които по време на реоперация не е установена остатъчна болест, и едва 19 месеца за пациенти, при които остатъчната болест е била изцяло премахната при втората операция. Счита се, че при тумори с по-висок Т-стадий (Т3/Т4) и ниска степен на диференциация при реоперация се среща по-често остатъчна болест.

Периодът между първичната хирургия и извършването на радикално оперативно лечение най-често се определя от лекуващия хирург, като най-често зависи от времето за възстановяване след холецистектомия, завършване на предоперативното стадиране, наличието на усложнения и оптимизирането на състоянието на пациента чрез правилно менажиране на придружаващите заболявания. Повечето пациенти претърпяват реоперация между 2 и 3 месеца след холецистек-

томията, но в литературата са цитирани различни интервали – от няколко седмици до години. Счита се, че повторната операция трябва да бъде извършена между 4-та и 8-а седмица след холецистектомия. Този период корелира с по-добра преживяемост в сравнение с по-рана (< 4 седмици) или по-късна (> 8 седмици) реоперация.²⁰

Резекция на портове след холецистектомия. Счита се, че при близо 20% от пациентите с иКЖМ, претърпели холецистектомия, се появяват портови метастази след лапароскопия. Много хирурзи рутинно ексцизират троакарните места с цел превенция от развитието на метастази.²¹ Остава неизяснено дали профилактичното премахване на троакарните места подобрява преживяемостта, но, от друга страна, това е свързано с по-висок морбидитет и поява на инцизионни хернии в 4-15%. Поради факта, че няма доказателства за подобряване на преживяемостта или намаляване на риска от рецидив, препоръчително е ексцизията на троакарните отвърстия да се извършва само при пациенти с висок клиничен риск от развитие на портови метастази.

Въпреки че при около 60% от пациентите реоперацията не е дефинитивно лечение, всички проучвания показват по-добри далечни резултати при болни, преминали повторна операция, в сравнения с тези със самостоятелна холецистектомия. Най-добри резултати са постигнати при пациенти, при които е извършена радикална операция, постигнати са чисти резекционни линии и не е установена резидуална болест. Остава неясно дали реоперацията подобрява преживяемостта при пациенти с резидуална болест. След холецистектомия се препоръчва рестадиране за изключване на прогресия или метастатична болест и се обсъжда оперативното лечение за постигане на чисти резекционни линии. При доказване на прогресия или далечна дисеминация в съображение влиза системна терапия и/или лъчелечение.

Иктер като дебют на заболяването

Освен болните с локално авансирало или метастатично заболяване, към групата с по-лоша прогноза спадат и тези, при които КЖМ дебютира с поява на иктер. Според литературни-

те данни това се случва при около една четвърт до една трета от пациентите. От много хирурзи предоперативният иктер се счита за относителна контраиндикация за радикална операция, но днес са налице множество доказателства, че това състояние не изключва радикална резекция при добре селектирани болни, въпреки повишените нива на морбидитет и морталитет.

Извършването на R0-резекция при пациенти с КЖМ и иктер може да подобри преживяемостта. В един метаанализ за обща преживяемост (ОП) са включени 7 проучвания с 1960 участници. Резултатите показват, че показателят е значително по-лош при пациенти със срещу случаи без иктер (HR 2.21; 95%CI 1.64-2.97, $p < 0.001$). След обединяване на проучванията е открита значима хетерогенност ($I^2 = 72\%$, $p = 0.001$), като е използван модел на произволни ефекти. Фънел-плот анализът показва липса на отклонение в публикацията и тестът на Egger е незначителен ($p = 0.276$). Въпреки това, има две отклонения, които се анализират. *Nasu et al.* съобщават за сравнима дългосрочна преживяемост сред пациенти, които са със или без иктер – 5-годишна преживяемост от 31% срещу 27% ($p = 0.742$). *Feng et al.* съобщават за преживяемост след резекция само в подгрупа със стадий III и IV и отбелязват, че разликата в преживяемостта между пациенти със и без иктер е по-малка, отколкото в общата кохорта. Анализът на чувствителността, който изключва тези две проучвания, отбелязва ниска хетерогенност ($I^2 = 0\%$, $p = 0.65$) и повишава HR до 2.80 (95%CI 2.40-3.28, $p < 0.001$). Две проучвания съобщават за мултивариационни анализи на фактори, свързани с преживяемост на пациенти, в които е включен иктер. Едно проучване съобщава, че интраоперативна хемотрансфузия ($p = 0.039$) и нарастващ стадий по TNM (стадий I срещу стадий IV) ($p = 0.009$) независимо предсказват лоша преживяемост. Второто проучване идентифицира тумори, разположени в шийката на жлъчния мехур ($p = 0.003$), и метастази в лимфни възли ($p = 0.044$) като значими фактори. След отчитането им в мултивариационен анализ нито едно от проучванията не съобщава, че иктер е независимо свързан с преживяемостта, отчитайки почти идентични HR от 0.73 и

КАРЦИНОМ НА ЖЛЪЧЕН МЕХУР – ОСОБЕНОСТИ НА ХИРУРГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ

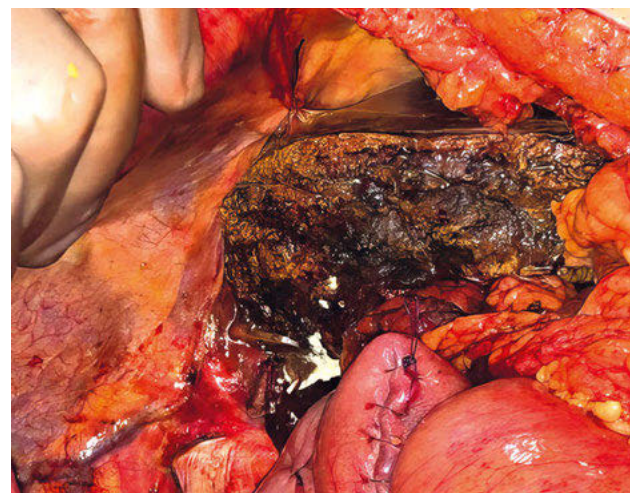
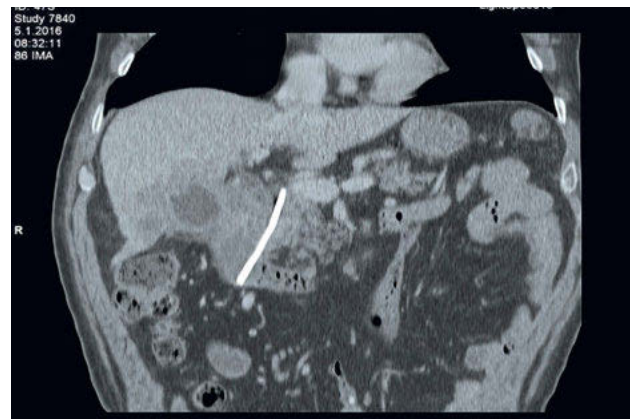
0.75. За анализ на резектабилност са включени 8 проучвания; пациентите с иктер имат по-напреднала болест от тези без иктер (OR 5.87; 95%CI 2.41-14.33, $p < 0.001$). От своя страна, иктеричните пациенти са по-малко. Въпреки това, разликата в резектабилността варира значимо в различните проучвания ($I^2 = 73\%$, $p < 0.001$): *Nasu et al.* съобщават за много висока степен на резектабилност в сравнение с групи проучвания, които описват почти идентични нива на резектабилност при пациенти със и без иктер (89.2% срещу 92.9%; $p = 0.692$). Пациенти с иктер по-често претърпяват по-обширна операция, която се състои от големи резекции (OR 8.83; 95%CI 3.50-22.27, $p < 0.001$). Комбинираната резекция на съседни органи също има тенденция да бъде по-честа при пациенти с иктер (OR 3.54; 95%CI 0.94-13.29, $p = 0.060$). Авторите заключават, че пациенти в група с иктер имат по-висока следоперативна заболяемост (OR 3.54; 95%CI 2.47-5.06, $p < 0.001$), изтичане на жлъчка (OR 2.15; 95%CI 1.24-3.71, $p = 0.006$) и постоперативна чернодробна недостатъчност (OR 6.67; 95%CI 2.61-17.02, $p < 0.001$) в сравнение с пациенти без иктер. За всеки резултат размерите на ефекта, докладвани от проучванията, са сходни с $I^2 = 0\%$.²⁷

Иктерът при пациенти с КЖМ може да е вследствие на директна инфилтрация на *d. hepaticus*, със или без засягане на бифуркацията, на тромбоза на порталната вена, множество чернодробни метастази или лимфаденомегалия ad portam hepatis. Докато при някои от тези пациенти не може да бъде постигната радикална операция, при част от тях (инфилтрация на *d. hepaticus* или уголемени лимфни възли в хепатодуоденалния лигамент) R0-резекция може да бъде извършена, стига левите клонове на порталната вена и хепаталната артерия да не са засегнати.

Счита се, че при болни с иктер в момента на откриване на заболяването то е в по-напреднал стадий в сравнения с пациентите без иктер. Също така тези болни са свързват с по-малка вероятност за извършване на радикална операция, а следоперативният морбидитет е по-голям, като се наблюдават по-често билирагии и следоперативна чернодробна недостатъчност. Последните се свързват с по-голямата честота на резекции на жлъчния път и по-обширни

хепатектомии, които са в контекста на по-напредналото онкологично заболяване. Наличието на иктер се свързва с по-голяма кръвозагуба по време на операция и нужда от кръвопреливане, поява на следоперативен асцит, реоперации или следоперативни дренажни процедури. В резултат на всичко това значително се удължава болничният престой.

Предоперативното менажиране на билиарния стоп чрез перкутанен дренаж или ЕРХПГ има благоприятен ефект върху следоперативните резултати (Фиг 5). Освен това, след контрол на иктера с едноконски метод може да се започна неоадювантно лечение, което да увеличи преживяемостта и да доведе до възможност за радикална операция. Това показва и важноста на мултимодалния подход при пациенти с иктер и КЖМ.



Фигура 5. Ендопротезиране при КЖМ, дебютирац с механичен иктер при диагноза; извършена е дясна хепатектомия с лява хепатико-йеюноанастомоза

Въпреки че наличието на иктер се свързва с нерезектабилна болест, авансирало заболяване и повишени нива на следоперативна смъртност, при малка група от пациенти извършването на радикална операция може да подобри дългосрочната преживяемост. По-често срещаните усложнения и недобрата прогноза дори при радикално оперирани пациенти изисква много внимателно селектиране на болни за операция. Предоперативните нива на серумния СА19-9 и наличието или отсъствие на лимфоваскуларна инвазия при извършена биопсия могат да бъдат полезни в тази насока. Счита се, че в центровете с достатъчно опитни хирурзи възможно най-скоро извършване на радикална операция при физически здрави млади пациенти може да подобри преживяемостта.

Минимално инвазивна хирургия

Минимално инвазивните хирургични техники заемат все по-челни места като метод на избор в лечението на много онкологични заболявания на гастроинтестиналния тракт. Все повече проучвания доказват, че лапароскопският подход не влошава далечната прогноза при пациенти с КЖМ, когато патохистологичното изследване потвърждава онкологично издържана интервенция. Метаанализ на 18 ретроспективни проучвания включва 3513 пациенти с КЖМ, които са претърпели операция с лечебна цел, от които 1422 са в група с лапароскопска радикална резекция (ЛРР) и 2091 – в група с отворена радикална резекция (ОРР). Данни за ОП са налични в 16 проучвания чрез използване на модел с фиксирани ефекти; липсва значима хетерогенност ($\chi^2 = 17.31$, $df = 15$, $p = 0.30$, $I^2 = 13\%$), а резултатите не показват разлика в ОП между групите с ЛРР и ОРР (HR 0.92; 95%CI 0.80-1.05, $p = 0.22$). Данни за преживяемост без тумор (ПБТ) са налични в 10 проучвания и не се отчита значима хетерогенност ($\chi^2 = 9.32$, $df = 9$, $p = 0.41$, $I^2 = 3\%$); резултатите не показват достоверна разлика между групите с ЛРР и ОРР (HR 0.93; 95%CI 0.66-1.31, $p = 0.70$). Данни за ОП с използване на модел с фиксирани ефекти при пациенти в стадий T2/TNM II са налични в 7 проучва-

ния, без значима хетерогенност ($\chi^2 = 3.66$, $df = 6$, $p = 0.72$, $I^2 = 0\%$); резултатите не показват разлика в групите с ЛРР и ОРР (HR 0.94; 95%CI 0.53-1.65, $p = 0.83$). Данни за ПБТ на пациенти в стадий T2/TNM II са налични в 5 проучвания, без значима хетерогенност ($\chi^2 = 4.12$, $df = 4$, $p = 0.39$, $I^2 = 3\%$); групата с ЛРР показва по-добър показател от тази с ОРР (HR 0.50; 95%CI 0.26-0.96, $p = 0.04$). Данни за усложнения (степен 3-4 по Clavien-Dindo) са докладвани в 8 проучвания без значителна хетерогенност ($\chi^2 = 3.18$; $df = 4$, $p = 0.53$, $I^2 = 0\%$). Резултатите не показват значима разлика за усложнения (Clavien-Dindo 3-4) между групите с ЛРР и ОРР (OR 0.59; 95%CI 0.26-1.32, $p = 0.20$). Данни за усложнения (Clavien-Dindo 3-4) след определяне на склонност за съвпадение на резултата (PSM) са докладвани в 5 проучвания без значителна хетерогенност ($\chi^2 = 0.55$; $df = 1$, $p = 0.46$, $I^2 = 0\%$), като е използван модел с фиксирани ефекти. Резултатите не показват значителна разлика в усложненията (Clavien-Dindo 3-4) между групите с ЛРР и ОРР (OR 1.00; 95%CI 0.24-4.19, $p = 1.00$).

Друг метаанализ оценява безопасност и краткосрочни онкологични резултати между ЛРР срещу ОРР за КЖМ. Данни за преживяемост са извлечени от криви на Kaplan-Meier, комбинирани с метода на Tierney за оценка на HR и 95%CI. Резултатите показват, че няма значима разлика за ОП (HR 1.01), преживяемостта без болест (ПББ) (HR 0.84), 30-дневна смъртност (RR 1.10), общ рецидив (RR 0.93), интраоперативно нарушение на жлъчния мехур (RR 1.17), оперативно време (WMD 8.32), брой пациенти, получаващи адювантна химиотерапия (RR 1.06) и кръвопреливане (RR 0.81). Наблюдава се достоверна разлика в преживяемостта на подгрупа T3 (HR 0.77) и брой на дисецирани лимфни възли (ЛВ) (WMD 0.63) в полза на ОРР, заедно с намаляване на следоперативни усложнения (RR 0.65), по-голяма честота на R0-резекции (RR 1.04), по-нисък обем на интраоперативна кръвозагуба (WMD 128.62), по-малко време за отстраняване на дренажи (WMD 1.35), по-кратко време за възстановяване на диетата (WMD 1.88), по-кратък болничен престой (WMD 3.51) и по-ниска честота на 90-дневна смъртност (RR 0.49) в полза на ЛРР.^{28, 29}

КАРЦИНОМ НА ЖЛЪЧЕН МЕХУР – ОСОБЕНОСТИ НА ХИРУРГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ

При лапароскопския метод имаме възможността за извършване на диагностична или стадираща лапароскопия, извършване на лапароскопски ултразвук и вземане на материал за срочно хистологично изследване, които с малката оперативна травма позволяват избор на най-подходящ метод за лечение на КЖМ и избягване на далеч по-инвазивни и ненужни процедури. Във всички цитирани проучвания лапароскопската хирургия се свързва с по-добри краткосрочни резултати. Наблюдава се по-малко кръвозагуба, по-бързо възстановяване на оралния прием и по-къс болничен престой. При сравнителни анализи на лапароскопски и конвенционално оперирани групи пациенти не се наблюдават различия в нивата на морбидитет и морталитет, постигнати R0-резекции, брой на дисецирани лимфни възли, продължителност на периода без болест (ПББ) и 5-годишна преживяемост. Доказано е, че дори при големи чернодробни резекции безопасността и точността на лимфната дисекция при лапароскопската хирургия са сравними с конвенционалната хирургия. Минимално инвазивната хирургия е особено полезна при случаи на КЖМ, при които е трудно поставяне на предоперативна диагноза, служейки едновременно за диагностика и лечение.

Заклучение

Хирургията е фундамента за лечението на КЖМ и остава единствената потенциално терапевтична възможност. Целите на резекцията включват холецистектомия за получаване на ясни граници и адекватно стадиране на тумора. Дали това се постига в една или две отделни операции, зависи от клиничния сценарий. Обемът на операцията, необходим за постигане на чисти резекционни линии, се основава на анатомичната локализация на първичния тумор и клиничните данни за остатъчно заболяване. При пациенти с КЖМ клиницистите трябва да обсъждат LPP като алтернатива на ORP с оглед на равностойни дългосрочни резултати. При радикална оперативна интервенция за КЖМ в стадий pT1b-T3 трябва да се извършва лимфна дисекция на поне 6 лимфни възли с цел по-добра дългосрочна преживяемост. При пациенти с

КЖМ клиницистите трябва да обсъждат извършване на LPP като алтернатива на ORP с цел подобряване на постоперативните хирургични и онкологични резултати, както и на усложнения от *стенен 3-4 по Clavien-Dindo*. Лапароскопска радикална резекция за КЖМ може да се извършва само от хирурзи с експертиза по лапароскопска хепатобилиарна хирургия. При пациенти с КЖМ в стадий T2/TNM II следва да се извършва LPP с цел подобряване на преживяемостта без болест. При индикации хирурзите трябва да извършват повторна операция при инцидентно открит КЖМ възможно най-рано, оптимално до 4-8 седмица. Наличие на pT3-стадий, pN1-ангажиране и R1/R2-границы на резекция при първична холецистектомия, лимфоваскуларна инвазия и перинеурална инвазия са предиктори за неуспешна R0-ререзекция. При пациенти с резектабилен КЖМ с механичен иктер в момента на диагноза клиницистите трябва да обсъждат извършване на радикална хирургична интервенция, независимо от по-лоши краткосрочни и дългосрочни резултати. Тези случаи трябва да се обмислят за хирургична резекция след обстойна предоперативна оценка (чернодробна функция, оценка на обем на остатъчен чернодробен паренхим, санирание на съпътстващ холангит и коморбидност) и съответна подготовка.

Литература

1. Kiran RP, Pokala N, Dudrick SJ. Incidence pattern and survival for gallbladder cancer over three decades--an analysis of 10301 patients. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (2): 827-832.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67 (1): 7-30.
3. Roa I, Araya JC, Villaseca M, et al. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: An estimate of the period required for progression. *Gastroenterology* 1996; 111 (1): 232-236.
4. Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (43): 12211-12217. 10.3748/wjg.v21.i43.12211.
5. Roa JC, Garcia P, Kapoor VK, et al. Gallbladder cancer. *Nat Rev Dis Prim* 2022; 8 (1): 69. 10.1038/s41572-022-00398-y.

6. Sharma A, Sharma KL, Gupta A, et al. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (22): 3978-3998. 10.3748/wjg.v23.i22.3978.
7. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: Epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 99-109. 10.2147/CLEPS37357.
8. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: Epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 99-109. 10.2147/CLEPS37357.
9. You DD, Lee HG, Paik KY, et al. What is an adequate extent of resection for T1 gallbladder cancers? *Ann Surg* 2008; 247 (5): 835-838.
10. Vo E, Curley S, Chai CY, et al. National failure of surgical staging for T1b gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2019; 26 (2): 604-610. 10.1245/s10434-018-7064-7.
11. Horiguchi A, Miyakawa S, Ishihara S, et al. Gallbladder bed resection or hepatectomy of segments 4a and 5 for pT2 gallbladder carcinoma: Analysis of Japanese registration cases by the study group for biliary surgery of the Japanese society of hepato-biliary-pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20 (5): 518-524. 10.1007/s00534-012-0584-9.
12. Kwon W, Kim H, Han Y, et al. Role of tumour location and surgical extent on prognosis in T2 gallbladder cancer: An international multicentre study. *Br J Surg* 2020; 107 (10): 1334-1343. 10.1002/bjs.11618.
13. Aloia TA, Jarufe N, Javle M, et al. Gallbladder cancer: Expert consensus statement. *HPB Oxf* 2015; 17 (8): 681-690. 10.1111/hpb.12444.
14. D'Hondt M, Lapointe R, Benamira Z, et al. Carcinoma of the gallbladder: patterns of presentation, prognostic factors and survival rate. An 11-year single centre experience. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 548-553.
15. Choi KS, Choi SB, Park P, et al. Clinical characteristics of incidental or unsuspected gallbladder cancers diagnosed during or after cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1315-1323.
16. Lundgren L, Muszynska C, Ros A, et al. Are incidental gallbladder cancers missed with a selective approach of gallbladder histology at cholecystectomy? *World J Surg* 2018; 42: 1092-1099.
17. Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg* 2000; 232: 557-569.
18. Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, et al. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1478-1486; discussion 1486-1487
19. Goetze TO, Paolucci V. Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: Analysis of the German Registry. *Ann Surg* 2008; 247: 104-108.
20. Ethun CG, Postlewait LM, Le N, et al. Association of optimal time interval to re-resection for incidental gallbladder cancer with overall survival: A multi-institution analysis from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *JAMA Surg* 2017; 152: 143-149.
21. Drouard F, Delamarre J, Capron JP. Cutaneous seeding of gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. *N Engl J Med* 1991; 325: 1316.
22. Abramson MA, Pandharipande P, Ruan D. Radical resection for T1b gallbladder cancer: a decision analysis. *HPB* 2009; 11: 656-663, doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00108.x.
23. Benoist S, Panis Y, Fagniez PL. Long-term results after curative resection for carcinoma of the gallbladder. *Am JSurg* 1998; 175: 118-122.
24. D'Angelica M, Dalal KM, DeMatteo RP, et al. Analysis of the extent of resection for adenocarcinoma of the gallbladder. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 806-816.
25. Cubertafond P, Gainant A, Cucchiario G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 1994; 219: 275-280.
26. Araida T, Higuchi R, Hamano M, et al. Hepatic resection in 485 R0 pT2 and pT3 cases of advanced carcinoma of the gallbladder: Results of a Japanese Society of Biliary Surgery survey – A multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 204-215.
27. Dasari BV, Jonescu MI, Pawlik TM, et al. Outcomes of surgical resection of gallbladder cancer in patients presenting with jaundice: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 2018; 1-9. doi: 10.1002/jso.25186 .
28. Shilin He, Tu-Nan Yu, Jia-Sheng Cao, et al. Laparoscopic vs open radical resection in management of gallbladder carcinoma: A systematic

review and meta-analysis. *World J Clin Cases* 2023; 11 (27): 6455-6475. doi: 10.12998/wjcc.v11.i27.6455.

29. Ahmed SH, Usmani SR, Mishtaq R, et al. Role of laparoscopic surgery in the management of gallbladder cancer: Systematic review & meta-analysis. *Am J Surg* 2023; 225 (6): 975-987. doi: 10.1016/j.amjsurg.2023.01.008.
30. Blumgart LH, Hann LE. Surgical and radiologic anatomy of the liver, biliary tract and pancreas. In: Blumgart LH, editor. *Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2007: 31-57.
31. Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study. *Ann Surg* 2015; 261: 733-739.

////////////////////////////////////

**КОГА Е НЕОБХОДИМА РЕЕКСПЛОРАЦИЯ СЛЕД РУТИННА
ХОЛЕЦИСТЕКТОМИЯ С ИНЦИДЕНТЕН КАРЦИНОМ НА
ЖЛЪЧЕН МЕХУР**

////////////////////////////////////

проф. д-р Кирил Драганов, гмн
д-р Анастазия Петреска, гм

Клиника по чернодробна, жлъчна, панкреатична и обща хирургия
Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ *Tokyda* – София

КОГА Е НЕОБХОДИМА РЕЕКСПЛА ОРАЦИЯ СЛЕД РУТИННА ХОЛЕЦИСТЕКТОМИЯ С ИНЦИДЕНТЕН КАРЦИНОМ НА ЖЛЪЧЕН МЕХУР

проф. д-р Кирил Драганов, дмн
д-р Анастазия Петреска, дм

Клиника по чернодробна, жлъчна, панкреатична и обща хирургия
Аджубадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда – София

ОБЗОР

Карциномът на жлъчен мехур (КЖМ) е рядка неоплазма. Неблагоприятната галечна прогноза е резултат, от една страна, на агресивната туморна биология, а от друга, на късното диагностициране. Инцидентен карцином на жлъчен мехур (иКЖМ) се установява в 0.25-0.89% от рутинните холецистектомии, но от друга гледна точка, той представлява 50-70% от всички новодиагностицирани случаи в западните страни. Въпросите, породени от „подобна неприятна изненада“, са свързани с индикациите и контраиндикациите за реоперация – кога във времето, по какъв метод и в какъв обем да е тя. Съществуващите консенсусни ръководства по темата подчертават, че повечето проучвания са ретроспективни и/или върху относително малки, понякога хетерогенни кохорти. Всичко това обяснява наличието на редица дискутабилни и нерешени проблеми, които обосновават нуждата от бъдещи проспективни рандомизирани проучвания и метаанализи. Настоящата статия прави преглед на литературата върху основните показания и противопоказания за повторна интервенция, патохистологичните и образно-диагностични критерии при определяне на обема ѝ, както и за оптималния времеви интервал.

Увод

При 0.25-0.89% от „рутинните“ лапароскопски холецистектомии се установява инцидентен карцином на жлъчен мехур (иКЖП).¹⁻⁷ В метаанализ върху 26 проучвания (3 кохортни на национални база данни, 5 мултицентрови и 18 едноцентрови) са регистрирани 2145 случая на иКЖМ, представляващи 0.7% от всички холецистектомии, извършени с предоперативна диагноза за бенигно заболяване (95%CI 0.004-

0.012).⁸ В ендемични региони, като Чили и Индия, честотата на иКЖМ достига 2.0-3.3% при трайна тенденция за засягане на все по-млади пациенти (около и малко над 40 години).^{7, 9} На пръв поглед относителният дял на иКЖМ сред всички холецистектомии е пренебрежимо малък, но по-детайлно вникване в проблема изисква отговор на въпроса какъв е относителният дял на иКЖМ спрямо всички новодиагностицирани случаи. *Søreide et al.* обобщават данни от 12 систематични обзора и метаанализи, 7 консенсусни

ръководства, 7 одита на национални регистри и 15 мултицентрови проучвания.¹⁰ В западните държави иКЖМ представлява 50-70% от всички случаи на този вид рак^{3, 10, 11}, следователно вероятността диагнозата да се постави „случайно“ интра- или постоперативно при хистологичното изследване е по-голяма в сравнение с предоперативната такава. Фактът, че пациент с малкигно заболване е получил операция в обем като за бенигна патология, поражда въпроса в кои случаи е показана реоперация, кога във времето да се осъществи тя, какъв да е обемът ѝ и каква е далечната прогноза.

Цели и индикации за реоперация при иКЖМ

Целите и индикациите на реоперацията при иКЖМ са точно формулирани и общоприети, но все още са дискутабилни видът на интервенцията (лапароскопска или конвенционална), времевият интервал, в който тя да се предприеме (тайминг) и обемът на резекцията и лимфната дисекция.¹⁰⁻¹³ Основната причина за съществуващите дебати е фактът, че се касае за относително рядка неоплазма и повечето от проучванията са или върху малки кохорти, или върху хетерогенни групи – напр. холангиокарцином (ХК) или КЖМ като цяло.¹¹⁻¹³

Целите на реоперацията при диагностициран иКЖМ са три: (1) отстраняване на съществуващ резидуум и извършване или допълване на лимфо-нодуларната дисекция; (2) осигуряване на допълнителна информация за адекватно стадиране, както и за прецизиране на далечната прогноза; (3) постигане на по-добри резултати при адювантно лечение.¹¹⁻¹³

Цялостната патохистологична характеристика на иКЖМ с водещата роля на Т-стадия са основен, макар и не единствен, критерий при вземане на решение за реоперация и определяне на обема ѝ (Фиг. 1).^{10, 11, 14-16} Извършената вече холецистектомия е достатъчна като обем при Тis и Т1а, което се доказва от отчетената 5-годишна преживяемост – 100% или близка до тази.^{10-14, 16, 17}

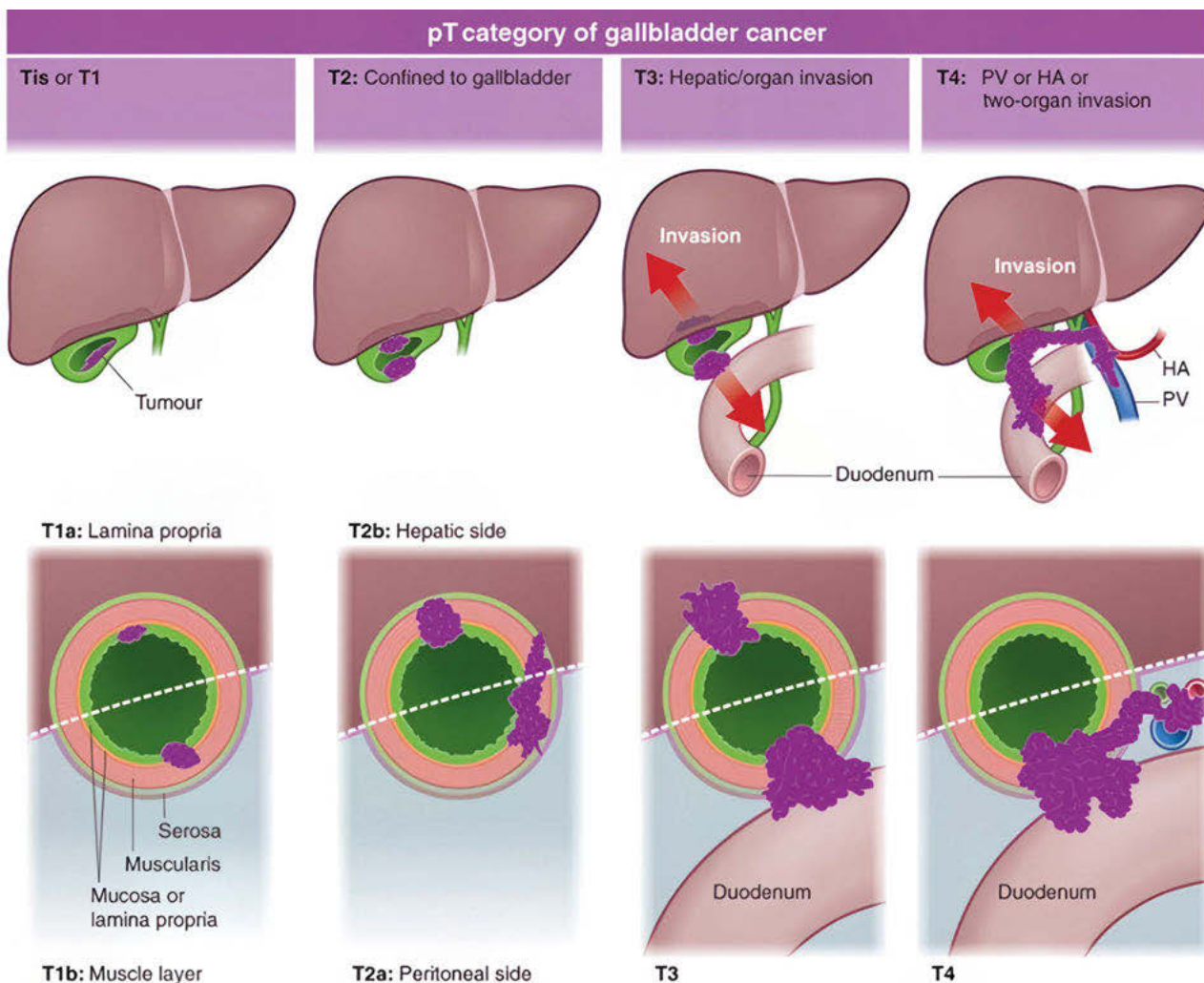
Поведението при Т1б е обект на множество дебати в близкото минало, но не и днес.^{11-14, 18}

Abramson et al. доказват ползата от резекция при Т1б-туморите по отношение на 5-годишна преживяемост (87.5% срещу 61.3% без резекция).¹⁸ Аналогичен е изводът и на един ретроспективен анализ върху 2788 случая на ранен КЖМ (стадий I), използвайки база данни на National Cancer Institute's SEER за периода 1988-2008.¹⁹ Така през 2014 г. на консенсусна експертна среща, инициирана от American Hepato-Pancreato-Biliary Association (АНРВА)¹¹, се препоръчва реоперация при иКЖМ в стадий Т1б, Т2 и Т3, като тази индикация е общоприета.^{10, 12-16, 20, 21}

В цитирания по-горе обзор на *Søreide et al.* при 50% от случаите на иКЖМ туморът е рТ2, а в 30% е рТ1.¹⁰ Метаанализ на *Choi et al.* от 2019 г. установява сходна честота – рТ2 в 47.0% (95%CI 0.421-0.519), а рТ1 и рТ3 – съответно в 23.0% (95%CI 0.178-0.291) и 25.1% (95%CI 0.195-0.317).⁸ Следователно, ръководейки се от критериите на АНРВА, реоперация е редно да се обсъжда при около 80% от болните, но реалният процент на реоперираните според метаанализа на *Choi et al.* е двойно по-малък – 40.9% (95%CI 0.329-0.494).⁸ Тази разлика се обяснява от факта, че стадиращите изследвания в периода между двете намеси установяват в половината от пациентите авансирало заболване, което ги прави неподходящи кандидати за хирургия.²²⁻²⁴

Основанията за агресивна хирургична стратегия при иКЖМ са две. Първо, реоперацията установява наличие на резектабилен резидуален тумор в 35-82%.^{8, 14, 15, 25, 26} Въпреки изключително широкия диапазон в процентите, това означава, че „семплата“ холецистектомия не е достатъчно радикална в минимум една трета от болните. Доказана е сигнифактна зависимост на честотата на резидуална туморна маса от Т-стадия: 37.5% при Т1, 56.7% при Т2 и 77.3% при Т3.¹⁵ Ниската туморна диференциация (G3, G4), лимфоваскуларната инвазия (LVI) и перинеуралната инвазия (PNI) са други предиктори за съществуване на резидуум и/или дисеминация, за резектабилност, както и за отдалечени резултати.^{14, 25, 27-29} Затова хистологично установените G3, 4, LVI и PNI също обосновават необходимост от реоперация, особено при по-ранно Т. Второ, повторна хирургия сигнифактно удължава преживяемостта при пациенти с \geq Т1б.^{14-16, 30, 31}

КОГА Е НЕОБХОДИМА РЕЕКСПЛОРАЦИЯ...



Фигура 1. Схематично представяне на T-стадиите на КЖМ според 8-о издание на AJCC (от Søreide K, Guest RV, Harrison EM, et al. *Br J Surg* 2019; 106 (1): 32-45) (PV = vena portae; HA = a. hepatica propria)

Контраиндикациите за реексплорация включват T4-туморите, хематогенна или перитонеална дисеминация, сериозен коморбидитет и отказ от страна на болния.^{11, 32} Карциномите T4 инфилтрират поне два органа или структури (черен дроб, дуоденум, хепатикохоледох, трансверзален колон, пилоро-антрален стомашен сегмент) и/или големите съдове в хепатодуоденалния лигамент (a. hepatica propria, v. portae), поради което тези случаи попадат в рубриката „иКЖМ“ казуистично. С други думи, предоперативната образна диагностика адекватно оценява T4-туморите.¹⁰

Предприемането на реоперация изисква щателен анализ на събитията, настъпили по време на първата процедура, тъй като те мо-

гат да окажат влияние при изграждане на лечебна стратегия.¹⁰ В немско анкетно проучване сред хирурзи, оперирали 592 случая на иКЖМ (330 лапароскопски, 154 конвенционални и 106 конвертирани), са документирани 73 интраоперативни руптури на стената на жлъчния мехур, свързани със значително по-висок риск от ранни локални рецидиви и/или перитонеална карциноза, доказани в 38.4% ($p = 0.047$).³³ Неблагоприятното въздействие на интраоперативното разкъсване и/или билирагия е доказано и от други автори, според които в подобна ситуация по-нататъшни опити за хирургия в голяма степен се обезмислят и пациентите трябва да се насочат за адювантна химиотерапия и рестагирани на по-късен етап.³⁴⁻³⁶

Предиктивни точкови системи за риск при иКЖМ

Идеята за прогностичната стойност на G-, LVI- и PNI-характеристиките е засъгънена при разработване на различни точкови системи. Анализ на U.S. Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium (USEBMC), който включва 10 университетски центровете с голям обем дейност в хепатобилиарната хирургия, включва набор от данни при пациенти с иКЖМ за периода 2000-2015 г.¹⁷ Кохортата се състои от 449 случая, при които има достатъчно точно патохистологично описание и категорична информация за наличие или отсъствие на локален резидуум и/или дисеминиран процес при реоперацията, както и данни за далечна преживяемост. На базата на това е разработен Gallbladder Cancer Predictive Risk Score, разделящ пациентите в три групи – с нисък, умерен и висок риск (Табл.1). При болните от трите групи съществува нарастващ риск от резидуален тумор ($p = 0.01$), както и от дисеминирано заболяване ($p = 0.006$), което е далеч по-прецизно за определяне на лечебната стратегия в сравнение с използване единствено на T-стадия.

Таблица 1. Gallbladder Cancer Predictive Risk Score

Показател	Характеристика	Точки
Т-стагий	Tis/T1a	0
	T1b	1
	T2	2
	T3/4	3
Диференциация	G1	1
	G2	2
	G3	3
LVI (лимфоваскуларна инвазия)	(-)	1
	(+)	2
PNI (перинеурална инвазия)	(-)	1
	(+)	2
Общ сбор – риск	APR*	ДП**
3-4 (нисък риск)	0%	0%
5-7 (умерен риск)	24%	3%
8-10 (висок риск)	61%	32%

*APR - локорегионален резидуум ** ДП - дисеминиран процес

Някои автори (Fuks et al.¹⁴, Butte et al.²⁵) установяват прогностично значение единствено на LVI и PNI, поради което отиват още по-далече в препоръките си, пренебрегвайки изцяло T-стадия като определящ за далечна прогноза. В подкрепа на това твърдение Butte et al. отчитат по-лоша преживяемост при пациенти с T1b-T2 плюс резидуален тумор в сравнение с T2-T3 без такъв.²⁵

Лапароскопска или конвенционална реоперация

Лапароскопията при иКЖП има две основни функции: като стадираща процедура (стадираща лапароскопия, СА) и като основен хирургичен метод. Проучване върху 136 пациенти с иКЖП, реоперирани в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, заключава, че ролята на СА не трябва да се преувеличава, тъй като тя установява дисеминирано заболяване едва в 20% от случаите, като при по-голямата част от тях е имало достатъчно основателни клинични и инструментални данни, подозиращи такова.²⁷ Препоръчително е СА да влиза в диагностично-лечебния план при бисимптомни болни, но с патохистологични рискови фактори за нерезектабилност – T3, G3-4, R(+), LVI (+) и PNI (+).¹⁰⁻¹³

Ролята на лапароскопията като основен хирургичен метод на реоперация все още е дискусабилна, а данните по темата са недостатъчни. Метаанализ върху 20 проучвания с 1217 пациенти сравнява резултати при лапароскопска и конвенционална хирургия при КЖМ, без уточняване на процента на иКЖМ.⁶ В лапароскопската група 5-годишната преживяемост е по-добра срещу отворената процедура (48.4% срещу 38.5%; OR 1.63, 95%CI 1.22-2.19, $p = 0.001$), но и процентът на имплантационни метастази е по-висок (7.1% срещу 4.0%; OR 2.10, 95%CI 1.11-3.96, $p = 0.02$) на фона на липса на разлика по отношение на рецидивите (44.8% срещу 42.2%; OR 0.86, 95%CI 0.64-1.14, $p = 0.29$).

Спорни са възможностите на лапароскопската резекция при КЖМ по отношение на радикалност на лимфна дисекция.¹⁰⁻¹³ Мултицентрово проучване върху 1524 случая (52% лапароскопска интервенция, от които 20% кон-

вертирани в отворена) отчита адекватен обем при екстирпация ≥ 3 лимфни възли.³⁷ Това е сигнификантно по-често при отворена (47%) срещу лапароскопска операция (34%) ($p < 0.001$), както и в центрове с голям обем дейност (aOR 1.74, $p < 0.001$) и/или университетски структури (aOR 1.70, $p = 0.024$). Промотирането от някои автори на лапароскопска интервенция при $\geq T2$ се базира на относително малки серии, поради което утвърждаването ѝ като „златен стандарт“ изисква допълнителни проучвания.³⁸⁻⁴²

Рестадиране и времеви интервал за реоперация при иКЖМ

По-голямата част от лапароскопските холецистектомии с диагностициран иКЖМ се извършват от коремни хирурзи без опит в хепатобилиарната хирургия.^{10, 14, 26} Следователно този контингент болни трябва да бъдат насочени за реоперация към специализирани центрове при условие, че имат показания.^{10, 14, 27} Това е важна, но не основна и единствена причина за времеви интервал между началната и повторната интервенция, който по данни от редица публикации е средно около 2 месеца (в диапазона 1-11 месеца).^{14, 43, 44} Оптималният интервал до втората намеса все още е спорен въпрос, но постепенно становищата на различните автори се доближават.^{10-13, 15, 32, 45} Малко са поддръжниците на възможно най-ранна, почти „спешна“ реоперация.⁴⁶ От една страна, тя не подобрява отдалечените резултати²³, а от друга страна, „липсата на време“ означава липса на стадиращи изследвания, респективно увеличаване на риска да се поставят на операционната маса пациенти с дисеминирано заболяване.^{10, 32, 45} Не на последно място „спешната“ реоперация е в условия на неотзвучали локални инфламаторни промени, което променя анатомията, затруднявайки и интраоперативната преценка, и самата процедура.¹⁰ Мултицентрово проучване отчита най-добри резултати при реоперация 4-8 седмици след първоначалната намеса в сравнение с тези преди и след този интервал.³² До голяма степен е сходен и изводът на друго мащабно проучване върху 791 реоперирани болни с иКЖМ,

където оптималният интервал е определен на 5-8 седмици (HR 0.67; 95%CI 0.57-0.81) при сравнително добри резултати спрямо интервали от 9-12 седмици (HR 0.64; 95%CI 0.52-0.79) и > 12 седмици (HR 0.61; 95%CI 0.47-0.78), но не и ≤ 4 седмици.⁴⁵

Времето между първата и реоперацията позволява рестадиращи процедури.¹⁰⁻¹³ Компютър-томография (КТ) на торакс и абдомен и магнитнорезонансна томография (МРТ) са най-често прилагани методи. Според някои проучвания те са достатъчно информативни, а според други имат по-ограничени възможности при дисеминирано заболяване в сравнение с ПЕТ/КТ, която променя лечебната стратегия при 13-33% от случаите с T2-3.^{10, 47-51} *Goel et al.* препоръчват да не се реоперират пациентите с T1b при негативна ПЕТ/КТ, тъй като рискът от резидуум е $< 1\%$.⁴⁹ Рутинно провеждане на ПЕТ/КТ има и противници.^{10, 11, 48, 50} *Butte et al.* докладват отменяне на планирана реоперация в 38% от пациентите с иКЖМ въз основа на данни от ПЕТ/КТ, но в тяхното проучване точно тези пациенти не са изследвани преди това нито с КТ, нито с МРТ, което не позволява сравняване по отношение на чувствителност, специфичност и предиктивна стойност.⁵⁰ В практиката на Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ПЕТ/КТ не влиза в диагностичния алгоритъм, тъй като променя подхода едва при 13% от случаите на иКЖМ.⁴⁷ В крайна сметка липсва еднозначно становище за ролята на ПЕТ/КТ преди реоперацията за иКЖМ и е препоръчително прилагане на методиката в селектирани случаи, при които има неясна информация от КТ и/или МРТ.¹¹

Обем на интервенцията при реоперации по повод иКЖМ

Обемът на резекцията е пореден дискутабилен въпрос в случаите на иКЖМ.^{10-15, 20, 52} Вземането на решение от хирургичния екип при липса на достатъчно доказателства в полза на един или друг подход е сериозно предизвикателство.^{10-14, 52, 53} Експертната консенсусна среща на АНРВА разглежда въпросите, свързани с КЖМ, включително и с инцидентни форми, но и тук се посочва съществуване на въпроси без

еднозначни и категорични отговори.¹¹ Сходни са консенсусните ръководства на ESMO¹³ и на Korean Association of Hepato-Biliary and Pancreas Surgery¹². Посочените консенсусни ръководства, както и други проучвания, акцентират върху два основни принципа при реоперацията на иКЖМ: (1) постигане на R0 – най-важен прогностичен фактор за далечни резултати; (2) T-стадият е основен критерий при определяне на обема на резекцията.^{10-13, 52, 53} При Tis и T1a семплата холецистектомия е достатъчна по обем интервенция и не се препоръчва ререзекция, тъй като честотата на N+ случаите е < 2%, а резидуална туморна маса се установява единствено при парциална холецистектомия („оставена“ задна стена към мехурното ложе).^{10-13, 53}

Препоръчителен обем на резекция и лимфна дисекция при иКЖМ. Обемът на чернодробната резекция започва от най-малката по обем атипична „краева резекция“ на 2-3 cm в дълбочина от мехурното ложе (wedge resection) като елемент на т.нар. разширена холецистектомия (extended cholecystectomy или операция на Glenn), преминава през анатомичните резекции на IVb/V сегмент и достига до дясна хемихепатектомия (отстраняване на сегменти V, VI, VII и VIII).¹¹ Голямата по обем резекция влошава ранния постоперативен морталитет (18%) и морбидитет (50%) при противоречиви доказателства за сигнификантно подобряване на далечни резултати.^{14, 54-58} Затова препоръката е за най-малка по обем резекция при задължително интраоперативно доказване на R0.¹¹

Статусът N(+) корелира с T-стадия – 12%, 31% и 45% съответно при T1b, T2 и T3.¹⁵ Jensen et al. в SEER-проучване доказват, че адекватната лимфна дисекция в хепатодуоденалния лигамент в допълнение на R0-резекция подобрява преживяемостта при тумори T1b и T2.⁵⁹ Приетата за „стандартна“ лимфна дисекция при КЖМ и в частност при иКЖМ означава отстраняване на възлите от басейни 12c (перистипикусови), 12b (перихоледохални), 12h (хилусни), 12a (около a. hepatica propria), 12p (перипортални), 13a (постеро-краниални дуодено-панкреатични) и 8 (a. hepatica communis).^{44, 60} Болшинството проучвания докладват екстирпация на 2-3 лимфни възли, но препоръчителният брой е 6.⁶¹ Лимфната N2-

дисекция (в басейните на tr. coeliacus и параортално) има диагностично и прогностично значение, но не подобрява резултатите в сравнение с N1-дисекция (хепатодуоденален лигамент).⁵⁷

Резекцията на екстрахепатални жлъчни канали при иКЖМ е друг спорен момент.^{10, 62} Индикациите за резекция са две: директна туморна инфилтрация и риск от остри/хронични исхемични увреди вследствие на щателна лимфна дисекция в хепатодуоденалния лигамент. Директната ракова инфилтрация или пенетрацията от метастатични лимфни възли се среща съответно в 54.2% и 67.7%.⁶³ Каналикуларното туморно ангажиране позволява < 30% R0-резектабилност срещу 75% в противния случай.⁶⁴ Опитът за щателна лимфна дисекция в басейни 12b и 12a увеличава риска от исхемична увреда на хепатико-холедоха.^{64, 65} Shimizu et al. препоръчват резекцията му с цел избягване на риск от исхемична некроза и билирагия, улесняване на лимфната дисекция в лигамента и увеличаване на броя екстирпирани лимфни възли, респективно подобряване на далечната преживяемост.⁶⁴ Подобни категорични ползи не са установени при други проучвания и днес повечето школи не препоръчват рутинно извършване на резекция на екстрахепатални жлъчни канали, тъй като този подход влошава ранните и не подобрява отдалечените резултати, нито увеличава броя на екстирпирани лимфни възли.^{15, 31, 54, 66, 67} Индикация за резекция на хепатико-холедоха и реконструкция с билиодигестивна анастомоза (най-често бихепатико-йеюнална анастомоза) е карциномната инфилтрация на d. cysticus.¹¹⁻¹³

При T3-туморите с инфилтрация на съседните органи (colon transversum, pars superior duodeni, пилороантралната област) мултивисцералната резекция (съответно сегментна колектомия, дуоденална слив-резекция или дистална гастректомия) цели R0.⁶⁸ Такъв обем интервенция е оправдан при добър пърформанс статус на пациента.⁶⁸ Дуодено-хемипанкреатектомия при иКЖМ се предприема по изключение.⁶⁹ Порт-сайт ексцизия на предна коремна стена днес е отречена по редица причини: не допринася за далечна преживяемост; порт-сайт метастазата по-често е резултат на генерализирана перитонеална карциноза, а не на

директна туморна контаминация; свързана е с риск от евентрация (до 15%).^{14, 70} Процедурата е неоправдана и поради намалена честота на порт-сайт метастази до 10.3% (7.9-12.7%) след 2000 г. в сравнение с 18.6% (15.3-21.9%) през 90-те години на миналия век ($p < 0.001$), което се обяснява с подобрена хирургична техника.⁷¹ В ръководството на ESMO порт-сайт ексцизия се препоръчва единствено при интраперитонеална руптура на мехура, при това на мястото на порта, през който е екстрахиран спесименът.¹²

Диференциран хирургичен подход според Т-стадий на иКЖМ. Стадий Т1b на иКЖМ е показан за разширяване на холецистектомията с атипична чернодробна резекция (wedge resection), допълнена с лимфна дисекция в хепатодуоденалния лигамент, тъй като в 10% от случаите е налице pN+.^{10-13, 53} Съществуват сигнификантни разлики в преживяемостта при стадии Т1a и Т1b. Въпреки това, в литературата има проучвания, които поставят под съмнение ползата от разширена холецистектомия и от регионална лимфна дисекция при Т1b⁷², както и такива, които аргументират необходимостта именно от екстензивна холецистектомия с честота на рецидиви около и над 60% след семпла холецистектомия.⁷³ Системен литературен обзор разглежда 29 проучвания с общо 1266 пациенти.⁵³; от тях 706 (55.8%) са Т1a и 560 (44.2%) са с Т1b. Семпла холецистектомия е извършена при 590 (83.6%) от Т1a-случаите и при 375 (67.0%) от Т1b-случаите ($p < 0.01$) с N+ съответно в 1.8% и 10.9% ($p < 0.01$). Карцином-свързана смъртност е регистрирана при 1.1% с Т1a и при 9.3% с Т1b карцином ($p < 0.01$). Въпреки статистически достоверните разлики, авторите заключават, че липсват достатъчно убедителни данни за полза от по-екстензивна хирургия при Т1b-карциноми. Според скоринговата система на USEVMC такава е индицирана при слаба диференциация (G3), LVI (+) и PNI (+), респективно при попадане на пациента в групите с умерен или висок риск.

При стадии Т2 и Т3 на иКЖМ се препоръчва чернодробна резекция (IVb-V сегмент и по изключение ясна хемихепатектомия) с разширена лимфна дисекция, включваща всички възли към porta hepatis и в хепатодуоденалния лига-

мент.¹⁰ Разделянето на Т2-категорията на рТ2a и рТ2b (респективно към интраперитонеалната част от мехурната стена и към мехурното чернодробно ложе) поражда нови дебати, тъй като докладваните резултати се базират на относително малки серии при липса на контролирани рандомизирани проучвания и метаанализи.^{65, 74} Мултицентрово южнокорейско проучване върху 252 пациенти установява по-лоши резултати за рецидиви при рТ2b срещу рТ2a, дори и при разширени чернодробни резекции (23% срещу 3%; $p = 0.003$) и далечни лимфни метастази (16% срещу 3%; $p = 0.019$). Авторите обясняват това с туморната биология на КЖМ, а не с локалните характеристики и обема на реинтервенцията.⁷⁴ Въпреки по-лошите ранни резултати ясната хемихепатектомия се препоръчва при рТ3 с инфилтрация на capsula Glissoni.⁷⁵⁻⁷⁷

Отдалечени резултати при иКЖМ

Далечната преживяемост след реоперации при иКЖМ варира в много широки граници (10-100%) и зависи от редица фактори с доказано прогностично значение – възраст, TNM-стадий, перфорация на мехурна стена по време на първоначална холецистектомия и неадекватен обем на ререзекция.^{32, 78}

Ролята на ререзекцията при иКЖМ е безспорна.¹⁰⁻¹³ По данни на French Association of Surgery – Gallbladder Cancer (AFC-GBC) 5-годишната преживяемост при реоперирани в Т1b-Т3 стадии е 41% срещу 15% без повторна хирургична намеса.¹⁴ *Shah et al.* анализират данни от National Cancer Database по отношение на иКЖМ в стадий рТ1b-рТ3 и установяват, че ререзекцията сигнификантно подобрява далечната преживяемост (HR 0.87; 95%CI 0.77-0.98; $p = 0.0203$).⁴⁵ *Van Dooren et al.* в мултицентрово проучване отчитат средна преживяемост от 33 месеца (95%CI 24-42) при реоперирани срещу 17 месеца (95%CI 3-31) в случаите без такава ($p = 0.019$).²⁶ Отдалечените резултати демонстрират категорична зависимост от Т-стадия¹⁰, но проучвания на *Pawlik et al.*¹⁵ и *Butte et al.*²⁵ подчертават по-голяма значимост за далечна преживяемост на остатъчния тумор след пър-

воначална интервенция в сравнение с Т-стадия. Между 15% и 50% от пациентите са с дисеминирано заболяване (M+ и/или P+) към момента на ререзекцията, което влошава прогнозата.^{11, 15} Ниската туморна диференциация (G3, G4), LVI и PNI са също важни предиктори за лоша далечна преживяемост.⁷⁹⁻⁸²

Заклучение

Макар и рядко срещана находка, иКЖМ не трябва да се подценява, тъй като представлява повече от 50% от всички новодиагностицирани случаи. В този аспект иКЖМ изисква аргументиран диагностично-лечебен подход, но „универсален“ и общоприет алгоритъм с отговори на всички въпроси все още не съществува. Редица данни от литературата са противоречиви, пораждат дискусии и много въпроси остават нерешени в очакване на бъдещи отговори.

В крайна сметка реоперацията при иКЖМ подобрява далечната преживяемост при спазване от клиницистите на няколко основни правила: (1) при всички случаи с T1b, T2 и T3 трябва да се обсъжда реоперация, освен ако такава не е контраиндицирана поради авансиране на заболяването или лош пърформанс статус на пациента; (2) G3-4, LVI и PNI са фактори, с които хирургът трябва да се съобразява при вземане на решение за реинтервенция; позитивизирането им при pT1b оправдава по-екстензивна хирургия, докато при pT3 поставя на фокус обсъждане на неoadjuвантна химиотерапия; (3) руптура на мехура или билирагия по време на първа интервенция увеличава риска за дисеминация, следователно изградените в практиката тъканен и инструментален рефлекс на хирурга са от съществено значение за добри резултати; (4) препоръчван тайминг за реоперация е в интервала 4-8 седмици и трябва да се използва за провеждане на стадиращи изследвания – основно КТ и МРТ; ПЕТ/КТ се препоръчва главно като допълваща методика при липса на категорична информация от първите две; (5) стадираща лапароскопия влиза в съображение особено при T3-тумори и/или патохистологични данни с неблагоприятно прогностично значение – G3-4, R (+), LVI (+) и PNI (+); (6) рутинна порт-сайт ексцизия не се

препоръчва; (6) реоперацията включва чернодробна резекция в различен обем с N1-лимфна дисекция в хепатодуоденалния лигамент; препоръчителен брой екстирпирани лимфни възли е 6; разширената (N2) дисекция не се препоръчва рутинно, тъй като не подобрява отдалечените резултати; (7) цел на ререзекцията е постигане на R0, като обемът (разширена с wedge resection холецистектомия, анатомична резекция на IVb-V сегмент или дясна хемихепатектомия) се определя основно от Т-стадия и локализацията на резидуума.

Литература

1. Lundgren L, Muszynska C, Ros A, et al. Are incidental gallbladder cancers missed with a selective approach of gallbladder histology at cholecystectomy? *World J Surg* 2018; 42: 1092-1099.
2. Koppatz H, Nordin A, Scheinin T, Sallinen V. The risk of incidental gallbladder cancer is negligible in macroscopically normal cholecystectomy specimens. *HPB (Oxford)* 2018; 20: 456-461.
3. Dorobisz T, Dorobisz K, Chabowski M, et al. Incidental gallbladder cancer after cholecystectomy: 1990 to 2014. *Oncol Targets Ther* 2016; 9: 4913-4916.
4. Emmett CD, Barrett P, Gilliam AD, Mitchell AI. Routine versus selective histological examination after cholecystectomy to exclude incidental gallbladder carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl* 2015; 97: 526-529.
5. Ethun CG, Le N, Lopez-Aguilar AG, et al. Pathologic and prognostic implications of incidental versus nonincidental gallbladder cancer: A 10-institution study from the United States extrahepatic biliary malignancy consortium. *Am Surg* 2017; 83: 679-686.
6. Zhao X, Li XY, Ji W. Laparoscopic versus open treatment of gallbladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Minim Access Surg* 2018; 14: 185-191.
7. Are C, Ahmad H, Ravipati A, et al. Global epidemiological trends and variations in the burden of gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2017; 115: 580-590.
8. Choi KS, Choi SB, Park P, et al. Clinical characteristics of incidental or unsuspected gallbladder cancers diagnosed during or after cholecystectomy: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1315-1323.

КОГА Е НЕОБХОДИМА РЕЕКСПЛАРАЦИЈА...

9. Sujata JSR, Sabina K, Mj H, Jairajpuri ZS. Incidental gall bladder carcinoma in laparoscopic cholecystectomy: A report of 6 cases and a review of the literature. *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 85-88.
10. Søreide K, Guest RV, Harrison EM, et al. Systematic review of management of incidental gallbladder cancer after cholecystectomy. *Br J Surg* 2019; 106 (1): 32-45. doi: 10.1002/bjs.11035. PMID: 30582640.
11. Aloia TA, Járufe N, Javle M, et al. Gallbladder cancer: Expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2015; 17 (8): 681-690. doi: 10.1111/hpb.12444. PMID: 26172135; PMCID: PMC4527853.
12. Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v28-v37.
13. Lee SE, Kim KS, Kim WB, et al. Korean Association of Hepato-Biliary and Pancreas Surgery. Practical guidelines for the surgical treatment of gallbladder cancer. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1333-1340.
14. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011; 35 (8): 1887-1897.
15. Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, et al. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: Implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* 2007; 11 (11): 1478-1486.
16. Goetze TO, Paolucci V. Adequate extent in radical re-resection of incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German Registry. *Surg Endosc* 2010; 24 (9): 2156-2164.
17. Ethun CG, Postlewait LM, Le N, et al. A novel pathology-based preoperative risk score to predict locoregional residual and distant disease and survival for incidental gallbladder cancer: A 10-institution study from the U.S. Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (5): 1343-1350. doi: 10.1245/s10434-016-5637-x. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27812827.
18. Abramson MA, Pandharipande P, Ruan D, et al. Radical resection for T1b gallbladder cancer: a decision analysis. *HPB* 2009; 11: 656-663.
19. Hari DM, Howard JH, Leung AM, et al. A 21-year analysis of stage I gallbladder carcinoma: Is cholecystectomy alone adequate? *HPB* 2013; 15: 40-48.
20. Toyonaga T, Chijiwa K, Nakano K, et al. Completion radical surgery after cholecystectomy for accidentally undiagnosed gallbladder carcinoma. *World J Surg* 2003; 27: 266-271.
21. Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: Comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg* 2000; 232: 557-569.
22. Yip VS, Gomez D, Brown S, et al. Management of incidental and suspicious gallbladder cancer: Focus on early referral to a tertiary centre. *HPB (Oxford)* 2014; 16: 641-647.
23. Tsirlis T, Ausania F, White SA, et al. Implications of the index cholecystectomy and timing of referral for radical resection of advanced incidental gallbladder cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2015; 97: 131-136.
24. Watson H, Dasari B, Wyatt J, et al. Does a second resection provide a survival benefit in patients diagnosed with incidental T1b/T2 gallbladder cancer following cholecystectomy? *HPB (Oxford)* 2017; 19: 104-107.
25. Butte JM, Kingham TP, Gonen M, et al. Residual disease predicts outcomes after definitive resection for incidental gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2014; 219 (3): 416-429.
26. van Dooren M, de Savornin Lohman EAJ, van der Post RS, et al. Referral rate of patients with incidental gallbladder cancer and survival: outcomes of a multicentre retrospective study. *BJS Open* 2024; 8 (2): zrae013. doi: 10.1093/bjsopen/zrae013. Erratum in: *BJS Open*. 2024 May 8;8(3): PMID: 38513278; PMCID: PMC10957162.
27. Butte JM, Gonen M, Allen PJ, et al. The role of laparoscopic staging in patients with incidental gallbladder cancer. *HPB (Oxford)* 2011; 13 (7): 463-472. doi: 10.1111/j.1477-2574.2011.00325.x. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21689230; PMCID: PMC3133713.
28. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, et al. Early carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg* 1992; 158 (10): 545-548.
29. Ouchi K, Suzuki M, Tominaga T, et al. Survival after surgery for cancer of the gallbladder. *Br J Surg* 1994; 81 (11): 1655-1657.
30. Hari DM, Howard JH, Leung AM, et al. A 21-year analysis of stage I gallbladder carcinoma: Is cholecystectomy alone adequate? *HPB (Oxford)* 2013; 15 (1): 40-48.
31. Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, et al. Gallbladder cancer: The role of laparoscopy and radical resection. *Ann Surg* 2007; 245 (6): 893-901.
32. Ethun CG, Postlewait LM, Le N, et al. Association of optimal time interval to re-resection for incidental

- gallbladder cancer with overall survival: A multi-institution analysis from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *JAMA Surg* 2017; 152 (2): 143-149. doi: 10.1001/jamasurg.2016.3642. Erratum in: *JAMA Surg*. 2017 Feb 1;152(2):211. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4815. PMID: 27784058; PMCID: PMC5800764.
33. Goetze TO, Paolucci V. Use of retrieval bags in incidental gallbladder cancer cases. *World J Surg* 2009; 33: 2161-2165.
 34. Goussous N, Maqsood H, Patel K, et al. Clues to predict incidental gallbladder cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 149-154.
 35. Tian YH, Ji X, Liu B, et al. Surgical treatment of incidental gallbladder cancer discovered during or following laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2015; 39: 746-752.
 36. Isambert M, Leux C, Métairie S, Paineau J. Incidentally-discovered gallbladder cancer: When, why and which reoperation? *J Visc Surg* 2011; 148: e77-e84.
 37. Ong CT, Leung K, Nussbaum DP, et al. Open versus laparoscopic portal lymphadenectomy in gallbladder cancer: Is there a difference in lymph node yield? *HPB (Oxford)* 2018; 20: 505-513.
 38. Nag HH, Raj P, Sisodia K. The technique of laparoscopic hepatic bisegmentectomy with regional lymphadenectomy for gallbladder cancer. *J Minim Access Surg* 2018; 14: 124-129.
 39. Piccolo G, Piozzi GN. Laparoscopic radical cholecystectomy for primary or incidental early gallbladder cancer: The new rules governing the treatment of gallbladder cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 8570502.
 40. Itano O, Oshima G, Minagawa T, et al. Novel strategy for laparoscopic treatment of pT2 gallbladder carcinoma. *Surg Endosc* 2015; 29: 3600-3607.
 41. Agarwal AK, Javed A, Kalayarasan R, Sakhuja P. Minimally invasive versus the conventional open surgical approach of a radical cholecystectomy for gallbladder cancer: A retrospective comparative study. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 536-541.
 42. Zimmitti G, Manzoni A, Guerini F, et al. Current role of minimally invasive radical cholecystectomy for gallbladder cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 7684915.
 43. Shukla PJ, Barreto G, Kakade A, Shrikhande SV. Revision surgery for incidental gallbladder cancer: Factors influencing operability and further evidence for T1b tumours. *HPB (Oxford)* 2008; 10: 43-47.
 44. Barreto SG, Pawar S, Shah S, et al. Patterns of failure and determinants of outcomes following radical re-resection for incidental gallbladder cancer. *World J Surg* 2014; 38: 484-489.
 45. Shah S, Sweeney R, Wegner RE. Survival benefit with re-resection and optimal time to re-resection in gallbladder cancer: a National Cancer Database Study. *J Gastrointest Cancer* 2023; 54 (4): 1331-1337. doi: 10.1007/s12029-023-00934-3. Epub 2023 May 25. PMID: 37231186.
 46. Goetze TO, Paolucci V. Immediate re-resection of T1 incidental gallbladder carcinomas: a survival analysis of the German Registry. *Surg Endosc* 2008; 22: 2462-2465.
 47. Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 57-65.
 48. Shukla PJ, Barreto SG, Arya S, et al. Does PET-CT scan have a role prior to radical re-resection for incidental gallbladder cancer? *HPB* 2008; 10: 439-445.
 49. Goel M, Tamhankar A, Rangarajan V, et al. Role of PET CT scan in redefining treatment of incidental gallbladder carcinoma. *J Surg Oncol* 2016; 113: 652-658.
 50. Butte JM, Redondo F, Waugh E, et al. The role of PET-CT in patients with incidental gallbladder cancer. *HPB (Oxford)* 2009; 11: 585-591.
 51. Ramos-Font C, Gómez-Rio M, Rodríguez-Fernández A, et al. Ability of FDG-PET/CT in the detection of gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2014; 109: 218-224.
 52. Sternby Eilard M, Lundgren L, Cahlin C, et al. Surgical treatment for gallbladder cancer – A systematic literature review. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 505-514.
 53. Lee SE, Jang JY, Lim CS, et al. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 174-180.
 54. D'Angelica M, Dalal KM, DeMatteo RP, et al. Analysis of the extent of resection for adenocarcinoma of the gallbladder. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 806-816.
 55. Butte JM, Waugh E, Meneses M, et al. Incidental gallbladder cancer: analysis of surgical findings and survival. *J Surg Oncol* 2010; 102: 620-625.
 56. Downing SR, Cadogan KA, Ortega G, et al. Early-stage gallbladder cancer in the surveillance, epidemiology, and end results database: Effect of extended surgical resection. *Arch Surg* 2011; 146: 734-738.

57. Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, et al. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 418-422.
58. Horiguchi A, Miyakawa S, Ishihara S, et al. Gallbladder bed resection or hepatectomy of segments 4a and 5 for pT2 gallbladder carcinoma: Analysis of Japanese registration cases by the study group for biliary surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 518-524.
59. Jensen EH, Abraham A, Jarosek S, et al. Lymph node evaluation is associated with improved survival after surgery for early stage gallbladder cancer. *Surgery* 2009; 146: 706-711.
60. Negi SS, Singh A, Chaudhary A. Lymph nodal involvement as prognostic factor in gallbladder cancer: Location, count or ratio? *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1017-1025.
61. Ito H, Ito K, D'Angelica M, et al. Accurate staging for gallbladder cancer: Implications for surgical therapy and pathological assessment. *Ann Surg* 2011; 254: 320-325.
62. Goldin RD, Roa JC. Gallbladder cancer: A morphological and molecular update. *Histopathology* 2009; 55: 218-229.
63. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, et al. Hepatoduodenal ligament invasion by gallbladder carcinoma: Histologic patterns and surgical recommendation. *World J Surg* 2003; 27: 260-265.
64. Shimizu Y, Ohtsuka M, Ito H, et al. Should the extrahepatic bile duct be resected for locally advanced gallbladder cancer? *Surgery* 2004; 136: 1012-1017.
65. Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study. *Ann Surg* 2015; 261: 733-739.
66. Meng H, Wang X, Fong Y, et al. Outcomes of radical surgery for gallbladder cancer patients with lymphatic metastases. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 992-998.
67. Shirai Y, Sakata J, Wakai T, et al. Assessment of lymph node status in gallbladder cancer: location, number, or ratio of positive nodes. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 87.
68. Shukla HS, Sirohi B, Behari A, et al. Indian Council of Medical Research consensus document for the management of gall bladder cancer. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2015; 36: 79-84.
69. Agarwal AK, Mandal S, Singh S, et al. Gallbladder cancer with duodenal infiltration: Is it still resectable? *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1722-1727.
70. Maker AV, Butte JM, Oxenberg J, et al. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 409-417.
71. Berger-Richardson D, Chesney TR, Englesakis M, et al. Trends in port-site metastasis after laparoscopic resection of incidental gallbladder cancer: a systematic review. *Surgery* 2017; 161: 618-627.
72. Lee SE, Jang JY, Kim SW, et al. Korean Pancreas Surgery Club. Surgical strategy for T1 gallbladder cancer: A nationwide multicenter survey in South Korea. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 3654-3660.
73. Waghlikar GD, Behari A, Krishnani N, et al. Early gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 137-141.
74. Lee H, Choi DW, Park JY, et al. Surgical strategy for T2 gallbladder cancer according to tumor location. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 2779-2786.
75. Frierson HF, Jr. The gross anatomy and histology of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, Vaterian system, and minor papilla. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 146-162.
76. Patel S, Roa JC, Tapia O, et al. Hyalinizing cholecystitis and associated carcinomas: clinicopathologic analysis of a distinctive variant of cholecystitis with porcelain-like features and accompanying diagnostically challenging carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1104-1113.
77. de Aretxabala X, Roa I, Hepp J, et al. Early gallbladder cancer: is further treatment necessary? *J Surg Oncol* 2009; 100: 589-593.
78. Isambert M, Leux C, Métairie S, Paineau J. Incidentally-discovered gallbladder cancer: When, why and which reoperation? *J Visc Surg* 2011; 148 (2): e77-84. doi: 10.1016/j.jvisc Surg.2011.02.005. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21478068.
79. Fisher SB, Patel SH, Kooby DA, et al. Lymphovascular and perineural invasion as selection criteria for adjuvant therapy in intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institution analysis. *HPB (Oxford)* 2012; 14 (8): 514-522.
80. Patel SH, Kooby DA, Staley CA, 3rd, et al. The prognostic importance of lymphovascular invasion in cholangiocarcinoma above the cystic duct: a new selection criterion for adjuvant therapy? *HPB (Oxford)* 2011; 13 (9): 605-611.
81. Asare EA, Compton CC, Hanna NN, et al. The impact of stage, grade, and mucinous histology on the efficacy of systemic chemotherapy in adenocarcinomas of the appendix: Analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2016; 122 (2): 213-221. doi: 10.1002/cncr.29744.
82. Royston D, Jackson DG. Mechanisms of lymphatic metastasis in human colorectal adenocarcinoma. *J Pathol* 2009; 217 (5): 608-619.

////////////////////////////////////
**ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ – КАК ДА
СЕЛЕКТИРАМЕ ПАЦИЕНТИ С ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ**
////////////////////////////////////

проф. д-р Ивелин Такоров, гм¹
д-р Димитрия Вълчева¹
проф. д-р Никола Владов, гмн²

¹Първа клиника по коремна хирургия, Военномедицинска академия – София

²Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология,
Военномедицинска академия – София

ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ – КАК ДА СЕЛЕКТИРАМЕ ПАЦИЕНТИ С ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

проф. д-р Ивелин Такоров, дм¹

д-р Димитрия Вълчева¹

проф. д-р Никола Владов, дмн²

¹Първа клиника по коремна хирургия, Военномедицинска академия – София

²Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология, Военномедицинска академия – София

ОБЗОР

Холангиокарциномът (ХК) е рядко срещана неоплазма с много висок морталитет. В повечето случаи диагнозата се поставя във вече авансирал стадий на заболяването. Чернодробната резекция остава най-добрата терапевтична опция. Извършването на чернодробна трансплантация (ЧТ) при нерезектабилна болест все още подлежи на дебат поради висок риск от възникване на рецидив и ограничения брой донори.

След публикуването на Mayo-протокола, включващ стриктна селекция на пациенти и неоадювантна терапия, резултатите при случаи с нерезектабилен перихилусен ХК (пХК) значително се подобряват. Вследствие на това в САЩ и някои европейски страни се добавят допълнителни точки към MELD-скора за включване в листите на чакащите. Поради факта, че пациентите, отговарящи на включващите критерии за ЧТ, се срещат рядко, както и наличието основно на ретроспективни проучвания, анализирането на постоперативни резултати и преживяемост се случва трудно и възникват дискусии и противоречия относно прегонеративната верификация на тумора и риска от по-висок процент постоперативни усложнения. На този етап трудно може да се осъществи сравнение между ЧТ и резекция, поради факта, че се сравняват различно селектирани пациенти, с различна туморна биология. Необходими са проспективни рандомизирани проучвания с цел сравнима селекция на пациентите от двете групи.

Извършване на ЧТ при пациенти с интрахепатален ХК (иХК) все още остава контраиндицирана. Въпреки първоначалните лоши резултати, след въвеждане на стриктна селекция на пациенти резултатите значително се подобряват. Според последни проучвания важни за селекцията на пациентите са както туморният диаметър, така и туморната биология и отговорът след проведена неоадювантна терапия. Необходими са следващи проучвания върху по-голям брой пациенти с цел доказване на ползата от ЧТ при иХК. Дотогава извършването ѝ може да се осъществява само при строго селектирани пациенти в хода на регистрирани клинични проучвания.

Увод

Холангиокарциномът (ХК) е неоплазма с много висок морталитет. Той е вторият по честота първичен чернодробен тумор (около 15% от всички първични чернодробни неоплазми). Честотата на възникване на ХК нараства в световен мащаб през последните години.^{1,2} Този вид тумори са хетерогенни и най-лесно и удобно биват класифицирани спрямо първичната си анатомична локализация като интрахепатални (иХК), включващи лезии над бифуркацията на главните билиарни канали, перихилусни (пХК) – лезии над *d. cysticus* и областта на бифуркацията и дистални (дХК) – лезии, произлизащи от апудата на *Vater* до *d. cysticus*.¹ В повечето случаи диагнозата се поставя във вече авансирал стадий на заболяването, което влошава възможността от ефективно лечение.

Хирургичната резекция остава най-добрата терапевтична опция при пациентите с ХК.^{3,4} За съжаление, радикална резекция е постижима само в около 15-35% от случаите, но дори при постигане на R0-резекция рискът от възникване на рецидив надвишава 60%.^{5,6}

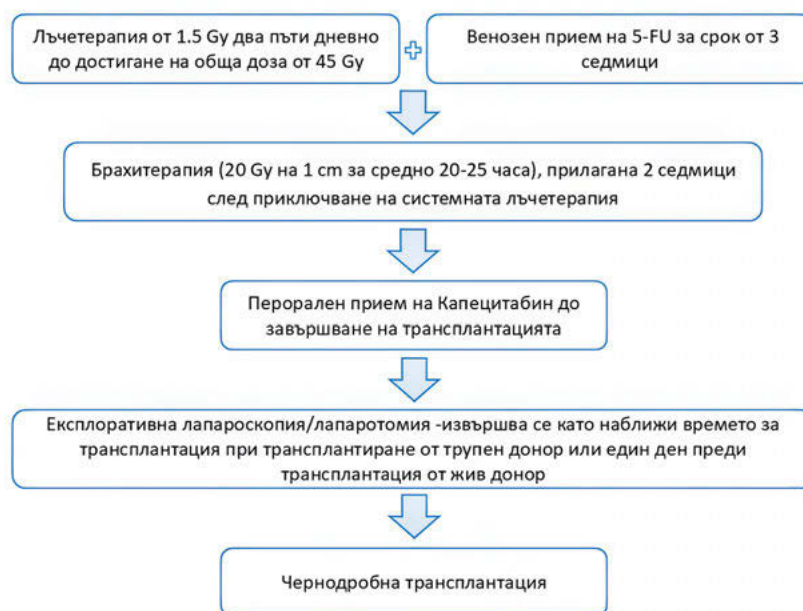
Друг вид радикална лечебна опция е чернодробната трансплантация (ЧТ), но използването ѝ конкретно при този вид тумори остава спорно вследствие на високия риск от възникване на рецидив и ограничения брой налични донори.³ Първоначалният опит с приложение на ЧТ при ХК е бил разочароващ. През 1988 г. съвместен екип от Кембридж и Лондон публикува резултати от проведени ЧТ при 93 пациенти с различни първични и вторични чернодробни малигнени заболявания за периода от 1968-1987 г., като 26 от тях са с ХК (13 с пХК и 13 с иХК) и установява 5-годишна преживяемост от 10%.⁷ През 1997 г. *Pichlmaier et al.* описват серия от 24 пациенти с иХК и 29 с пХК, при които е осъществена ЧТ. При пациентите с интрахепатална локализация едно-, 3- и 5-годишната преживяемост са съответно 19.4%, 4.9% и 0%, като средната преживяемост е само 5.5 месеца. При пациентите с пХК едно-, 3-, 5- и 10-годишната преживяемост са съответно 63.6%, 23.0%, 18.4% и 12.3%, при средна преживяемост от 16.9 месеца.⁸ Тези лоши първоначални резултата

ти се обясняват основно с липсата на критерии за селекция на пациентите и стандартизирани протоколи за пред- и постоперативно лечение, поради което ХК е считан за контраиндикация за извършване на ЧТ.

Чернодробна трансплантация при пХК

През 1980-1990 г. учени наблюдават подобряване в общата преживяемост (ОП) при пациенти с нерезектабилен пХК, третирани с лъчехимиолечение (ЛХЛ). Двезгодишната преживяемост при пациенти след проведени лъчелечение, брахитерапия и *5-fluorouracil* (5-FU) е 30% срещу 17% при пациенти след брахитерапия и 5-FU ($p = 0.01$).⁹ Също така по-високата доза при външно облъчване (≥ 55 Gy) е свързана с още по-добри резултати – 48% 2-годишна преживяемост.⁹ Използвайки тези данни, екип от Небраска, САЩ, предлага включване на неоадювантно ЛХЛ и въвеждане на критерии за селекция на пациентите с пХК при извършване на ЧТ.¹⁰ Учените от Клиничния център Мауо, САЩ, адаптират идеята и създават протокол, който комбинира ползите от лъчелечението, химиосенсибилизацията, ЧТ и подходящия подбор на пациенти с нерезектабилен пХК. През 2004 г. те публикуват данни за 82% 5-годишна преживяемост при 28 пациенти.¹⁰ Протоколът включва стриктна селекция на пациентите с ранен стадий на фона на подлежащ първичен склерозиращ холангит или първично нерезектабилен пХК. Критериите за нерезектабилност включват: билатерално ангажиране на сегментен клон на *d. hepdticus*, ангажиране на порталната вена, унilaterално ангажиране на сегментен клон на *d. hepdticus* и контралатерална съдова инвазия. Съдовото ангажиране в порталния хилус не е контраиндикация за извършване на ЧТ. Размерът на тумора не трябва да надвишава 3 cm и не трябва да има данни за интра- или екстрахепатални метастази на изследване с компютър-томография (КТ) или магнитнорезонансна томография (МРТ). Протоколът изключва пациенти, на които е извършена перкутанна биопсия поради риск за перитонеално дисеминиране на процеса. Терапевтичната схема се състои от лъчелече-

ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ – КАК ДА СЕЛЕКТИРАМЕ ПАЦИЕНТИ...



Фигура 1. Протокол на Mayo Clinic за извършване на ЧТ при nХК^{10, 12}

ние от 1.5 Gy два пъти дневно до достигане на обща доза от 45 Gy, интралуменна брахитерапия с иридий (¹⁹²Ir) две седмици след приключване на системното лъчелечение (20 Gy в радиус от 1 cm за около 20-25 часа чрез ендоскопски поставен билиарен катетър). Химиотерапия с 5-FU се прилага интравенозно по време на лъчелечението, след което следва перорален прием на capecitabine до извършване на ЧТ. Всички паци-

енти преминават през т.нар. „стагираща“ операция (лапаротомия или лапароскопия), която включва експлорация и проверка за ангажиране на първи сегмент с цел определяне на стратегията дали да бъде запазена, или не *v. cava inf.* при трансплантация. Поне един лимфен възел около *a. hepatica propria* и втори около *d. hepaticus com.* се взимат за стагиране и изключване на лимфно ангажиране (Фиг. 1, Табл. 1).¹¹

Таблица 1. Включващи и изключващи критерии при прилагане на Mayo-протокол

Включващи критерии	Доказан процес чрез ЕРХПГ и биопсия СА19-9 > 100 mg/ml и/или наличие на малигнена стеноза на ЕРХПГ Билиарна плоидия, доказана чрез FISH технология, с наличие на малигнена стеноза при ЕРХПГ Нерезектабилен тумор, произхождащ от <i>d. hepaticus com.</i> Резектабилен ХК на фона на първичен склерозиращ холангит Туморен диаметър < 3 cm Липса на интра- или екстрахепатални метастази
Изключващи критерии	Интрахепатален холангиокарцином Неконтролируема инфекция Предходно лъчелечение или химиотерапия Предходна резекция на жлъчни пътища Интрахепатални метастази Доказателство за екстрахепатално разпространение Анамнеза за наличие на друг вид малигнено заболяване през последните 5 години Трансперитонеална биопсия (включително перкутанна и транслуменна чрез EUS)

ЕРХПГ – ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография, EUS – ендоскопска ехография, ХК – холангиокарцином

Благодарение на добрите резултати от прилагане на Мауо-протокола UNOS в САЩ добавят допълнителни точки към MELD-скора при включване на пациентите в листите на чакащите.¹³ Допълнителните точки се добавят при нерезектабилно заболяване вследствие на локално авансирал тумор (интензивна съдова и/или билиарна инвазия), непозволяващ радикална резекция, или при лош функционален чернодробен резерв от подлежащо чернодробно заболяване. Туморът трябва да е под 3 cm в диаметър при отсъствие на лимфогенна дисеминация, а неоадювантното ЛХЛ трябва да бъде проведено в център с одобрен протокол за извършването му.¹³ Според критериите на Евротрансплант¹⁴ само в Австрия, Словения и Хърватия пациентите получават допълнителни точки към MELD-скора за включване в листата на чакащите.

Мултицентрично проучване от 12 центъра, проведено през 2012 г. в САЩ, публикува кохорта от 287 пациенти, третираны съобразно Мауо-протокола. От включените пациенти 63% са с подлежащ първичен склерозиращ холангит (ПСХ), при 25% туморът е > 3 cm, а при 30% липсва патологично доказана диагноза. Преди трансплантацията 71 пациенти (25%) отпадат, най-често по време на стадиращата операция (n = 40) или вследствие на установена туморна прогресия непосредствено преди трансплантацията (n = 23).¹⁵ Средното време за отпадане от листите на чакащите е 4.6 месеца, като се повишава с 11% на всеки три месеца. Нарастването на туморния диаметър, повишаването на стойностите на СА19-9 и повишаването на стойността на серумния билирубин са фактори, свързани с повишен риск от отпадане от листите. При 75% от включените пациенти в проучването (n = 214) е проведена ЧТ. Липса на резидуален тумор в експлантирания черен гроб се наблюдава при 48% (n = 102). Интересен е фактът, че при 63% (n = 55) от пациентите без предварително извършена патологична верификация се наблюдава или резидуален тумор в експлантирания черен гроб, или по-късен рецидив. Средното проследяване от момента на включване в листите е 2.5 години (0.1-17.8 години). При пациенти, които са трансплантирани извън критериите на UNOS/OPTN за добавяне на го-

пълнителни точки към MELD-скора, се наблюдава двукратно повишен риск от възникване на рецидив. Публикуваната 2-, 5- и 10- годишна преживяемост без болест (ПББ) е съответно 78%, 65% и 59%. В своята дискусия авторите изтъкват, че използвайки този протокол, селекцията на пациентите включва не само ранен стадий на заболяването (тумор < 3 cm, без данни за лимфогенно дисеминиране), но и благоприятна туморна биология. Постигнатите добри резултати трябва да бъдат тълкувани само в контекста на стриктната селекция на пациентите.¹⁵

През 2016 г. *Mantel et al.* публикуват мултицентрично проучване, проведено в Европа и обхващащо 21 центъра, което включва 159 пациенти, селектирани според Мауо-критериите, но без проведена неоадювантна терапия. Петгодишната ОП е 59%.¹⁶

Поради факта, че пациенти, отговарящи на включващите критерии за ЧТ, се срещат рядко, както и поради наличие главно на ретроспективни проучвания анализиранието на постоперативни резултати и преживяемост се случва трудно и възникват дискусии и противоречия относно публикуваните методи на лечение.¹⁷

Трудности при хистологична верификация на пХК

Една от често дискутираните теми сред научните публикации е при какъв процент от пациентите, които не са с хистологично верифицирана диагноза, всъщност не се наблюдава пХК. През 2012 г. *Murad et al.* публикуват мултицентрично проучване, в което при 30% от включените пациенти липсва хистологично доказана диагноза, а при 48% липсва резидуален тумор в експлантирания черен гроб.¹⁵ И тук възниква въпросът дали тези пациенти въобще са имали тумор предоперативно или са получили пълен патологичен отговор след неоадювантната терапия.

Отново през 2012 г. *Rosen et al.* публикуват ретроспективно проучване, което включва 215 пациенти. От тях при 136 е извършена ЧТ, от които при 63 случая (n = 87) се наблюдава подлежащ ПСХ. При 51% (n = 69) не е извършена предоперативна хистологична диагностика.

Авторите установяват по-добра 5-годишна преживяемост в групата с ПСХ при липса на предоперативно хистологично верифициран ХК срещу групата с предоперативно патологично доказано заболяване (92% срещу 66 %, $p = 0.01$).¹¹ Проучването също демонстрира, че при 52% от пациентите с патологично верифицирано заболяване се наблюдава или резидуален тумор в експлантата, или последващ рецидив. Поради факта, че при толкова голям процент от пациенти с доказано заболяване не се наблюдава резидуален тумор, авторите заключват, че пълният патологичен отговор след неоадювантна терапия може да обясни по-добре липсата на тумор след трансплантация, отколкото липсата на предоперативна верификация.¹¹

Навлизането на нови технологии би подобрило точността на предоперативната диагностика. Един такъв метод е използване на секвениране от следваща генерация (NGS) с цел подобряване на чувствителността и специфичността на ЕРХПГ-четковата биопсия. *Singhi et al.* публикуват резултати от 28 генни панела (BiliSeq), чиито таргети са най-често срещаните генетични мутации при ХЦК.¹⁸ Авторите установяват 76% чувствителност на маркера СА19-9 при диагностиката на малигнени билиарни стриктури, а чувствителността на четковата билиарна биопсия е 48%. При включването на генния панел BiliSeq чувствителността на четковите биопсии нараства до 73%. При използване на комбинация от BiliSeq и СА 19-9 чувствителността нараства до 95% със специфичност от 68%.¹⁸

Чернодробна трансплантация за ХК, сравнена със стандартни индикации

Самата оперативна интервенция след неоадювантно ЛХЛ представлява предизвикателство, като се има предвид извършването ѝ на фона на облъчени структури в чернодробния хилус. Лъчелечението може да затрудни дисекцията в хепатодуоденалния лигамент, както и да застраши съдовите анастомози. Поради

тези причини много от трансплантационните хирурзи извършват артериалната и венозна трансекция максимално близо до дуоденума и по този начин избягват най-силно облъчените зони, увеличавайки шанса за постигане на негативни резекционни линии.¹⁹ Радиационните увреди в хепатодуоденалния лигамент прогресират с времето, поради което пациентите след ЧТ за ХК имат достоверно по-висок процент на тромбозирание на артериалната анастомоза и усложнения, свързани с венозната анастомоза, в сравнение с пациенти след конвенционална ЧТ (18.9% срещу 4.1 %, $p < 0.01$ и 37.8% срещу 8.7%, $p < 0.01$).^{20,21} Въпреки тези технически затруднения, ОП зависи не толкова от съдовите и билиарни усложнения, колкото от отговора на неоадювантната терапия и наличието на резидуален тумор в експлантирания черен дроб.²¹

Сравнение между ЧТ и чернодробна резекция

През 2005 г. *Rea et al.* публикуват първия ретроспективен анализ на пациенти с ранен стадий нерезектабилен пХК, сравнени с потенциално резектабилни пациенти.²² От 71 пациенти, отговарящи на Мауо-критериите, при 38 е извършена ЧТ, а от 54 потенциално резектабилни тумори при 26 е извършена чернодробна резекция. Възникването на рецидив на първа, 3-та и 5-а година е съответно 0%, 5% и 12% при трансплантирани и 5%, 44% и 58% – при резецирани болни. Едно-, 3- и 5-годишната ОП при трансплантирани е съответно 92%, 82% и 82%, докато при резецирани пациенти е 82%, 48% и 21%.²²

Въпреки обнадеждаващите резултати в полза на трансплантираните пациенти е важно да се отбележи, че директното съпоставяне е трудно поради различия в селекцията. Например пациентите, при които е извършена резекция, са по-възрастни (63 срещу 48 години, $p < 0.001$), имат по-нисък процент на подлежащ ПСХ (8% срещу 58%, $p < 0.001$) и не са получили неоадювантна системна терапия. Също така е налична разлика по отношение на стадия на заболяването и туморната биология.²²

В проучване на *Croome et al.* се сравнява преживяемостта само при пациенти без подлежащ

ПСХ. Сравнени са 99 трансплантирани пациенти с *de novo* пХК и 54 резецирани пациенти с *de novo* тумор.²³ Рецидив на първа, 3-та и 5-а година се наблюдава съответно при 13%, 36% и 54% от трансплантираните пациенти и при 26%, 52% и 71% от резецираните. Едно-, 3- и 5-годишната ОП при трансплантираните е съответно 90%, 71% и 59%, докато при резецираните е 81%, 53% и 36% ($p = 0.003$).²³ И в това проучване се наблюдава разлика между двете сравнявани групи по отношение на възраст (63 срещу 54 години, $p < 0.001$), размер на тумора (средно 2.8 ± 1.5 срещу 1.0 ± 1.8 cm, $p < 0.001$) и туморна диференциация (63% срещу 35%, $p < 0.001$).

През 2018 г. *Ethun et al.* публикуват мултицентрично ретроспективно проучване, включващо колаборация между 10 институции, сравнявайки ОП между пациенти, на които е извършена чернодробна резекция за пХК и пациенти след ЧТ по повод нерезектабилен ХК. От общо 304 пациенти при 234 е извършена резекция, а при 70 – трансплантация след неoadювантна терапия.²⁴ Пациентите след ЧТ са по-млади (54 срещу 67 години, $p < 0.001$), по-често са с подлежащ ПСХ (61% срещу 2%, $p < 0.001$) и по-често са подложени на неoadювантна терапия (95% срещу 5%, $p < 0.001$). Финалният хистологичен резултат установява среден размер на тумора около 3 cm и при двете групи. При трансплантираните пациенти по-рядко се наблюдава перинеурална инвазия (33% срещу 77%, $p < 0.001$), лимфоваскуларна инвазия (18% срещу 41%, $p < 0.001$) и наличие на R1 резекционни линии (10% срещу 30%, $p = 0.01$). При 29% от трансплантираните се наблюдава пълен патологичен отговор, за разлика от резецираните пациенти, при които се наблюдава тумор в резецирания препарат в 100% от случаите. Пациентите след ЧТ имат по-добра ОП в сравнение с контролната група резецирани пациенти (3-годишна 72% срещу 33%, $p < 0.01$ и 5-годишна преживяемост 64% срещу 18%, $p < 0.01$). Поради различията в сравняваните групи, които могат да доведат до отклонение в резултатите, авторите извършват субгрупов анализ, за да оценят резултатите в по-уеднаквен стадий на заболяването (тумор с размер < 3 cm, без данни за лимфогенно дисеминиране при резецирани пациенти). Едно-, 3- и 5-годишната преживяемост

при този тип резецирани пациенти се повишава респективно до 72%, 45% и 31%, като все още е по-ниска в сравнение с пациентите след ЧТ.²⁴ Друг субгрупов анализ между резецирани и трансплантирани пациенти без подлежащ ПСХ демонстрира едно-, 3- и 5-годишна преживяемост от 94%, 54% и 54% за трансплантираната група срещу 75%, 49% и 32% за резецираната група (тумор < 3 cm, без данни за лимфогенно дисеминиране).²⁴ Въпреки опита за уеднаквяване на двете групи от *Ethun et al.*, сравненията между ЧТ и резекция остават доста трудно изпълними поради факта, че се сравняват различно селектирани пациенти с различна туморна биология. Необходими са проспективни рандомизирани проучвания с цел сравнима селекция на пациентите от двете групи.

Понастоящем във Франция е в ход мултицентрично проспективно рандомизирано проучване, сравняващо ЧТ с предоперативно ЛХЛ (*capecitabine* – 800 mg/m² двукратно дневно за 5 седмици и перкутанно лъчелечение до ООД 50 Gy за период от 5 седмици) със стандартна чернодробна резекция при пациенти с резектабилен пХК (TRANSPHIL study; NCT02232932). Това е първото клинично проучване, което включва извършване на трансплантация при резектабилно заболяване. Първично заложената цел е оценка на 5-годишна ОП, а вторична цел е оценка на 3-годишна преживяемост без болест (ПББ). Очакванията са да се отговори на въпроса дали ЧТ е по-добър метод на лечение при пХК от чернодробна резекция, като резултатите се предвиждат да бъдат публикувани в края на 2024 г.²⁵

Чернодробна трансплантация за пХК

Първоначалните опити с ЧТ при пХК показват доста лоши резултати – средна едногодишна преживяемост между 13.9% и 53% в годините преди 1996 г.²⁶⁻³¹ Между 1990 г. и 2010 г. 5-годишната преживяемост варира от 0% до 40%.³⁵ Резултатите от периода 2010-2013 г. демонстрират леко подобрение в едногодишната обща преживяемост – между 51% и 84.2%, но с ниска 5-годишна преживяемост – 21.8-45%.^{29, 32-34} След въвеждане на селекция, базирана на размера

ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ – КАК ДА СЕЛЕКТИРАМЕ ПАЦИЕНТИ...

на тумора, се наблюдава подобрене в резултатите. През 2014 г. Sapisochin et al. публикуват мултицентрично ретроспективно проучване, включващо 16 испански трансплантационни центъра и 2031 пациенти след извършена ЧТ за предполагаем предоперативно хепатоцелуларен карцином (ХЦК). При 29 (1%) пациенти хистопатологичната оценка на експлантацията гроб показва наличие на uХК. Авторите селектират 8 пациенти с тумор < 2 cm и ги категоризират като много ранен ХК. При проследяване от 5 години при тези пациенти се установява 73% ОП.³⁶ През 2016 г. същият авторски колектив публикува мултицентрично ретроспективно интернационално проучване при пациенти със случайно открит ХК при хистопатологично изследване или погрешно диагностициран като ХЦЦ. Пациентите (n = 48) са разделени в две групи – пациенти с много ранен ХК (наличие на единичен тумор < 2 cm) (n = 15/48) и с авансирал карцином (единичен тумор > 2 cm или множествени тумори) (n = 33/48). Групата с много ранен карцином има по-добри резултати за възникване на рецидив през първа, 3-та и 5-а година, съответно 7%, 18% и 18%, докато в групата с авансирални случаи честотата на възникване на рецидив е 30%, 47% и 61% съответно на първа, 3-та и 5-а година (p = 0.01). Общата преживяемост също е по-добра в групата с много ранен карцином – 93%, 84% и 65% на първа, 3-та и 5-а година, докато при групата с авансирал тумор тя е съответно 79%, 50% и 45%. В заключение авторите считат, че пациенти с много ранен ХК могат да бъдат селектирани за ЧТ като се има предвид тяхната по-добра ОП и ниска честота на възникване на рецидив.³⁷ В момента е в ход мултицентрично проспективно проучване³⁹, чиято цел е да изясни ролята на ЧТ при пациентите с много ранен uХК. Първични резултати се очакват в началото на 2026 г., а окончателни – през 2029 г.

В контекста на селекцията на пациентите, базирана на туморен размер, се лансира и идеята за включване на неоадювантна терапия преди ЧТ. Hong et al. публикуват модел, изработен на базата на ретроспективен анализ, който да предвижда повишен риск от възникване на рецидив при пациенти с uХК. Един от факторите,

водещ до повишен риск от рецидив, е липса на неоадювантна химиотерапия.³⁸ В проучване на *Hu et al.* авторите установяват понижен риск от рецидив и смъртност след прилагане на неоадювантен протокол (RR 0.050, p = 0.005; RR 0.233, p = 0.042).³³ Учени от Houston Methodist Hospital публикуват данни, които доказват, че при пациенти с локално авансирал нерезектабилен uХК и приложена неоадювантна химиотерапия се наблюдават добри резултати по отношение на ОП.⁴⁰ Те описват 18 случая на нерезектабилен uХК в локорегионално авансирал стадий (кумулятивен туморен обем между 8.1 cm и 17.9 cm и брой на туморните лезии между 1-10). Всички пациенти са подложени на неоадювантна терапия с *gemcitabine*-базиран режим. Извършено е проследяване от 6 месеца с цел контрол на заболяването и след това е пристъпено към ЧТ. Изработен е оригинален протокол, според който пациентите са подходящи за извършване на ЧТ, ако туморът намалява по размер на образни изследвания или остава стабилен \geq 6 месеца от старта на неоадювантната терапия.⁴⁰ Едно-, 3- и 5-годишната преживяемост при пациентите е съответно 100%, 71% и 57%. Lunsford et al. публикуват проспективна серия от клинични случаи, включваща пациенти с локално авансирал нерезектабилен uХК.⁴¹ Всички пациенти са след платина-базирана неоадювантна химиотерапия и *gemcitabine*. Чернодробната трансплантация е проведена след минимум 6 месеца (данни за стабилна болест или редукция на образна диагностика). От 21 пациенти 12 са включени, а при 6 е проведена ЧТ. Петгодишната ОП е 83.3%, а 5-годишната преживяемост без рецидив (ПБР) е 50%.⁴¹ Wong et al. презентират резултати от пилотно проучване, включващо проспективна кохорта от пациенти с nХК и uХК, при които е проведено снижение на стадия преди ЧТ. Протоколът за неоадювантна терапия включва локорегионална терапия (стереотактично лъчелечение или трансартериална хемоемболизация) в комбинация с 5-FU или *capecitabine*.⁴² Включващите критерии са тумор < 8 cm при липса на екстрахепатални метастази. От 18 включени пациенти 11 отпадат (6 поради туморна прогресия и 5 поради неконтролируема инфекция). Петгодишната ОП и ПБР са съответно 80%

и 90% при средно проследяване от 22.1 месеца. Тези резултати демонстрират, че селекцията на пациентите, базирана на туморната биология, могат да доведат до добри постоперативни резултати и преживяемост.

Идентифицирането на туморни генетични мутации демонстрира възможност за по-стриктна селекция за ЧТ при пациентите с иХК. Идентификацията на мутации преди трансплантация чрез NGS технологии, сДНК и РНК и/или протеинова експресия могат да помогнат на клиницистите в избора на най-подходяща неоадювантна терапия.⁴³⁻⁴⁵ Проучвания върху експлантирани тумори показват възможност за идентифициране на мутации като рецептор за фибробластен растежен фактор (FGFR) и изоцитратдехидрогеназа 1 (IDH1) с последващо прилагане на таргетна терапия.^{40, 46}

Изхождайки от наличните до този момент резултати *Sun et al.* считат, че размерът на тумора, туморната биология и отговорът на тумора към неоадювантната терапия трябва да бъдат взети предвид при изграждане на протоколи за ЧТ при иХК.⁴⁷ Авторите предлагат пациентите да бъдат включвани в листите на базата на критериите, посочени в Табл. 2.

Чернодробната трансплантация от жив донор може да бъде опция при пациентите с ХК поради липса на донори в международен план. Преди тези пациенти са изключвани от възможността за трансплантация от жив донор, защото ползата за реципиента не е била достатъчно голяма, за да оправдае риска за донора.⁴⁸ В днеш-

но време поради подобрение в постоперативните резултати пациентите с иХК биха могли да се подложат на трансплантация от жив донор. В своя труд „Чернодробна трансплантация от жив донор при пациенти с интрахепатален холангиокарцином“ *Rauchfuss et al.* правят обзор на всички публикувани случаи до момента на трансплантирани пациенти от жив донор (включвайки и собствен опит), при които е следван неоадювантен протокол на предоперативно лечение.⁴⁸ Те селектират 6 случая; при 3 се наблюдава рецидив на заболяването, 2 от пациентите са починали при проследяване от 21 месеца и 232 месеца, а останалите 4 пациенти са живи при средно проследяване от 27 месеца. В момента е в ход едноцентрово пилотно проучване в Канада (NCT04195503), в което се извършва ЧТ само от жив донор при пациенти с локално авансирал нерезектабилен иХК след преминал курс на неоадювантна терапия.⁵⁰ Заложените цели са оценката на 5-годишна ОП и ПББ. Първоначални резултати се очаква да бъдат публикувани в края на 2026 г., а окончателни – в края на 2031 г.

Заклучение

Холангиокарциномът е агресивно заболяване с много ниска 5-годишна преживяемост при наличие на позитивни лимфни възли. При пациенти с нерезектабилен пХК са налице няколко лечебни опции, които рядко постигат дългосрочна преживяемост. За съжаление, поради факта, че ХК се среща рядко, трудно може предоператив-

Таблица 2. Индикации и контраиндикации за извършване на чернодробна трансплантация при иХК, предложени от *Sun et al.*⁴⁷

Индикации
1. Нерезектабилен тумор с размер до 2 cm на фона на подлежащо чернодробно заболяване; 2. Нерезектабилен локално авансирал тумор (единична лезия > 2 cm или множество лезии > 2 cm, липса на екстрахепатално разпространение или макроаскуларна инвазия), отговарящ на терапия за снижение на стадия (системна неоадювантна терапия и/или локорегионална терапия). Неоадювантната терапия включва <i>gemcitabine</i> -базиран режим, TACE и радиофреквентна аблация.
Контраиндикации
1. Пациенти с туморна прогресия (нарастване на диаметъра на тумора, макроаскуларна инвазия, поява на нови нодули, ръст в стойностите на СА19-9 или поява на екстрахепатално разпространение за заболяването), докато чакат трансплантация; 2. Пациенти с рецидивирало заболяване.

но да се диагностицира хистологично, както и поради наличие на разлика в критериите за селекция на пациентите в наличните ретроспективни анализи, са налице доста ограничения и спорни въпроси в публикуваните данни. Въпреки това, наличната информация демонстрира, че неoadjuвантно ЛХЛ и последваща ЧТ могат да постигнат добри дългосрочни резултати при много строго селектирани пациенти. С цел постигане на тези резултати селекцията трябва да се базира на туморната биология. Бъдещи проспективни проучвания, сравняващи резекция и трансплантация при строго селектирани пациенти в двете групи, биха доказали дали ЧТ има предимство при този вид заболяване.

Чернодробната трансплантация със или без неoadjuвантна терапия може да постигне задоволителни резултати при строго селектирани пациенти с uХК. Важни за селекцията са както размерът на тумора, така и туморната биология и отговорът към предоперативната терапия. Необходими са следващи проучвания върху по-голям брой пациенти с цел доказване на полза от ЧТ при uХК. Дотогава извършването ѝ може да се осъществява само при строго селектирани пациенти в хода на регистрирани клинични проучвания.

Литература

1. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (9): 557-588. doi:10.1038/s41575-020-0310-z.
2. Brindley PJ, Bachini M, Piyas SI, et al. Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7 (1): 65. Published 2021 Sep 9. doi:10.1038/s41572-021-00300-2.
3. Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, et al. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2020; 72 (2): 364-377. doi:10.1016/j.jhep.2019.11.020.
4. Molina V, Ferrer-Fàbrega J, Sampson-Dávila J, et al. Intention-to-treat curative liver resection in patients with „very early“ intrahepatic cholangiocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2020; 405 (7): 967-975. doi:10.1007/s00423-020-01958-0.
5. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): A randomised, controlled, multicentre, phase 3 study [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):e242. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30216-5]. *Lancet Oncol* 2019; 20 (5): 663-673. doi:10.1016/S1470-2045(18)30915-X.
6. Edeline J, Hirano S, Bertaut A, et al. Individual patient data meta-analysis of adjuvant gemcitabine-based chemotherapy for biliary tract cancer: combined analysis of the BCAT and PRODIGE-12 studies. *Eur J Cancer* 2022; 164: 80-87. doi:10.1016/j.ejca.2022.01.009.
7. O'Grady JG, Polson RJ, Rolles K, et al. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients. *Ann Surg* 1988; 207 (4): 373-379. doi:10.1097/0000658-198804000-00002.
8. Pichlmayr R, Weimann A, Tusch G, Schlitt HJ. Indications and role of liver transplantation for malignant tumors. *Oncologist* 1997; 2 (3): 164-170.
9. Alden ME, Mohiuddin M. The impact of radiation dose in combined external beam and intraluminal Ir-192 brachytherapy for bile duct cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28 (4): 945-951. doi:10.1016/0360-3016(94)90115-5.
10. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*.2004; 24 (2): 201-207. doi:10.1055/s-2004-828896.
11. Rosen CB, Darwish Murad S, Heimbach JK, et al. Neoadjuvant therapy and liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: is pretreatment pathological confirmation of diagnosis necessary? *J Am Coll Surg* 2012; 215 (1): 31-40. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2012.03.014.
12. Gringeri E, Gambato M, Sapisochin G, et al. Cholangiocarcinoma as an Indication for Liver Transplantation in the Era of Transplant Oncology. *J Clin Med* 2020; 9 (5): 1353. Published 2020 May 5. doi:10.3390/jcm9051353.
13. Gores GJ, Gish RG, Sudan D, et al. MELD Exception Study Group. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for cholangiocarcinoma or biliary dysplasia [published correction appears in *Liver Transpl*. 2008 Sep;14(9):1386]. *Liver Transpl* 2006; 12 (12 Suppl 3): S95-S97.
14. Eurotransplant Manual – Eurotransplant.
15. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012; 143 (1): 88-98 e3; quiz e14.
16. Mantel HT, Westerkamp AC, Adam R, et al. Strict selection alone of patients undergoing liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma is associated with improved survival. *PLoS One* 2016; 11 (6): e0156127. Published 2016 Jun 8. doi:10.1371/journal.pone.0156127.

17. Acher AW, Weber SM, Pawlik TM. Liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma: patient selection and outcomes. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 15 (5): 555-566.
18. Singhi AD, Nikiforova MN, Chennat J, et al. Integrating next-generation sequencing to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-obtained biliary specimens improves the detection and management of patients with malignant bile duct strictures. *Gut* 2020; 69 (1): 52-61.
19. Zamora-Valdes D, Heimbach JK. Liver Transplant for Cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47 (2): 267-280.
20. Mantel HT, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Vascular complications after orthotopic liver transplantation after neoadjuvant therapy for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2007; 13 (10): 1372-1381.
21. Tan EK, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Living donor liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma: Outcomes and complications. *J Am Coll Surg* 2020; 231 (1): 98-110.
22. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 242 (3): 451-458; discussion 458-4561.
23. Croome KP, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Is liver transplantation appropriate for patients with potentially resectable de novo hilar cholangiocarcinoma? *J Am Coll Surg* 2015; 221 (1): 130-139.
24. Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, et al. Transplantation versus resection for hilar cholangiocarcinoma: an argument for shifting treatment paradigms for resectable disease. *Ann Surg* 2018; 267 (5): 797-805.
25. Study details | liver resection versus radio-chemotherapy-transplantation for hilar cholangiocarcinoma | ClinicalTrials.gov.
26. Pichlmayr R, Lamesch P, Weimann A, et al. Surgical treatment of cholangiocellular carcinoma. *World J Surg* 1995; 19: 83-88.
27. Casavilla FA, Marsh JW, Iwatsuki S, et al. Hepatic resection and transplantation for peripheral cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 429-436.
28. Weimann A, Varnholt H, Schlitt HJ, et al. Retrospective analysis of prognostic factors after liver resection and transplantation for cholangiocellular carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 1182-1187.
29. Hong JC, Jones CM, Duffy JP, et al. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: A 24-year experience in a single center. *Arch Surg* 2011; 146: 683-689.
30. Spolverato G, Bagante F, Tsilimigras D, et al. Management and outcomes among patients with mixed hepatocellular carcinoma: a population-based analysis. *J Surg Oncol* 2019; 119: 278-287.
31. Yokoyama I, Todo S, Iwatsuki S, Starzl TE. Liver transplantation in the treatment of primary liver cancer. *Hepatogastroenterology* 1990; 37: 188-193.
32. Fu BS, Zhang T, Li H, et al. The role of liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center experience. *Eur Surg Res* 2011; 47: 218-221 .
33. Hu XX, Yan LN. Retrospective analysis of prognostic factors after liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma in China: A single-center experience. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1255-1259.
34. Vallin M, Sturm N, Lamblin G, et al. Unrecognized intrahepatic cholangiocarcinoma: An analysis of 993 adult cirrhotic liver explants. *Clin Transplant* 2013; 27 (3): 403-409. doi:10.1111/ctr.12108.
35. Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Ann Surg* 1997; 225: 472-481 discussion 481-473.
36. Sapisochin G, Rodríguez de Lope C, Gastaca M, et al. "Very Early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients? *Am J Transplant* 2014; 14 (3): 660-667. doi:10.1111/ajt.1259.
37. Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, et al. Liver transplantation for „very early“ intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology* 2016; 64 (4): 1178-1188.
38. Hong JC, Petrowsky H, Kaldas FM, et al. Predictive index for tumor recurrence after liver transplantation for locally advanced intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 514-520 discussion 520-511.
39. Study Details | Liver transplantation for early intrahepatic cholangiocarcinoma | ClinicalTrials.gov.
40. McMillan RR, Javle M, Kodali S, et al. Survival following liver transplantation for locally advanced, unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ame J Transpl* 2022; 22: 823-832 823s.
41. Lunsford KE, Javle M, Heyne K, et al. Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: A prospective case-series. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 337-348. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30045-1.
42. Wong M, Kim J, George B, et al. Downstaging locally advanced cholangiocarcinoma pre-liver transplantation: A prospective pilot study. *J Surg Res* 2019; 242: 23-30.

ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ – КАК ДА СЕЛЕКТИРАМЕ ПАЦИЕНТИ...

43. Connor AA, Kodali S, Abdelrahim M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: The role of liver transplantation, adjunctive treatments, and prognostic biomarkers. *Front Oncol* 2022; 12: 996710.996710s.
44. Abdelrahim M, Esmail A, Abudayyeh A, et al. Transplant oncology: An evolving field in cancer care. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 4911.
45. Cillo U, Fondevila C, Donadon M et al. Surgery for cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2019; 39 (Suppl 1): 143-155.
46. Gruttadauria S, Barbera F, Pagano D, et al. Liver transplantation for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: The role of sequencing genetic profiling. *Cancers (Basel)* 2021; 13.
47. Sun D, Lv G, Dong J. Liver Transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma: What are new insights and what should we follow? *Front Oncol* 2022; 11: 841694. Published 2022 Jan 21.
48. Rauchfuß F, Ali-Deeb A, Rohland O, et al. Living donor liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Oncol* 2022; 29: 1932-1938.
49. Study details | liver transplant for stable, advanced intrahepatic cholangiocarcinoma | clinicaltrials.gov.

////////////////////////////////////
**АРГУМЕНТИ И РЕЗЕРВИ ЗА НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА
ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ**
////////////////////////////////////

г-р Маргарита Таушанова, гм

МБАЛ *Сергика* – София

АРГУМЕНТИ И РЕЗЕРВИ ЗА НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЗЕКТАБИЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

д-р Маргарита Таушанова, д-м

МБАЛ *Сердика* – София

ОБЗОР

Карциномите на жлъчен мехур и жлъчни пътища са редки хетерогенни заболявания. Трудната и закъсняла диагностика е свързана с лошата им прогноза. Дългосрочните резултати се оптимизират, когато пациентите са подложени на хирургична резекция и последваща адювантна терапия. За съжаление, значителна част от пациентите имат локално напреднало и неоперабилно заболяване. Освен това, честотата на рецидиви е висока, дори при пациенти, подложени на хирургична резекция. Ефектът от провеждане на неоадювантна терапия не е ясен. Въпреки това, тя може да увеличи дела на болните, които отговарят на условията за операция и да намали честотата на рецидиви. Наличните доказателства за приложение на неоадювантна терапия по настоящем са ограничени, но приложението на различни химиотерапевтични режими и таргетна терапия предизвиква интерес към нейната роля.

Увод

Честотата на холангиокарциномите (ХК) е приблизително 2.0 на 100 000, около 3% от всички стомашночревни злокачествени заболявания.¹ Най-важен рисков фактор е жлъчната калкулоза и хроничните инфекции на жлъчните пътища. Тези тумори са хетерогенни, възникващи от епителните клетки на интрахепатални и екстрахепатални жлъчни пътища. Според тяхното анатомично разположение се класифицират като тумори на дистални жлъчни пътища (дХК), перихилерни (пХК) или интрахепатални (иХК). Интрахепаталните се развиват дистал-

но от вторични билиарни структури и съставляват приблизително 20% от тези тумори. По своята характеристика те са предимно агенокарциноми.^{1,3}

Оптималното лечение включва хирургичната резекция, но за съжаление, по-голяма част от пациентите имат метастатично или локално авансирало заболяване и следователно не са кандидати за операция. Дори тези с локализирано заболяване, които са резецирани, са изложени на висок риск от рецидив.⁴ Тяхната 5-годишната преживяемост варира от 10-25%.⁴ Това подчертава необходимостта от ефективна системна терапия.

Провеждането на адювантна терапия (АТ) се препоръчва, особено при пациенти с висок риск от рецидив с метастази в лимфни възли. Докато тя продължава да се развива, нараства интересът към използване на неоадювантна терапия, но все още нейната роля не е дефинирана. Неоадювантната терапия (НАТ) се прилага при много видове стомашночревни злокачествени заболявания, като карцином на хранопровод, стомах, панкреас и ректум. Ползите от нея са насочени към снижаване на стадия на заболяването и повишаване на честотата на резектабилност.^{5, 6}

Клиничните проучвания и метаанализи за ефекта на НАТ при тумори на екстрахепатални жлъчни пътища анализират нейното влияние върху прогнозата и резултатите от следоперативната преживяемост. Целта е оптимизиране на избора на пациенти, подходящи за оперативно лечение, и в крайна сметка – подобряване на общата преживяемост (ОП).⁶ Редица пациенти имат маргинално резектабилни тумори, въпреки това непълните резекции (R1/R2), дори с добавяне на следоперативно химиотерапия и/или лъчелечение, води до резултати, сравними с тези на болни, подложени на хирургична резекция. Тези пациенти могат да бъдат кандидати за НАТ с цел увеличаване вероятността за R0-резекции.⁶

Доказателства за ефект на неоадювантна терапия при холангиокарцином

Систематичен и метаанализ на 12 рандомизирани проучвания при 6582 пациенти показва, че приложение на НАТ при ХК не подобрява ОП, сравнено с пациенти със самостоятелно хирургично лечение. Средната ОП е 27 срещу 28 месеца (HR 0.86; 95%CI 0.68-1.09, $p = 0.22$). Само пациентите в напреднал стадий (III, IVA) са извели полза от НАТ за ОП (HR 0.65; 95%CI 0.46-0.92, $p = 0.02$).⁷

Друг систематичен и метаанализ на 4 фаза III проучвания при 881 пациенти с метастазирал локализиран или локално авансирал ХК показва величина на ОП за групата с НАТ от 35.6 месеца срещу 32.2 месеца в групата със

самостоятелна хирургия. Средната 5-годишна ОП в същата група е 32.2 срещу 31.0 месеца за групата със самостоятелна хирургия (HR 0.78; 95%CI 0.54-1.11, $p = 0.51$). При пациенти в стадий II и III, провеждали НАТ, има тенденция за подобряване на преживяемостта: средна ОП при провеждали лечение е 47.6 срещу 25.9 месеца при пациенти без терапия. Петгодишната ОП в първата група е 34.0 срещу 25.7 месеца (HR 0.58; 95%CI 0.37-0.91, $p = 0.02$).⁸

Метаанализ на 5 рандомизирани проучвания с 2412 пациенти доказва липса на разлика в ОП на първа и трета година при проведена НАТ при резектабилен ХК. Групата с НАТ, сравнена с групата с хирургично лечение, демонстрира по-добра 5-годишна ОП (OR 1.27; 95%CI 1.02-1.58). Честотата обаче на R0-резекция е по-ниска в групата с НАТ в сравнение с тази със самостоятелна хирургия (OR 0.49; 95%CI 0.26-0.91). Заключение е, че НАТ може да удължи 5-годишната ОП без да увеличи риска от постоперативни усложнения.^{9, 10}

Пет проучвания с 2412 пациенти са включени в метаанализ. Няма значима разлика между двете групи в едно- и 3-годишната ОП, едно-, 3- и 5-годишната преживяемост без рецидив (ПБР), следоперативните усложнения и 90-дневната следоперативна смъртност. Въпреки това, метаанализът показва, че групата с неоадювантна химиотерапия (НАХТ) има по-добра 5-годишна ОП при пациенти с uХК, отколкото групата със самостоятелна хирургия (OR 1.27; 95%CI 1.02-1.58), докато честотата на R0-резекция е по-ниска в група с НАХТ в сравнение със самостоятелна хирургия (OR 0.49; 95%CI 0.26-0.91).¹¹

Въз основа на данните от цитираните метаанализи и клинични изпитвания може да се набележат няколко пункта, които определят необходимостта от провеждане на НАТ при ХК (Табл. 1).

Неоадювантни режими при холангиокарцином

Липсват проспективни рандомизирани проучвания, оценяващи ползата от НАХТ при пациентите с ХК. Често използвана комбинация е *gemcitabine/cisplatin* въз основа на данни от

АРГУМЕНТИ И РЕЗЕРВИ ЗА НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ...

Таблица 1. Обосновка за използване на неоадювантна терапия при холангиокарциноми

1.	Снижаване на стадия на локално напреднало заболяване
2.	Подобряване на степента на резекция с негативни резекционни линии
3.	Увеличаване на честотата на приложение на неоадювантната терапия предвид предизвикателствата от прилагане на следоперативна химиотерапия
4.	Приоритет на ранното системно лечение на потенциално микрометастатично заболяване
5.	Възможност за голяма оперативна интервенция
6.	Улесняване на <i>in vitro</i> тест за ефективност на химиотерапията

клинично проучване ABC-02.¹² В някои по-ранни проучвания с тази комбинация се постига резектабилност от 25-35%.¹³ В друго голямо едноцентрово проучване със 186 болни 54% от пациентите след НАТ могат да претърпят резекция.¹⁴

В голям метаанализ на 18 проучвания с 1880 пациенти случаите, претърпели резекция след снижение на стадия, демонстрират значимо по-дълга средна преживяемост в сравнение с пациенти без терапия (29 срещу 12 месеца, $p < 0.001$).¹⁵

В рандомизирано клинично изпитване КНВО1401 са анализирани данните за 194 пациенти с нерезектабилен ХК, лекувани с *gemcitabine/cisplatin* (GC) или *gemcitabine/cisplatin* + S1 (GCS). Добавяне на S1 значимо подобрява приживяемостта без болест (ПББ) с 25.5% (41.5% срещу 15.0%, $p < 0.001$) и води до постигане на конверсия към резектабилност и R0-резекция при трима пациенти в групата с НАТ.¹⁶

Ретроспективен анализ на 45 пациенти с конвертиран към резектабилност начално нерезектабилен ХК докладва данни за степен на постигнат патологичен отговор. При пациенти е проведени средно 6 цикъла (2-13) НАХТ с дублет *gemcitabine/cisplatin* (56%) или триплет *gemcitabine/cisplatin/nab-paclitaxel* (22%) с последваща резекция. Оценява се степен на патологичен отговор – значим, минимален и пълен. Приложението на дублет постига значим патологичен отговор в 40% от пациентите и в 30% от тези с триплет. Добавяне на *nab-paclitaxel* не води до увеличаване на средна ОП (OR 0.60;

95%CI 0.14-2.97, $p = 0.69$). Минимален отговор е постигнат при 61%, значим при 39% и пълен патологичен отговор в 2% при много нисък брой в подгрупите.¹⁷

Проспективно едноцентрово проучване при 13 пациенти с нерезектабилен ХК изследва степен на постигане на конверсия при системно лечение с *gemcitabine*, *oxaliplatin*, *donafenib* и *tislelizumab*. При средна продължителност на лечение от 12 седмици (4 цикъла) терапевтичен отговор е оценен при 8 пациенти. Постигната е частична ремисия при 25% (95%CI 3.2-65.1) и хирургия е проведена при трима от четиримата пациенти в стадий III, начално оценявани като неоперабилни. Постигната е R0-резекция при 23.1% (двама пациенти) при честота на странични реакции от степен ≥ 3 при 53.8%. При всички пациенти с конверсия към резектабилност е наблюдавано снижение на серумния маркер СА 19-9.^{18, 19}

В многоцентрово фаза II/III рандомизирано проучване PURITY са анализирани 108 болни, при които се сравнява добавяне на *nab-paclitaxel* към *gemcitabine/cisplatin* в 3 курса НАХТ с хирургическо лечение при пациенти с висок риск от рецидив. Основна цел е да се оцени ефикасността на приложена НАТ по отношение на 12-месечна преживяемост без прогресия (ПБП) при пациенти с резектабилен и високорисков за следоперативен рецидив ХК (голям туморен размер, мултифокално заболяване, макроваскуларна инвазия или позитивни регионални лимфни възли при предоперативно образно изследване). Получените

результати показват средна ПБП от 11.8 (95%CI 6.0-15.6) месеца и медиана на ОП от 19.2 месеца (95%CI 13.2-NA). Дванадесет пациенти (20%) са преминали от неоперабилно в операбилно заболяване.²⁰ Заключението е, че НХТ може да подобри нивата на R0-резекция; освен това, позволява ранна ерадикация на далечни метастази, намаление на смъртност и заболяемост, свързани с резекция, при пациенти с бърза прогресия или влошаващо се общо състояние по време на НАТ. При пациентите с високорисков ХК клиничните биха могли да обсъждат провеждане на НАТ с *nab-paclitaxel, gemcitabine/cisplatin* с оглед постигане на по-висока степен резектабилност.

Освен прилагане на химиотерапия в неаглювантен аспект, макар и с много ограничен успех, се прилага и трансартериална хемоемболизация (ТАСЕ) с използване на *cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C*.²¹ Шест от пациентите преди това са били подложени на системна терапия. Прилагане на ТАСЕ води до туморна некроза в 75% при 8 пациенти и намаляване на размера на тумора при 3 болни. Двама от тях са претърпяли оперативно лечение. *Gisani et al.* сравнява пациенти, получавали комбинирана терапия с *gemcitabine* + ТАСЕ, срещу самостоятелен *gemcitabine* (съответно 13.8 срещу 6.3 месеца, $p = 0.0005$).²¹ Химиемболизацията с елуиращи лекарствени гранули (ДАВ-ТАСЕ) е прилаган при неоперабилен карцином, като са докладвани малко конверсии до резектабилност.²² Взети заедно, тези открития предлагат потенциална роля на ТАСЕ в НАТ при локално авансирал ХК. Въпреки че се наблюдават рентгенографски отговори, в по-голямата част се демонстрира стабилно заболяване, а конверсиите към резектабилност са изключение. Бъдещите проучвания могат да обмислят комбинирани режими, които да имат за цел повишаване степенята на отговор и предотвратяване на риска от системно заболяване.

Таргетна и имунотерапия се прилага при авансирало заболяване, но засега се търси потенциална им полза при НАТ. В тази насока се изследват мутации в *KRAS, BRAF, EGFR, PI3K, TP53*, както и PDL-експресия. Провежда се клинично изпитване с *toripalimab* (имунен чекпойнт инхибитор), но все още не са докладвани резултати.

Биомаркери

Приложението на ефективни протоколи за НАТ изисква идентифициране на подходящи биомаркери, които да насочват употребата и да оценяват отговора от терапия. Откриването на соматични мутации доведе до подновен интерес към използването им като потенциални прогностични биомаркери.²³ Например мутацията в *KRAS* е една от най-честите и се свързва с лоша прогноза. Съотношението на неутрофили към лимфоцити (N:L) също се свързва с по-лоша преживяемост.^{23, 24} Серумните туморни маркери СЕА и СА 19-9 имат много широк диапазон на чувствителност и специфичност.²⁵ Въпреки постиженията, все още липсват изследвания върху биомаркерите, за което са необходими бъдещи проучвания.

Заключение

Ползата на НАТ трябва да бъде оценена чрез многоцентрови проучвания, които да включват както степенята на постигната R0-резекция, така и подобряване на патологичните отговори. Дали патологичният отговор корелира с подобрена преживяемост при пациенти с тумори на екстрахепатални жлъчни пътища е въпрос, който тепърва ще се изяснява. Приложението на различни химиотерапевтични средства самостоятелно или в комбинации с таргетни агенти е една от важните цели на бъдещите клинични изпитвания.

Засага ролята на рутинната НАТ при пациенти с резектабилен ХК трябва да бъде ограничена до високорискови заболявания. Хирургичното лечение с лимфаденектомия, последвано от аглювантна терапия, остава препоръчителен подход.

Литература

1. Pawlik TMC, Jordan M, Dillhoff, Mary. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Diagnosis and management. Cham: Springer International Publishing; 2019.
2. Ejaz A, Cloyd JM, Pawlik TM. Advances in the diagnosis and treatment of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 552-560.

АРГУМЕНТИ И РЕЗЕРВИ ЗА НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ...

3. Cloyd JM, Ejaz A, Pawlik TM. The landmark series: Intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 2859-2865.
4. Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2015; 17: 669-680.
5. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, et al. Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association; Society of Surgical Oncology; Society for Surgery of the Alimentary Tract. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: Expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 91-103.
6. Lang H, Sotiropoulos GC, Frühauf NR, et al. Extended hepatectomy for intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC): When is it worthwhile? Single center experience with 27 resections in 50 patients over a 5-year period. *Ann Surg* 2005; 241: 134-143.
7. Nakeeb A, Pitt HA, Sohon TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar and distal tumor. *Ann Surg* 1996; 244: 463-473.
8. Neuhans P, Jonas S, Bechstein WO, et al. Extended resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1999; 230: 808-818.
9. Khan SA, Tomas HC, Davidson BR, et al. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303-1314.
10. Zaydfudim VM, Clarc CJ, Kendrick ML, et al. Correlation of staging systems to survival in patients with resected hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2013; 206:159-165.
11. Buettner S, van Vugt JLA, Gani F, et al. A comparison of prognostic schemes for perihilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 1716-1724. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3203-2>
12. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273-1281.
13. Kato A, Shimizu H, Ohtsuka M, et al. Downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer patients treated with gemcitabine plus cisplatin combination therapy followed by radical surgery. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3: S1093-S1099.
14. Le Roy B, Gelli M, Pittau G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2018; 105: 839-847.
15. Kamarajah S, Giovinazzo F, Roberts KJ, et al. The role of down staging treatment in the management of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: Review of literature and pooled analysis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2020; 24: 6-16.
16. Yang Z, Jiang X. Efficacy and safety comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and upfront surgery for treating intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterology* 2023; 23 (122). <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02754-y>
17. Allen MJ, Knox JJ. A review of current adjuvant and neoadjuvant systemic treatments for cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *Hepatoma Res* 2021; 7: 73. doi: 10.20517/2394-5079.2021.98.
18. Cremen S, Kelly ME, Gallagher TK. The role of neo-adjuvant therapy in cholangiocarcinoma: A systematic review. *Front Oncol* 2022; 12: 975136. doi: 10.3389/fonc.2022.975136. PMID: 36568243; PMCID: PMC9779982.
19. Ioka T, Kanai M, Kobayashi S, et al. Randomized phase III study of gemcitabine, cisplatin plus S-1 vs gemcitabine, cisplatin for advanced biliary tract cancer (KHBO1401- Mitsuba). *J Hepatobil Pancreat Sci* 2023; 30 (1): 102-110. doi: 10.1004/cam 3.5624.
20. Herber S, Otto G, Schneider J, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 1156-1165.
21. Gusani NJ, Balaa FK, Steel JL, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma with gemcitabine-based transcatheter arterial chemoembolization (TACE): A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2008; 12 (1): 129-137.
22. Poggi G, Amatu A, Montagna B, et al. OEM-TACE: A new therapeutic approach in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 1187-1192.
23. Rahnemai-Azar AA, Weisbrod A, Dillhoff M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Molecular markers for diagnosis and prognosis. *Surg Oncol* 2017; 26: 125-137.
24. Omichi K, Cloyd JM, Yamashita S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prognosis after neoadjuvant chemotherapy and resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surger*. 2017; 162: 752-765.
25. Tshering G, Dorji PW, Chaijaroenkul W, Na-Bangchang K. Biomarkers for the diagnosis of cholangiocarcinoma: A systematic review. *Am J Trop Med Hyg* 2018; 98: 1788-1797.

АДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЗЕЦИРАН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ – СТАНДАРТ ЛИ Е *CAPRESITABINE*

д-р Таня Златанова

Аджубадем Сити Клиник УМБАЛ *Tokyuga* – София

ОБЗОР

Холангиокарциномът (ХК) е рядък и агресивен тумор с лоша прогноза. Ранната диагностика остава предизвикателство, което води до високи нива на смъртност и твърде кратка 5-годишна обща преживяемост (ОП) след хирургична резекция, а честотата на рецидиви е висока. Факторите, повишаващи риска от рецидив, включват метастази в лимфни възли, положителни резекционни граници и съдова инвазия. Съществуват доказателства за роля на адювантната химиотерапия след проведено оперативно лечение за ХК, но поради рядкост на заболяването рандомизирани клинични проучвания (РКП) са малко на брой и с противоречиви резултати. Настоящите международни ръководства, включително ESMO и NCCN, препоръчват адювантно приложение на *capecitabine* при пациенти с резециран ХК. Бъдещи по-мощни проспективни проучвания биха били от полза за утвърждаване на ролята на адювантна химиотерапия при това заболяване.

Увод

Холангиокарциномът (ХК) е рядък тумор с агресивна биология и съставлява около 10-15% от първичните тумори на черния дроб.¹ Според анатомичния регион, от който произхождат, ХК се подразделят на: интрахепатален (иХК), карцином на жлъчен мехур (КЖМ), перихилусен (пХК) и дистален (дХК). Карциномът на папалата на *Vater* се отличава с друг клиничен ход на заболяване и налага различен терапевтичен подход поради факта, че хистологично може да притежава характеристики както на панкреатико-билиарен, така и на интестинален епител, затова се разглежда отделно от ХК.

Географското разпределение на ХК е хетерогенно, като заболяването се диагностицира с най-голяма честота в Югоизточна Азия, Източна Азия, Северна Европа, Карибски басейн, Централна Америка и Океания.² Според данни на Global Cancer Observatory през 2018 г. в света са диагностицирани около 123000 случая на иХК.² Нарастващата честота на ХК се дължи на множество фактори, включително подобрена диагностика и проследяване, чернодробна цирроза, първичен склерозиращ холангит, хепатит В и С инфекции, затлъстяване и захарен диабет, инфектиране с чернодробен метил в определени географски райони, най-вече Югоизточна Азия, и определени генетични фактори.³

Предизвикателство за клиницистите представява ранното диагностициране на ХК, поради което заболяването най-често се открива в по-авансирал стадий, когато смъртността е по-висока. Основен метод за лечение с цел излекуване при операбилни пациенти е хирургичният, но за съжаление, въпреки проведено радикално хирургично лечение, се наблюдава твърде кратка 5-годишна обща преживяемост (ОП), достигаща едва между 25% и 35%.⁴ Честотата на рецидивирание при иХК след хирургична резекция е висока, като някои проучвания докладват между 60% и 70%.⁵⁻⁷ Няколко са факторите, които допринасят за повишаване на риска от ранен рецидив, като наличие на метастази в лимфни възли, позитивни резекционни линии и съдова инвазия.⁷ Честотата на локални и далечни рецидиви след хирургично лечение за пХК също е висока, най-вече в първите две години след операцията, като според някои автори достига 75%.⁸ Това налага нуждата от ефективно следоперативно проследяване и допълнителни терапевтични действия.

Съществуват доказателства за удължаване на преживяемостта на пациентите с ХК посредством приложение на адювантна химиотерапия (АХТ) след постигане на пълна резекция.⁹ ¹⁰ От друга страна, поради сравнително рядката честота на заболяването броят на рандомизираните клинични проучвания (РКП), фокусирани върху адювантно лечение, е ограничен, а някои от тези проучвания са негативни.^{11, 12}

Доказателства за роля на адювантната терапия при резециран холангиокарцином

Различни подходи за адювантно лечение след хирургична резекция за неоплазми на жлъчни пътища биха могли да доведат до намаляване на честотата на рецидиви и до удължаване на ОП, като например АХТ, лъчелечение и лъчехимиолечение. Данните, обаче, все още остават неубедителни поради липса на РКП.¹³

Метаанализ, включващ 30 клинични проучвания (сред тях 2 проспективни серии, едно РКП и 27 ретроспективни пациентски серии) при пациенти от азиатска и кавказка раси с резециран

КЖМ, иХК, пХК и гХК, демонстрира редукция на риска от смърт с 41% (HR 0.59; 95%CI 0.49-0.71, $p < 0.001$) и удължаване на ОП с 4.3 месеца (95%CI 0.88-7.79, $p = 0.014$).¹⁴ Включени са общо 22499 пациенти, 3967 от които са получили АХТ. Според данните от метарегресионен анализ ползата от приложената АХТ не е повлияна от радикалността на хирургичната операция, нодалния статус, разположението на първичния тумор, расата, годината на публикация или големината на извадката. Регистрира се висок процент на хетерогенност ($I^2 = 82\%$, $p < 0.001$). Фанъл-плот анализът показва наличие на отклонение: тест на *Begg* $p = 0.01$ и сигнификантен тест на *Egger* ($p < 0.001$). Според метода Trim and Fill финалният резултат е 0.72 (95%CI 0.6-0.85). След прилагане на процедурата за отпадане на проучване окончателният коефициент на риска (HR) е в границите от 0.56 и 0.61.

Друг метаанализ, включващ 14 ретроспективни серии при 5060 пациенти, регистрира удължаване на ОП при интравенозно приложение на *gemcitabine*-базирана химиотерапия, за разлика от трансартериална химиоемболизация (ТАСЕ) и *5-fluorouracil* (5-FU)-базираната адювантна химиотерапия, при пациенти с иХК (HR 0.66; 95%CI 0.55-0.79, $p < 0.001$, $I^2 = 20.8\%$).¹⁵ Качеството на включените проучвания и наличие на отклонения в публикациите са оценени посредством Newcastle-Ottawa score (NOS) и тест на *Egger*; в проведенния анализ не е идентифицирано рандомизирано контролирано проучване. Средната стойност за NOS е 6.5. Обединеният анализ на включените проучвания демонстрира съществено предимство в групата с АХТ (HR 0.66; 95%CI 0.55-0.79, $p < 0.001$, $I^2 = 20.8\%$). След премахване на две проучвания поради хетерогенност предимството на АХТ се запазва (HR 0.72; 95%CI 0.62-0.84, $p < 0.001$, $I^2 = 0\%$). Фанъл-плот анализът показва липса на сигнификантно отклонение (тест на *Egger*, 2-tailed $p = 0.203$). В подгруповия анализ приложение на АХТ не води до подобрене на преживяемостта без болест (ПББ) ($p = 0.94$).

Метаанализ на *Ke et al.* сравнява ОП и преживяемост без рецидив (ПБР) при пациенти с иХК, получили в адювантен аспект химиотерапия, ТАСЕ, лъчелечение и лъчехимиотерапия,

АДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЗЕЦИРАН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...

спрямо същите показатели при пациенти без адювантно лечение.¹⁶ Анализирани са 22 ретроспективни проучвания с повече от 10000 пациенти. Обединеният коефициент на риска (HR) за ОП и ПБР в групата с адювантна терапия е 0.63 (95%CI 0.52-0.74) срещу 0.74 (95%CI 0.58-0.90) за групата без адювантна терапия. Подгруповият анализ показва, че обединеният HR за ОП при пациенти на АХТ е 0.57 (95%CI 0.44-0.70), за пациенти в групата с ТАСЕ е 0.56 (95%CI 0.31-0.82), за пациенти с адювантно лъчелечение е 0.71 (95%CI 0.39-1.03), а с адювантно лъчехимиолечение е 0.73 (95%CI 0.57-0.89); при пациенти с позитивни резекционни линии HR е 0.60 (95%CI 0.51-0.69), а при пациенти с метастази в лимфни възли е 0.67 (95%CI 0.57-0.76). Качеството на нерандомизираните проучвания са оценени посредством модифицирана скала на NOS. Проведен е анализ за оценка на вероятността за отклонения в групата със срещу групата без адювантна терапия. Установена е асиметрия при фангъл-плот анализа с наличие на сигнификантно отклонение при проведен тест на *Egger* ($p = 0.004$), но такова не се установява при тест на *Begg* ($p = 0.09$). Коригираният HR за ОП в групата със в сравнение с групата без адювантна терапия е 0.73 (95%CI 0.63-0.85), което означава, че резултатът не би могъл да бъде повлиян от непубликувани проучвания. Хетерогенността по отношение на ОП е с $I^2 = 79.4\%$, $p = 0.000$, а по отношение на ПБР е с $I^2 = 0.0\%$, $p = 0.621$.

Резултатите от друг метаанализ на *Rangarajan et al.* също са в подкрепа на АХТ при пациенти с ХК.¹⁷ След анализиране на данни от 35 проучвания с 42917 пациенти се доказва сигнификантно подобрение на ОП от приложение на адювантна терапия спрямо самостоятелното оперативно лечение (HR 0.74; 95%CI 0.67-0.83, $p < 0.001$). Включени са ретроспективни проучвания и РКП. Сигнификантна полза от приложение на адювантна терапия е установена при пациенти с позитивни резекционни линии (RR 0.83; 95%CI 0.77-0.91, $p < 0.001$) и с позитивни лимфни възли (RR 0.82; 95%CI 0.76-0.89, $p < 0.001$). Не е установена сигнификантна разлика за полза от адювантна терапия според нейния вид: за АХТ (HR 0.77; 95%CI 0.64-0.93, $p < 0.001$) и лъчехимиотерапия (HR 0.79; 95%CI 0.70-0.88, $p = 0.146$).

Качеството на кохортните проучвания е умерено към високо, а медианата на NOS е 7 (от 5 до 9). В петте включени РКП не повече от един домен на което и да е проучване не демонстрира ограничения според дефинициите на Cochrane Risk of Bias Tool, което означава, че рискът за отклонение е нисък.

В друг метаанализ *Song et al.* включват 9 проучвания (едно РКП и 8 нерандомизирани проучвания) с 1339 пациенти и обобщават, че случаи с резециран карцином на жлъчни пътища, лекувани с 5-FU-базирана АХТ, демонстрират сигнификантно по-дълга ОП срещу пациенти, получили самостоятелно хирургично лечение (HR 0.51; 95%CI 0.38-0.69, $p < 0.0001$).¹⁸ Положителните резултати са в полза на АХТ, независимо от локализация на тумора (жлъчен мехур или жлъчни пътища). Анализът за хетерогенност показва $I^2 = 70\%$, $p < 0.0001$. Проведен е подгрупов анализ за отделните туморни локализации; сигнификантна полза от приложение на АХТ се наблюдава, когато независимо са анализирани пациенти с различни подтипове: за uХК (HR 0.60; 95%CI 0.46-0.77, $p < 0.001$) и nХК (HR 0.60; 95%CI 0.47-0.77, $p < 0.001$). Ползата от приложение на АХТ не е сигнификантна при пациенти с gХК (HR 0.48; 95%CI 0.17-1.36, $p = 0.17$). Анализът за хетерогенност показва $I^2 = 79\%$, $p < 0.05$.

Ползата от приложение на АХТ се потвърждава и в метаанализ на *Wang et al.*, който включва едно проспективно и 18 ретроспективни проучвания с 11458 пациенти, 4696 от които са получили АХТ.¹⁹ Регистрирано е сигнификантно удължаване на ОП при пациенти, получили АХТ, в сравнение с тези, които са получили единствено оперативно лечение (HR 0.61, $p < 0.001$). Проведен е подгрупов анализ за отделните туморни локализации: сигнификантна полза от приложение на АХТ се наблюдава, когато независимо са анализирани пациенти с uХК и nХК (съответно с HR 0.60, 95%CI 0.46-0.77, $p < 0.001$ и HR 0.60, 95%CI 0.47-0.77, $p < 0.001$). Ползата от приложение на АХТ не е сигнификантна при пациенти с gХК (HR 0.48; 95%CI 0.17-1.36, $p = 0.17$). Анализът за хетерогенност показва $I^2 = 79\%$, $p < 0.05$.

Метаанализ на *Ma et al.*, включващ 5 РКП и 1192 пациенти, показва тенденция към пости-

гане на по-дълга ОП чрез приложение на АХТ (HR 0.88; 95%CI 0.77-1.01, $p = 0.07$) и достига сигнификантно по-дълга ПБР (HR 0.83; 95%CI 0.69-0.99, $p = 0.04$).²⁰ Ефектът на АХТ е по-добър при приложение на 5-FU-базирана (HR 0.83; 95%CI 0.70-0.99, $p = 0.04$) срещу приложение на *gemcitabine*-базирана АХТ (HR 0.91; 95%CI 0.74-1.12, $p = 0.36$). Предимството за ОП не е повлияно от местоположението на първичния тумор, резекционните линии или ногалния статус.

Противоположни са данните от систематичен преглед и метаанализ на рандомизирани проучвания на Messina *et al.*, според които приложение на АХТ при пациенти с резециран карцином на жлъчните пътища води до минимално подобряване на ПБР, но не удължава ОП, а от друга страна, съществено се повишават нежеланите лекарствени реакции, свързани с химиотерапия.²¹ В анализа са включени и дискутирани три фаза III РКП, като между тях не е наблюдавана хетерогенност за ИТТ- и субгрупов анализи ($I^2 = 0\%$). Следва да се отбележи хетерогенност на пациентските популации и приложение на различни химиотерапевтични режими. Трите проучвания са отворени и не са плацебо-контролирани, което е предпоставка за отклонения на резултатите.

Френското фаза III РКП PRODIGE-12 оценява ефективността на комбинацията *gemcitabine-oxaliplatin* срещу наблюдение при пациенти с резециран карцином на жлъчни пътища.¹¹ Не се установява сигнификантна разлика за ПБР в двете рамена – медиана от 30.4 месеца в експерименталното рамо срещу 18.5 месеца в групата на наблюдение (HR 0.88; 95%CI 0.62-1.25, $p = 0.48$). Не е отчетена статистически значима разлика за ОП – медиана от 75.8 месеца в рамото с химиотерапия срещу 50.8 месеца в рамото с наблюдение (HR 1.08; 95%CI 0.70-1.66, $p = 0.74$).

Друго фаза III проучване BCAT, проведено в Япония, изследва ефекта от приложение на адювантен *gemcitabine* срещу наблюдение при пациенти с резециран карцином на жлъчни пътища.¹² Не се наблюдава преимущество на *gemcitabine* срещу наблюдение по отношение на ОП – медиана от 62.3 срещу 63.8 месеца (HR 1.01; 95%CI 0.70-1.45, $p = 0.964$) и ПБР – медиана от 36.0

срещу 39.9 месеца (HR 0.93; 95%CI 0.66-1.32, $p = 0.693$). Не са установени разлики за ОП в двете групи след стратифициране на пациентите според лимфен ангажимент и резекционни линии.

Мултицентрово фаза III РКП BILCAP, проведено във Великобритания, сравнява перорално приложение на *capecitabine* (1250 mg/m² два пъти дневно, ден 1-14, последвано от 7 дни почивка (21-дневен цикъл), за общо 8 цикъла), стартиращо до 16 седмици от проведено хирургично лечение, спрямо наблюдение.⁹ Въпреки че първичната крайна цел (ОП в ИТТ популацията) не е достигната, в предварително зададен в протокола анализ за чувствителност (с корекция за ногален статус, степен на диференциация и пол) HR за ОП е 0.71 (95%CI 0.55-0.92, $p = 0.010$). В предварително зададения анализ на протокола (210 пациенти в групата с *capecitabine* и 220 в групата за наблюдение) медианата на ОП е 53 месеца (95%CI 40-NR) в групата с *capecitabine* и 36 месеца (95%CI 30-44) в групата с наблюдение (коригиран HR 0.75; 95%CI 0.58-0.97, $p = 0.028$). Тези резултати са подкрепени от анализ за чувствителност, при който са взети предвид и други прогностични фактори (ногален статус, грейдинг и пол) (HR 0.71; 95%CI 0.55-0.92, $p = 0.010$). В допълнение, проведеният ИТТ анализ показва по-дълга ПБР с приложение на *capecitabine* през първите 24 месеца.

Друг систематичен преглед и метаанализ се фокусира върху същите три адювантни РКП (PRODIGE-12, BCAT и BILCAP), като авторите Kish *et al.*, базирайки се на получените резултати, въпреки липсата на доказателства за статистически значимо подобрене на ОП и ПБР, препоръчват (до получаване на резултати от бъдещи проспективни проучвания) стандартно приложение на *capecitabine* в адювантен аспект при пациенти с резециран карцином на жлъчни пътища.²²

Адювантното клинично проучване ASCOT, проведено в Япония, включва подобна на проучването BILCAP пациентска популация и сравнява адювантното приложение на четири 6-седмични цикъла *tegafur-gimeracil-oteracil* (S1; перорален флуоропиримидин) срещу самостоятелно хирургично лечение. Резултатите показват сигнификантно по-дълга ОП с приложение

на изпитвания меукамент срещу самостоятелното хирургично лечение (HR 0.694; 95%CI 0.514-0.935, $p = 0.008$).¹⁰

Даниите за ролята на адювантно лъчелечение след проведена хирургия за карцином на жлъчни пътища са ограничени. Повечето от резултатите в подкрепа на такова поведение се позовават на ретроспективни проучвания и най-вече при наличие на резидуална болест и метастази в лимфни възли.¹³ Препоръките на NCCN за приложение на флуоропиримидин-базирано лъчехимиолечение при резециран uXK като възможна терапевтична опция след R1-резекция или при наличие на позитивни лимфни възли се позовават на данни от проучване SWOG S0809. Това фаза II проучване включва 79 пациенти с eXK или карцином на жлъчни пътища след R0/R1 резекция и обследва адювантно приложение на *gemcitabine-caprecitabine*, последвано от едновременно приложение на *caprecitabine* и лъчелечение.²³ Повече доказателства и провеждане на фаза III проучвания биха били в подкрепа на тази стратегия.

Препоръки на международни ръководства за АХТ

Актуалните препоръки на ESMO за адювантна терапия при карциноми на жлъчни пътища също се позовават на резултатите от проучване BILCAP, като експертите препоръчват приложение на *caprecitabine* в адювантен аспект при пациенти с XK или КЖМ след оперативно лечение [ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) II, A].²⁴

Ръководството на NCCN също препоръчва приложение на *caprecitabine* като адювантна терапия след хирургична резекция за uXK.²⁵

Бъдещи насоки

Редица клинични проучвания, чиито резултати се очакват през следващите години, имат за цел подобряване на резултатите в лечението на XK в адювантен аспект. АСТИССА-1 е фаза III мултицентрово РКП, провеждано в Европа, което сравнява адювантно приложение на *gemcitabine* и *cisplatin* срещу *caprecitabine* при па-

циенти след хирургично лечение за карцином на жлъчни пътища.²⁶ Други фаза III проучвания се провеждат в Китай и Корея и сравняват комбинация *gemcitabine* плюс *caprecitabine* срещу самостоятелно приложение на *caprecitabine* в адювантен аспект. Резултатите от тези проучвания се очакват с нетърпение, а евентуални положителни данни биха могли да наложат комбинирана химиотерапия като нов стандарт на поведение.

Заклучение

Научните доказателства до момента подкрепят адювантно приложение на *caprecitabine* след хирургическа резекция за карцином на жлъчни пътища. Въпреки това са необходими по-мощни изследвания за установяване на най-ефективните стратегии за адювантно лечение при това хетерогенно и агресивно заболяване.

Литература

1. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (9): 557-588.
2. Rumgay H, Ferlay J, de Martel C, et al. Global, regional, and national burden of primary liver cancer by subtype. *Eur J Cancer* 2022; 161: 108-118.
3. Doherty B, Nambudiri VE, Palmer WC. Update on the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Current Gastroenterology Reports* 2017; 19 (1): 2.
4. Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, et al. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *JAMA Surgery* 2014; 149 (6): 565-574.
5. Tsung C, Quinn PL, Ejaz A. Management of intrahepatic cholangiocarcinoma: A narrative review. *Cancers* 2024; 16 (4): 739.
6. Bekki Y, Von Ahrens D, Takahashi H, et al. Recurrent Intrahepatic cholangiocarcinoma - Review. *Front Oncol* 2021; 11: 776863.
7. Choi WJ, Williams PJ, Claasen MPAW, et al. Systematic review and meta-analysis of prognostic factors for early recurrence in intrahepatic cholangiocarcinoma after curative-intent resection. *Ann Surg Oncol* 2022; 29 (7): 4337-4353.

8. Soares KC, Jarnagin WR. The landmark series: hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2021; 28 (8): 4158-4170.
9. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): A randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2019; 20 (5): 663-673.
10. Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, et al. Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2023; 401 (10372): 195-203.
11. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER G1): A randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2019; 37 (8): 658-667.
12. Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg* 2018; 105 (3): 192-202.
13. Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30 (16): 1934-1940.
14. Ghidini M, Tomasello G, Botticelli A, et al. Adjuvant chemotherapy for resected biliary tract cancers: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2017; 19 (9): 741-748.
15. Ma KW, Cheung TT, Leung B, et al. Adjuvant chemotherapy improves oncological outcomes of resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (5): e14013.
16. Ke Q, Lin N, Deng M, et al. The effect of adjuvant therapy for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma after surgical resection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15 (2): e0229292.
17. Rangarajan K, Simmons G, Manas D, et al. Systemic adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020; 46 (4 Pt A): 684-693.
18. Song S, Yang W, Tian H, et al. The efficacy and safety of 5-fluorouracil based adjuvant therapy in resected biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022; 46 (2): 101788.
19. Wang ML, Ke ZY, Yin S, et al. The effect of adjuvant chemotherapy in resectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis and systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019; 18 (2): 110-116.
20. Ma WJ, Jin YW, Wu ZR, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials of adjuvant chemotherapy for resected biliary tract cancers. *HPB (Oxford)* 2020; 22 (7): 939-949.
21. Messina C, Merz V, Frisinghelli M, et al. Adjuvant chemotherapy in resected bile duct cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 143: 124-129.
22. Kish M, Chan K, Perry K, et al. A systematic review and network meta-analysis of adjuvant therapy for curatively resected biliary tract cancers. *Curr Oncol* 2020; 27 (1): e20-e26.
23. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, 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; 33 (24): 2617-2622.
24. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34 (2): 127-140.
25. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Biliary Tract Cancers. Version 2.2024 ed.; 2024.
26. Stein A, Arnold D, Bridgewater J, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin compared to observation after curative intent resection of cholangiocarcinoma and muscle invasive gallbladder carcinoma (ACTICCA-1 trial) – a randomized, multidisciplinary, multinational phase III trial. *BMC Cancer* 2015; 15: 564.

ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ АВАНСИРАЛ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ –
НАСТОЯЩЕ ИЛИ БЪДЕЩЕ

д-р Радослав Мангалджиев

Отделение по медицинска онкология, СБАЛОЗ Проф. д-р М. Мушмов – София

ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ АВАНСИРАЛ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ – НАСТОЯЩЕ ИЛИ БЪДЕЩЕ

д-р Радослав Мангалджиев

Отделение по медицинска онкология, СБАЛОЗ Проф. д-р М. Мушмов – София

ОБЗОР

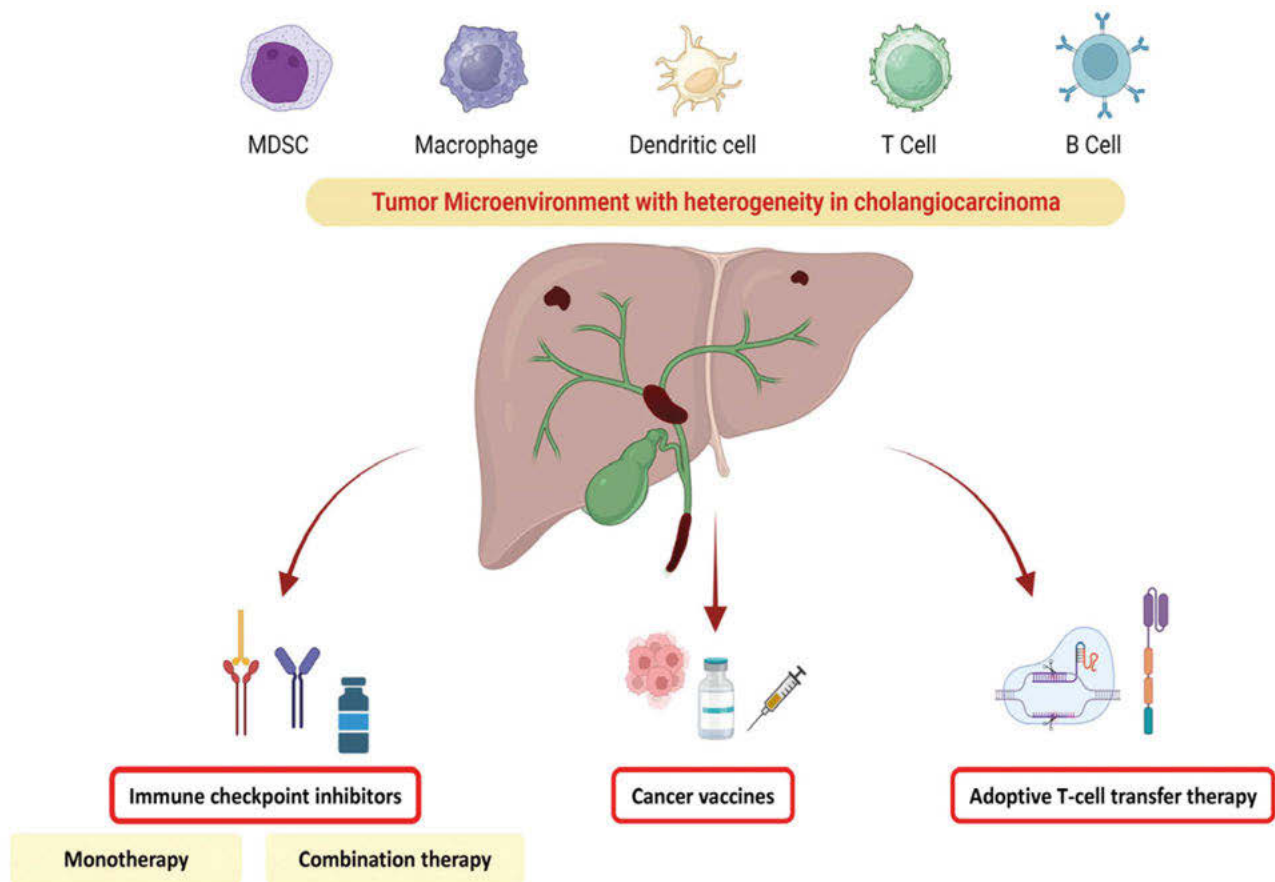
Холангиокарциномът (ХК) е рядко злокачествено заболяване на стомашно-чревния тракт с агресивно поведение и лоша прогноза. Традиционно се класифицира според мястото на засягане като интрахепатален (иХК), перихилусен (пХК) и дистален (дХК). Множество генетични и епигенетични фактори са включени в неговата патогенеза. През последното десетилетие химиотерапията остава стандартно лечение за първа линия с разочароваща средна обща преживяемост (ОП) от 11 месеца за локално напреднала и метастатична болест. Появата на имунотерапия революционизира лечението на панкреато-билиарните злокачествени заболявания, предлагайки трайни отговори с безопасен терапевтичен профил. Към днешна дата не е постигнат значителен напредък в лечението. Нови имунотерапевтични методи, като ваксини срещу рак, адоптивна клетъчна терапия и комбинации от имунни чекпойнт инхибитори (ИЧИ) с гругу агенти в момента се изследват и могат да подобрят прогнозата и ОП. Усилията за намиране на предиктивни биомаркери заедно с множество клинични изпитвания също продължават. Този преглед представя текущия напредък и бъдещите перспективи на имунотерапията при лечение на ХК.

Увод

Холангиокарциномът (ХК) е част от общия спектър на карциномите на жлъчни пътища и представлява най-рядко, но най-агресивно от всички билиарни злокачествени заболявания. Характеризира се анатомично на интрахепатален (иХК), перихилусен (пХК), дистален (дХК) и карцином на жлъчен мехур (КЖМ).¹ Честотата и смъртността от ХК нарастват през последните три десетилетия. Той е по-разпространен при възрастни мъже и са описани няколко рисков фактора, като затлъстяване, вирусен хепатит със/без цироза, първичен склерозиращ холангит, захарен диабет, хепатолитиоза и инфекции с чернодробни метили. Въпреки това,

заслужава да се отбележи, че около 50-60% няма идентифицируем причинен фактор.^{2, 3} Хирургичната резекция е единствен потенциален вариант за лечение, но се използва само в 25% от случаите, макар и с висока заболяемост и смъртност. По-голяма част от пациентите се представят с авансирало/метастатично заболяване при поставяне на диагноза. От 2010 г. насам системната химиотерапия (комбинация от *gemcitabin + cisplatin*) е избор за лечение на първа линия въз основа на резултати от две забележителни фаза III проучвания АВС-02 и фаза II ВТ22.^{4, 5} Въпреки това, нивата на обща преживяемост (ОП) са доста скромни (11-12 месеца).

Имуноонкологията осъществи революция в терапевтичния арсенал на различни злокачествени



Фигура 1. Потенциални терапевтични таргети за имунотерапия при холангиокарцином⁷

вени солидни тумори, но използването ѝ при ХК заслужава допълнително проучване. Терминът *имунотерапия* включва три възможности: имунни чекпойнт инхибитори (ИЧИ), ваксини срещу рак и адоптивен клетъчен трансфер (Фиг. 1). Първата включва инхибитори на програмирана смърт 1 (PD-1), програмирана смърт-лиганд 1 (PD-L1) и цитотоксичен Т-лимфоцитен антиген-4 (CTLA-4).⁶

По правило ХК се характеризира с изразена дезмопластична строма, състояща се предимно от свързани с рака фибробласти и силно реактивна туморна микро среда (ТМЕ), водещи до Т-клетъчно медирано отхвърляне, инхибиране на антитуморния имуноен отговор и стимулиране на туморогенезата, както и вероятно повлияване на механизма на химиотерапия.⁸ Този имуноен пейзаж притежава огромен потенциал за изграждане на последващи нови стратегии за лечение.

Този преглед помага за изясняване на концепцията за имунотерапия при ХК, да се разбере хетерогенността на тумора и потенциалните бъдещи терапевтични цели.

Монотерапия с имунни чекпойнт инхибитори

На Табл. 1 са представени клиничните проучвания и ефективността на изследваните ИЧИ при ХК.

Pembrolizumab. Keynote 28 е фаза I проучване, което оценява ефикасността на анти-PD-1 моноклоналното антитяло *pembrolizumab* при лечение на пациенти с различни видове солидни тумори (10 mg/kg на всеки 2 седмици в продължение на 2 години). Това проучване включва 24 пациенти с хистологично или цитологично потвърден ХК и с прогресия на стандартно ле-

ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ АВАНСИРАЛ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...

Таблица 1. Проучвания за използване на ИЧИ като монотерапия при карцином на жлъчни пътища (включително холангиокарцином)

Терапия	Проучване	Таргет	Фаза	Линия терапия	ORR (%)	OS (m)	PFS (m)
<i>Pembrolizumab</i>	KEYNOTE-028	PD-1	I	втора	13	5.7	1.8
<i>Pembrolizumab</i>	KEYNOTE-158	PD-1	II	втора	5.8	7.4	2
<i>Nivolumab</i>	NCT02829918	PD-1	II	втора	22	14.2	3.68
<i>Nivolumab</i>	JapicCTI-153098	PD-1	I	втора	3	5.2	1.4
<i>Durvalumab</i>	NCT01938612	PDL1	I	втора	4.8	8.1	2
<i>Bintrafusp alfa</i>	NCT02699514	PD-L1 TGFβ-RII	I	втора	20	12.5	2.5

Съкращения: PD-1, протеин на програмирана клетъчна смърт-1; TGF-R, рецептор на трансформиращ растежен фактор; ICI, имунен чекпойнт инхибитор; ORR, степен на обективен отговор; OS, обща преживяемост; PFS, преживяемост без прогресия

чение. Основен критерий за включване е PD-L1 позитивност (повече от 1% туморна и свързана с тумор клетъчна експресия) със средно проследяване от 5.7 месеца. *Pembrolizumab* демонстрира трайна антитуморна активност при 13% от пациентите с напреднал ХК. Степенът на обективен отговор (COO) е 13.0%. Средната обща преживяемост (ОП) е 5.7 месеца, със средна преживяемост без прогресия (ПБП) от 1.8 месеца. Само един пациент е преустановил преждевременно лечение поради автоимунна хемолитична анемия. Около 16.7% от тях са имали нежелани събития (НС) от степен 3; най-често срещани са треска (16.7%), гагене (12.5%) и сърбеж (12.5%).⁹

Keynote 158 е фаза II проучване, включващо 104 пациенти с рецидивиращ и напреднал ХК, които получават интравенозни инфузии на *pembrolizumab* (200 mg на всеки 3 седмици в продължение на 2 години или до прогресия на заболяването или непоносима токсичност). Средната продължителност на проследяването е 7.5 месеца. Показателят за COO е 5.8%, а ОП е 7.4 месеца, с ПБП от 2.0 месеца. При допълнителен подгрупов анализ при пациенти с PD-L1-положителни тумори COO е 6.6%, средната ПБП е 1.9 месеца и средната ОП е 7.2 месеца, докато тези с PD-1-отрицателни тумори имат COO от 2.9%. В това проучване 12.5% от паци-

ентите демонстрират НС от степен 3, а 5.8% преустановяват лечението поради нежелани реакции, които включват пневмонит, бъбречна недостатъчност, повишени чернодробни ензими и хепатално увреждане. Най-често срещани НС са умора (14.4%), обрив (11.5%) и пруритус (8.2%). Заклучението е, че монотерапия с *pembrolizumab* осигурява трайна антитуморна активност, независима от експресията на PD-L1, с управляема токсичност при пациенти с напреднал ХК.¹⁰

Nivolumab. Този ИЧИ е оценен със и без химиотерапия (*cisplatin*, *gemcitabine*) в японско фаза I кохортно проучване. То включва две групи, всяка от 30 пациенти с неоперабилен или рецидивиращ карцином на жлъчни пътища, които са рефрактерни/непоносими към *gemcitabine*-базирано лечение: едната група получава монотерапия с 240 mg *nivolumab* на всеки 2 седмици, а втората е рандомизирана за същата доза *nivolumab* в комбинация с *cisplatin* (25 mg/m²) и *gemcitabine* (1000 mg/m²). Докато кохортата с монотерапия демонстрира средна ОП от 5.2 месеца, средна ПБП от 1.4 месеца и само един от 30 пациенти показва обективен отговор, групата с комбинирана терапия показва средна ОП от 15.4 месеца, средна ПБП от 4.2 месеца и 11 от 30 пациенти имат обективен отговор.¹¹ *Nivolumab* е оценен допълнително в многоцентрово фаза II проуч-

ване, включващо 54 пациенти с хистологично потвърдена ХК, чието заболяване прогресира, докато са лекувани с поне една линия, но не повече от три линии системна химиотерапия. Постигнатата СОО е 22%, а степента на контрол на болестта (СКБ) е 59%. Всички пациенти, отговорили на лечението, не са с MSI-H. Медианата на ПБП е 3.68 месеца, а средната ОП е 14.24 месеца в популацията с намерение за лечение. Туморната експресия на PDL1-1 корелира с угължена ПБП. Най-чести НС са хипонатриемия (6%) и повишена алкална фосфатаза (4%).¹² Тези клинични проучвания потвърждават клиничната ефикасност на *nivolumab* за напреднал ХК, като монотерапия или в комбинация, с приемлив профил на НС.

Durvalumab. Този ИЧИ е оценен във фаза I проучване, със или без *trametinumab* (анти-CTLA-4), при напреднали солидни тумори, включително ХК. Двама от 42 пациенти, получаващи *durvalumab* като монотерапия, демонстрират частичен отговор (СОО = 4.8%) в сравнение със 7 от 65 пациенти, които получават комбинирана терапия (СОО = 10.8%). Средната ОП е 8.1 месеца за монотерапия срещу 10.1 месеца за комбинираната група. Около 64% от пациентите в групата на монотерапия срещу 82% на комбинирана терапия имат НС от всякаква степен. Двама пациенти в кохортата на монотерапия и 5 в групата на комбинирана терапия са преустановили лечението в резултат на НС.¹³

Bintrafusp alfa. Този агент инхибира пролиферацията на злокачествени клетки чрез комбиниране на механичното действие на два протеина – трансформиращ растежен фактор (TGF-бета) и PD-L1, което го прави бифункцио-

нален слят протеин. Доказателство за тази концепция е показано във фаза I проучване, при което 20 азиатски пациенти (диagnoстицирани с метастатичен/локално авансирал ХК) с неуспешно лечение от първа линия получават *bintrafusp alfa* (1200 mg на всеки 2 седмици). Шест пациенти постигат OR (20%), докато само двама са с пълен отговор (CR). Медианата на ПБП е 2.5 месеца, а средната ОП е 12.7 месеца. Най-често срещаните НС са обрив (17%), треска (13%), папулозен обрив (по 13%) и повишена липаза (10%).¹⁴

Комбинирана имунотерапия

Комбиниране на инхибитори на CTLA-4 и PD-1 може да има синергичен антитуморен ефект, водещ до повишена активност и повишена инфилтрация на тумор-инфилтриращи лимфоцити (TILs), както и намаляване на регулаторните Т-клетки (Tregs) в микросредата на ХК.¹⁵ На Табл. 2 са представени клиничните проучвания и ефективността на изследваните комбинираните режими при ХК.

Nivolumab и ipilimumab. В многоцентрово фаза II проучване, включващо 39 случая на метастатичен ХК (16 с uХК, 10 с eХК и 13 с КЖМ), е проучена комбинацията от *nivolumab* и *ipilimumab*. Тридесет и трима пациенти (85%) са получавали преди това минимум една линия системно лечение. *Nivolumab* (3 mg/kg) и *ipilimumab* (1 mg/kg) са прилагани на всеки 3 седмици в продължение на 4 цикъла, последвани от *nivolumab* на всеки 2 седмици, общо до 96 седмици или до прогресия на заболяването, или неприемливи токсични събития. Стойност на СОО от 23%

Таблица 2. Проучвания за комбинирано използване на ИЧИ при карцином на жлъчни пътища (включително холангиокарцином)

Терапия	Проучване	Таргет	Фаза	Линия терапия	ORR (%)	OS (m)	PFS (m)
<i>Nivolumab</i> + <i>Ipilimumab</i>	CA209-538	PD-1 CTLA4	II	втора	23	5.7	2.9
<i>Durvalumab</i> + <i>Trametinumab</i>	NCT01938612	PD-L1, CTLA4	II	втора	10.8	10.1	-

Съкращения: PD-1, протеин на програмирана клетъчна смърт-1; TGF-R, рецептор на трансформиращ растежен фактор; ICI, имунни чекпойнт инхибитори; ORR, степен на обективен отговор; OS, обща преживяемост; PFS, преживяемост без прогресия

ИМУНОТЕАРПИЯ ПРИ АВАНСИРАЛ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...

Таблица 3. Проучвания на ИЧИ с химиотерапия при карцином на жлъчни пътища (включително холангиокарцином)²⁰

Терапия	Проучване	Таргет	Фаза	Линия терапия	ORR (%)	OS (m)	PFS (m)
<i>Nivolumab cisplatin/gemcitabine</i>	JapicCTI-153098	PD-1	II	първа	37	15.4	4.2
<i>Nivolumab cisplatin/gemcitabine</i>	NCT03311789	PD-1	II	първа	55.6	8.5	6.1
<i>Camrelizumab Gemcitabine/oxaliplatin</i>	NCT03486678	PD-1	II	първа	54	11.8	6.1
<i>Camrelizumab Gemcitabine/oxaliplatin</i> или FOLFOX	NCT03092895	PD-1	II	първа	16.3	12.4	5.3
<i>Durvalumab Cisplatin/gemcitabine</i>	NCT03046862	PD-L1	II	първа	73.3	18.1	11
<i>Durvalumab + GEMCIS</i>	TOPAZ-1	PD-L1	III	първа	26.7 vs. 18.7	12.8 vs. 11.5	7.2 vs. 5.7

Съкращения: PD-1, протеин на програмирана клетъчна смърт-1; ICI, имунни чекпойнт инхибитори; GEMCIS, *gemcitabine-cisplatin*; FOLFOX, 5-FU, *leucovorin* и *oxaliplatin*; ORR, степен на обективен отговор; OS, обща преживяемост; PFS, преживяемост без прогресия.

е наблюдаван при 9 от 39 пациенти, със СКБ от 44%. Медианата на ПБП е 2.9 месеца, със средна ОП от 5.7 месеца. Имуносвързани НС са докладвани при 49% от пациентите, като 15% са от степен 3-4.¹⁶ Следователно комбинираната терапия с *nivolumab* и *ipilimumab* показва значим отговор при напреднали случаи на uХК, което налага бъдещи проучвания в това отношение.

По подобен начин ефикасността на комбинацията *nivolumab* и *ipilimumab* е изследвана в мултиинституционално фаза II клинично изпитване за пациенти с напреднал ХК, които преди това не са получавали системна терапия. Първата група пациенти получава *gemcitabin*, *cisplatin* и *nivolumab*, докато другата получава *nivolumab* и *ipilimumab*. Лечението е приложено на 68 от 75 рандомизирани пациенти (рамо А = 35, рамо В = 33). Показателят за ПБП на 6-ти месеца е 59.4% в рамо А и 21.2% в рамо В. Медианата на ПБП и ОП са съответно 6.6 и 10.6 месеца в рамо А и 3.9 и 8.2 месеца в рамо В. Неутропения (34.3% в рамо А) е най-често хематологично НС от степен 3-4, свързана с лечението, като умора (8.6% в рамо А) и повишени трансaminaзи (9.1% в рамо В) са най-чести нехематологични НС.¹⁷ На практика в това проучване комбинираната терапия не подобрява 6-месечната ПБП.

***Durvalumab* и *tremelimumab*.** Както беше споменато по-горе, ефикасността и безопасността на двоен режим от *durvalumab* и *tremelimumab* са оценени във фаза I проучване на 65 азиатски пациенти с напреднал ХК. Седем пациенти (11%) демонстрират СОО от 10.8%, със средна ОП от 10.1 месеца, средна ПБП от 1.6 месеца и средна продължителност на отговора (СПО) от 8.5 месеца. Показателят на СКБ е 32.2% за 12 седмици. Нежелани събития от степен 3, свързани с лечението, се наблюдават при 23% от пациентите. Петима пациенти са прекратили терапията и е докладван един смъртен случай поради лекарствено индуцирано чернодробно увреждане.¹⁸

Имунни чекпойнт инхибитори и химиотерапия

Антитуморният ефект на химиотерапията е свързан не само с нейния цитотоксичен ефект върху туморните клетки, но и с потенциална индукция на имунния отговор на гостоприемника. Това може да засили имуногенността на раковите клетки чрез индуциране на имуногенна клетъчна смърт (ICD). Друг противотуморен механизъм на химиотерапевтичните средства е

инхибиране на механизми за избягване на имунитета, използвани от туморите. По-голяма част от проучванията за химиотерапия при ХК в напреднал стадий експлоатират режим GEMCIS като основна химиотерапевтична база, въпреки че са използвани и *oxaliplatin*-базиран режим.¹⁹ На Табл. 3 са представени клиничните проучвания и ефективността на комбинирани химио-имунотерапевтични режими при ХК.

В проучване на неоперабилен или рецидивиращ ХК с непоносимост към *gemcitabine* пациентите получават монотерапия с *nivolumab* (n = 30), а химионаивните получават комбинирана терапия с *nivolumab* плюс GEMCIS (n = 30). В първата група само един пациент постига обективен отговор, със средна ОП от 5.2 месеца и средна ПБП от 1.4 месеца. От друга страна, рамото на комбинираната терапия показва 11 от 30 пациенти с обективен отговор, със средна ОП от 15.4 месеца и средна ПБП от 4.2 месеца.²¹

В друго проучване е изследвана комбинация от режим GEMCIS и *nivolumab* при 32 пациенти с метастатичен ХК. Групата на комбинирана терапия демонстрира средна ПБП от 6.1 месеца и средна ОП от 8.5 месеца. Сред пациенти със и без предшестваща химиотерапия няма значими разлики за средна ПБП и ОП. Освен това, експресията на PD-L1 не е свързана с преживяемостта или общия отговор.²² И в двете проучвания най-чести НС на комбинираната терапия са левкопения и тромبوцитопения с контролируем общ профил.

Ефикасността и безопасността на *camrelizumab*, *gemcitabine* и *oxaliplatin* (GEMOX) като терапия на първа линия са оценени във фаза II проучване. Средната СОО е 50%, а средната ПБП и ОП са съответно 6.1 и 11.8 месеца. Умората (73%) и треската (73%) са най-чести НС, свързани с лечението. Показателят СОО е 80% при пациенти с PD-1-положителен пропорционален резултат на тумора $\geq 1\%$.²³ Във друго фаза II проучване за напреднал ХК *camrelizumab* е изследван в комбинация с химиотерапия. Двете рамена на лечение са както следва: група 1 (n = 29) получава *camrelizumab*, 5-FU, *leucovorin* и *oxaliplatin* (FOLFOX4), а група 2 (n = 63) получава *camrelizumab*, *gemcitabine* и *oxaliplatin* (GEMOX). Медианата на ПБП и ОП са съответно 5.3 и 12.4

месеца. Нежелани реакции от степен ≥ 3 се наблюдават при 82.8% от групата с Sam-FOLFOX4 и при 68.3% от групата с Sam-GEMOX.

Ретроспективно китайско проучване сравнява комбинация от химиотерапия плюс PD-1 инхибитори (75 случая) с група със самостоятелна химиотерапия (59 случая). Медианата на ПБП е съответно 5.8 срещу 3.2 месеца, без съществена разлика в отговора на тумора: СПО е 80.4%, а СОО е 21.7% в комбинираната група. Хепатит, обрив и хипотиреозидизъм са свързаните с лечението НС от степен 3-4 в групата на анти-PD-1 + химиотерапия, но нивата на левкопения (степен 3-4) са сходни между двете групи (4,3 % срещу 6,5%).²⁴

Като лечение от първа линия за напреднал ХК фаза III проучване TOPAZ-1 показва, че комбинация от *durvalumab* и режим GEMCIS достоверно подобрява преживяемостта (средно 12.8 срещу 11.6 месеца) в сравнение с група, лекувана със самостоятелна химиотерапия. Пациентите са разделени на две групи: една, получаваща *durvalumab* с GEMCIS за 8 цикъла, последвани от *durvalumab* за 4 цикъла, и втора, получаваща плацебо до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. Средната ОП е съответно 12.9 срещу 11.3 месеца. Процентите за ОП на първа и втора години са съответно 54.3% срещу 47.1% и 23.6% срещу 11.5%. Освен това, добавяне на *durvalumab* към GEMCIS подобрява ПБП (7.2 срещу 5.7 месеца) и СОО (26.7% срещу 18.7%). Честотата на НС от степен ≥ 3 са сравними между двете групи (60.9% срещу 63.5%), което вероятно показва, че само химиотерапията е отговорна за профила на НС. Едно интригуващо откритие в проучването е, че на пациентите е осигурен период без химиотерапия и забележителна 2-годишна честота на ОП. Освен това, проучването показва по-висок процент на преживяемост в азиатската в сравнение с останалата популация.²⁵

Доказано е, че расовото несъответствие в отговора към ИЧИ е вярно и за други злокачествени заболявания (като недренноклетъчен белодробен карцином, карцином на глава и шия, карцином на гърда и на хранопровод и стомашен карцином), където имунотерапията показва по-високи клинични отговори (резултати за прежи-

ИМУНОТЕАРПИЯ ПРИ АВАНСИРАЛ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...

вземост) в азиатски популации. Неотдавнашен систематичен преглед и метаанализ подсилва горните резултати, демонстрирайки по-високи клинични отговори (ОП и ПБП) на терапията с PD-1- и PD-L1-инхибитори при азиатци. Общият коефициент на риск (HR) за азиатски срещу неазиатски пациенти с рак е съответно 0.69 срещу 0.82 за ОП и 0.54 срещу 0.69 за ПБП.²⁶ Няколко обяснения са постулирани за този расов отговор на имуноterapiaта при различни злокачествени заболявания, включително и при ХК: първо, предполага се, че етническите различия в соматичните мутации (като *STK11*, *TP53* и *EGFR*), съществуващи между азиатски и неазиатски популации, посочени като „азиатски подтип“, влияят върху ефикасността на ИЧИ²⁷; второ, клирънсът на антитела влияе върху клиничния отговор на ИЧИ между азиатски и кавказки етноси²⁸. Следователно всички тези фактори трябва да бъдат взети под внимание, докато се оценява ОП/ПБП за ИЧИ в разнообразна етническа популация от рак.

Друго фаза II проучване оценява комбинация от *durvalumab*, *tremelimumab* и химиотерапия при 121 химионаивни метастатични тумори на жлъчни пътища. Биомаркерна кохорта (ВМС) включва 33 пациенти, получаващи GEMCIS за един цикъл, последван от GEMCIS, *durvalumab* и *tremelimumab* на всеки 3 седмици до прогресия на заболяването. Във втората група 45 пациенти са лекувани с GEMCIS и *durvalumab* в три комбинирани кохорти. Третата група има 46 случая, получили GEMCIS, *tremelimumab* и *durvalumab*. Показателят СОО е еквивалентен във втора и трета група и е най-нисък за ВМС (73.3% срещу 73.4%, срещу 50%) с медуана на ПБП съответно

11.9 срещу 11, срещу 13 месеца. Средната ОП е съответно 15, 18.1 и 20.7 месеца.²⁹

Имунни чекпойнт инхибитори и антиангиогенни агенти

По правило ХК се характеризира с повишена експресия на неоангиогенни пътища, включително VEGF.³⁰ На Табл. 4 са представени клиничните проучвания и ефективността на комбинирани имунотерапевтични и антиангиогенни режими при ХК.

Ефикасността и безопасността на комбинация на *lenvatinibe* с *pembrolizumab* са изследвани при 31 пациенти с напреднал карцином на жлъчни пътища в проучване LEAP-005. Показателят за СОО е 10%, средната ПБП е 6.1 месеца, а средната ОП е 8.6 месеца. Хипертония, дисфония и диария са най-често срещани НС.³¹

Toripalimab и *lenvatinib* в комбинация с GEMOX са изследвани във фаза II проучване като терапия от първа линия за напреднал иХК. Стойността на СОО е 80%, ПБП е 10 месеца, а ОП не е постигната. Жълтеница, обрив и протеинурия са често срещани НС, свързани с лечението.³²

Адоптивна клетъчна терапия

Адоптивната клетъчна терапия се състои от генно модифицирани Т-клетки, експресиращи „химерни“ антигенни рецептори (CARs) или туморни антиген-специфични Т-клетъчни рецеп-

Таблица 4. Изпитвания на ИЧИ с антиангиогенни агенти при карцином на жлъчни пътища (включително холангиокарцином)

Терапия	Проучване	Таргет	Фаза	Линия терапия	ORR (%)	OS (m)	PFS (m)
<i>Lenvatinib</i> + <i>Pembrolizumab</i>	LEAP-005	PD-1	II	втора	10	8.6	6.1
<i>Toripalimab</i> и <i>Lenvatinib</i> + GEMOX	NCT03951597	PD-1	II	първа	80	NA	10

Съкращения: PD-1, протеин на програмирана клетъчна смърт-1; ICI, имунни чекпойнт инхибитори; GEMOX, *gemcitabine-oxaliplatin*; ORR, степен на обективен отговор; OS, обща преживяемост; PFS, преживяемост без прогресия

тори (TCRs), засилвайки способността им да разпознават и елиминират злокачествени клетки.³³

Т-клетъчен химерен антигенен рецептор (CAR-T клетки). CAR-T-клетъчната терапия е насочена към специфични антигени, свързани с рака. Потенциална цел при ХК е рецепторът муцин 1 (MUC1), който е високо експресирани и е свързан с лоша прогноза и кратка преживяемост. Наскоро бе създадена CAR-T от четвърто поколение, съдържаща анти-MUC1 домейни. Епидермалният растежен фактор HER-2 е силно експресирани при 3-19% от пациентите, засегнати от злокачествени заболявания на жлъчни пътища. Във фаза I клинично изпитване, проведено от *Feng et al.*, 11 пациенти с напреднал HER2-позитивен ХК са лекувани с *cyclophosphamide* и *paclitaxel*, последвани от HER2-насочени CAR-T клетки, с умерени резултати: един пациент е с частичен отговор и пет – със стабилно заболяване.³⁴

Друга цел във фаза I проучване е рецепторът на епидермалния растежен фактор (EGFR), който също се експресира при ХК. Изследван е отговорът на 19 пациенти (14 с ХК), които преди това са лекувани с *cyclophosphamide* и *paclitaxel* и след това са получили EGFR-насочена CAR-T терапия. За съжаление, само един пациент постига пълен отговор, докато 10 са със стабилно заболяване в периода на проучване от 22 месеца.³⁵

Тумор-инфилтриращи лимфоцити (TILs). По правило ХК може да бъде разделен на такива, които се изявяват с инфилтрация на имунни клетки, и такива, които не отговарят на терапия.³⁶ Към днешна дата потенциалното участие на TILs в имуноterapia на ХК е ограничено в проучванията върху животни и *in vitro*. *Diggs et al.* изследват комбинирана терапия на анти-CD4/PD-1 агенти в миши модели на иХК и демонстрират силно активирани клетки естествени убийци (NK) и CD4+/CD8+ Т-клетки, които увреждат злокачествения клетъчен растеж и угължават преживяемостта.³⁷

Ваксинаотерапия

Ваксините срещу рак представляват бързо развиващ се арсенал в областта на изследванията в онкологията. Активирането на имунната система на пациента, повишаването на

имуногенността и индуцирането на клетъчни и хуморални имунни отговори за блокиране на неопластичната еволюция изглежда обещаваща терапевтична стратегия.⁶ Експериментални проучванията върху плъхове предполагат ефикасността на ДНК ваксина, насочена към CTLA-4 и PD-1, докато други проучвания се фокусират върху разработването на иРНК ваксини за ХК, насочени към туморни антигени (CD247, TRRAP, FCGR1A).^{38,39} Понастоящем има два антигена, специфични за злокачествено заболяване и включени във ваксинаотерапията: туморен антиген на *Wilms* (WT1) и муцин 1 (MUC1). И двата са силно експресирани в ХК и са свързани с по-лоша прогноза.²⁵ Клинично изпитване, изучаващо комбинацията от *gemcitabin* и WT1 (ваксина с единичен антиген), включва 8 пациенти с ХК и демонстрира безопасност и ефикасност със сравними НС.⁴⁰

По сходен механизъм мултиантигенни ваксини изглежда имат по-добри резултати чрез разпознаване едновременно от МНС-I и МНС-II и чрез индуцирането на CD4+/CD8+ клетъчен отговор. *Aruga et al.* демонстрират средна ОП от 9.7 месеца и целенасочен имуноен отговор при всички 9 пациенти с напреднал ХК, използвайки мултиантигенна ваксина (HLA-A2402 restricted epitope peptides-cell division associated 1 (CDCA1), cadherin 3 (CDH3) и kinesin family member 20A (KIF20A)).⁴¹

Ваксини с дендритни клетки DCs съдържат мощни и ефективни антиген-представящи клетки, индуциращи производство на цитотоксични Т-клетки и специфичен антинеопластичен клетъчен имунитет.⁴² Ретроспективно проучване на пациенти с неоперабилен метастатичен ХК, получаващи DC-базирана имуноterapia, демонстрира, че 15% от случаите са със стабилно заболяване, заедно с приемлив профил на токсичност.⁴³

Бъдещи насоки

Резултатите от проучване TOPAZ-1 откриват нови хоризонти в лечението на хеморефрактерни напреднали ракови заболявания на жлъчните пътища. Добавянето на *durvalumab* към режим GEMCIS е предложено като терапия

за първа линия при ХК, демонстрирайки полза за ОП.²⁵ Съществуват обаче множество фактори, за които е доказано, че влияят върху клиничната ефикасност на ИЧИ при различни режими на лечение. Основни пречки са наличие на интер/интратуморна хетерогенност и липса на предиктивни биомаркери. Най-важен в това отношение е дефицитът на протеини за възстановяване на несъответствието (MMR) и техния фенотип (наличие на микросателитна нестабилност, MSI) – само 3% от ХК имат dMMR и MSI-H фенотип.

От друга страна, ИЧИ са оценени в комбинирани терапии – с таргетни или антиангиогенни средства, локална аблация, радиоемболизация и интратуморно инжектиране на цитостатици. Предполага се, че тези подходи увеличават експозицията на туморни антигени или инхибират имunosупресивни елементи, което повишава имунния отговор, когато се комбинира с ИЧИ. Това представлява обещаваща област за бъдещи изследвания.

Локорегионалните терапии са тествани в комбинация с ИЧИ. Проучване на комбинация на *tremelimumab* (анти-CTLA-4) с микровълнова аблация при 20 случая с рефрактерен на лечение ХК показват стабилно заболяване в 31.3%, а средните ОП и ПБП са съответно 6.0 и 3.4 месеца. Предполага се, че тази комбинирана терапия увеличава циркулиращите активирани CD8+ Т-клетки.⁴⁴

През последните 4 години са разработени нови имунотерапевтични възможности и са предложени на проучвания за изследване на въздействието им върху ХК. Селектирани са четири различни подхода: първо, модулиране на туморната микросреда (цитокينوва модуляция, екстрацелуларен матрикс); второ, манипулиране на фекалния микробиом (използване на трансплантация на фекална микробиота и *vancomycin*); трето, насочване към имуногенни туморни пептиди (TLR) и четвърто, клетъчни терапии (HER2, НК-клетки). Всички тези бъдещи насоки могат да помогнат за клиничната ефикасност на имуноterapiaта при ХК.^{45, 46}

Друга предизвикателна област на изследване за имуноterapiaта при ХК е ефектът ѝ върху пациенти с автимуноен хепатит и други ав-

тимунони заболявания, тъй като тези индивиди по правило са изключени от изпитвания като TOPAZ-1. Тези пациенти често се лекуват с кортикостероиди и химиотерапия и лечението им е сложно.

Заклучение

Имуноterapiaта, включваща ИЧИ, туморни ваксини и конюгати на химерни антигенни Т-клетъчни рецептори, революционизира лечението на напреднал/метастатичен ХК. Хетерогенността на ХК възпрепятства откриването на надеждни биомаркери. Бързо трансформирацията се пейзаж при имуноterapiaта на ХК е изправен пред няколко предизвикателства: първо, наличието на богата туморна микросреда с имунно избягване трябва да бъде изяснено, защото регулира имунните отговори и влияе върху туморната ефикасност на ИЧИ (монотерапия или комбинация с химиотерапия); второ, непрекъснато нарастващият набор от комбинирани терапии показва отлични резултати при лечение на ХК. Подходът за комбиниране на ИЧИ с химио- и/или таргетна терапия предизвиква клиничен интерес. Резултатите от проучване TOPAZ-1 са начало на нова ера, удължаваща преживяемостта на пациенти с ХК. Към днешна дата не съществува валидиран предиктивен биомаркер (статус на MSI/MMR, PDL-1 или гр.) за определяне на подгрупи, отговарящи на терапия с ИЧИ, и за вземане на информирани клинични решения. Задълбоченото разбиране на туморната микросреда, както и хетерогенността в интер/интратуморните отговори, е важно за оптимизиране на имуноterapiaта срещу това злокачествено заболяване.

Литература

1. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma – Evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 95-111.
2. Clements O, Eliahoo J, Kim JU, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020; 72: 95-103.

3. Meserve J, Facciorusso A, Holmer AK, et al. Systematic review with meta-analysis: Safety and tolerability of immune checkpoint inhibitors in patients with pre-existing inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53: 374-382.
4. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273-1281.
5. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: A comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010; 103: 469-474.
6. Greten TF, Schwabe R, Bardeesy N, et al. Immunology and immunotherapy of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 22: 349-365.
7. Manthopoulos E, Ramai D, Dhar JW, et al. Cholangiocarcinoma in the era of immunotherapy. *Vaccines* 2023; 11: 1062. <https://doi.org/10.3390/v11>.
8. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma-evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 95-111. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.157.
9. Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies. *Int J Cancer* 2020; 147: 2190-2198.
10. Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies. *Int J Cancer* 2020; 147: 2190-2198.
11. Ueno M, Ikeda M, Morizane C, et al. Nivolumab alone or in combination with cisplatin plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer: A non-randomised, multicentre, open-label, phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 611-621.
12. Kim RD, Chung V, Alese OB, et al. A phase 2 multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6: 888-894.
13. Doki Y, Ueno M, Hsu CH, et al. Tolerability and efficacy of durvalumab, either as monotherapy or in combination with tremelimumab, in patients from Asia with advanced biliary tract, esophageal, or head-and-neck cancer. *Cancer Med* 2022; 11: 2550-2560.
14. Yoo C, Oh DY, Choi HJ, et al. Phase I study of bintrafusp alfa, a bifunctional fusion protein targeting TGF- β and PD-L1, in patients with pretreated biliary tract cancer. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e000564.
15. Lee HT, Lee SH, Heo YS. Molecular interactions of antibody drugs targeting PD-1, PD-L1, and CTLA-4 in immuno-oncology. *Molecules* 2019; 24: 1190.
16. Klein O, Kee D, Nagrial A, et al. Evaluation of combination nivolumab and ipilimumab immunotherapy in patients with advanced biliary tract cancers: Subgroup analysis of a phase 2 nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6: 1405-1409.
17. Sahai V, Griffith KA, Beg MS, et al. A randomized phase 2 trial of nivolumab, gemcitabine, and cisplatin or nivolumab and ipilimumab in previously untreated advanced biliary cancer: BiT-01. *Cancer* 2022; 128: 3523-3530.
18. Doki Y, Ueno M, Hsu CH, et al. Tolerability and efficacy of durvalumab, either as monotherapy or in combination with tremelimumab, in patients from Asia with advanced biliary tract, esophageal, or head-and-neck cancer. *Cancer Med* 2022; 11: 2550-2560.
19. Greten TF, Schwabe R, Bardeesy N, et al. Immunology and immunotherapy of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 22: 349-365.
20. Ciardiello D, Maiorano BA, Parente P, et al. Immunotherapy for biliary tract cancer in the era of precision medicine: Current knowledge and future perspectives. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 820.
21. Ueno M, Ikeda M, Morizane C, et al. Nivolumab alone or in combination with cisplatin plus gemcitabine in Japanese patients with unresectable or recurrent biliary tract cancer: A non-randomised, multicentre, open-label, phase 1 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 611-621.
22. Feng K, Liu Y, Zhao Y, et al. Efficacy and biomarker analysis of nivolumab plus gemcitabine and cisplatin in patients with unresectable or metastatic biliary tract cancers: Results from a phase II study. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e000367.
23. Chen X, Wu X, Wu H, et al. Camrelizumab plus gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced biliary tract cancer: A single-arm, open-label, phase II trial. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e001240.
24. Gou M, Zhang Y, Liu T, et al. PD-1 inhibitors could improve the efficacy of chemotherapy as first-line treatment in biliary tract cancers: A propensity score matching based analysis. *Front Oncol* 2021; 11: 648068.

25. Oh DY, He AR, Qin S, et al. Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Ann Oncol* 2022; 33: S1462-S1463.
26. Peng L, Qin BD, Xiao K, et al. A meta-analysis comparing responses of Asian versus non-Asian cancer patients to PD-1 and PD-L1 inhibitor-based therapy. *Oncoimmunology* 2020; 9: 1781333.
27. Schabath MB, Welsh EA, Fulp WJ, et al. Differential association of STK11 and TP53 with KRAS mutation-associated gene expression, proliferation and immune surveillance in lung adenocarcinoma. *Oncogene* 2016; 35: 3209-3216.
28. Feng Y, Wang X, Bajaj G, et al. Nivolumab exposure-response analyses of efficacy and safety in previously treated squamous or nonsquamous non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 5394-5405.
29. Arru C, De Miglio MR, Cossu A, et al. Durvalumab plus tremelimumab in solid tumors: A systematic review. *Adv Ther* 2021; 38: 3674-3693.
30. Song X, Hu Y, Li Y, et al. Overview of current targeted therapy in gallbladder cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5: 230.
31. Villanueva L, Lwin Z, Chung HC, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for patients with previously treated biliary tract cancers in the multicohort phase II LEAP-005 study. *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl. 3): 321.
32. Shi GM, Huang XY, Wu D, et al. Toripalimab combined with lenvatinib and GEMOX is a promising regimen as first-line treatment for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: A single-center, single-arm, phase 2 study. *Signal Transduct Target Ther* 2023; 8: 106.
33. Ruff SM, Shannon AH, Pawlik TM. Advances in targeted immunotherapy for hepatobiliary cancers. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 13961.
34. Feng K, Liu Y, Guo Y, et al. Phase I study of chimeric antigen receptor modified T cells in treating HER2-positive advanced biliary tract cancers and pancreatic cancers. *Protein Cell* 2018; 9: 838-847.
35. Guo Y, Feng K, Liu Y, et al. Phase I study of chimeric antigen receptor-modified t cells in patients with EGFR-positive advanced biliary tract cancers. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 1277-1286.
36. Woo SR, Corrales L, Gajewski TF. The STING pathway and the T cell-inflamed tumor microenvironment. *Trends Immunol* 2015; 36: 250-256.
37. Diggs LP, Ruf B, Ma C, et al. CD40-mediated immune cell activation enhances response to anti-PD-1 in murine intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2021; 74: 1145-1154.
38. Pan YR, Wu CE, Chen MH, et al. Comprehensive evaluation of immune-checkpoint DNA cancer vaccines in a rat cholangiocarcinoma model. *Vaccines* 2020; 8: 703.
39. Huang X, Tang T, Zhang G, et al. Identification of tumor antigens and immune subtypes of cholangiocarcinoma for mRNA vaccine development. *Mol Cancer* 2021; 20: 50.
40. Kaida M, Morita-Hoshi Y, Soeda A, et al. Phase I trial of Wilms tumor 1 (WT1) peptide vaccine and gemcitabine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer. *J Immunother* 2011; 34: 92-99.
41. Aruga A, Takeshita N, Kotera Y, et al. Phase I clinical trial of multiple-peptide vaccination for patients with advanced biliary tract cancer. *J Transl Med* 2014; 12: 61.
42. van Willigen WW, Bloemendal M, Gerritsen WR, et al. Dendritic cell cancer therapy: vaccinating the right patient at the right time. *Front Immunol* 2018; 9: 2265.
43. Kobayashi M, Sakabe T, Abe H, et al. DC-vaccine study group at the Japan Society of Innovative Cell Therapy (J-SICT). Dendritic cell-based immunotherapy targeting synthesized peptides for advanced biliary tract cancer. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1609-1617.
44. Xie C, Duffy AG, Mabry-Hrones D, et al. Tremelimumab in combination with microwave ablation in patients with refractory biliary tract cancer. *Hepatology* 2019; 69: 2048-2060.
45. Robbrecht D, Jungels C, Sorensen MM, et al. First-in-human phase 1 dose-escalation study of CAN04, a first-in-class interleukin-1 receptor accessory protein (IL1RAP) antibody in patients with solid tumours. *Br J Cancer* 2022; 126: 1010-1017.
46. Lopes JE, Fisher JL, Flick HL, et al. ALKS 4230: A novel engineered IL-2 fusion protein with an improved cellular selectivity profile for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2020; 8: e000673.

//

**ПЪРВА И ВТОРА ЛИНИЯ СИСТЕМНО ПРОТИВОТУМОРНО
ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ – АКТУАЛНА ЛИ Е
ТРАДИЦИЯТА**

//

доц. д-р Ася Консулова^{1,2}
д-р Радослав Мангалджиев³
д-р Марчела Колева⁴
д-р Ивелина Панджарова¹
д-р Цветан Йорданов¹
д-р Сара Тунчева¹
д-р Мелек Мусин¹
д-р Светлана Велчова¹
д-р Петър Спасов¹
д-р Иван Казмуков²

¹УСБАЛ по онкология – София

²Комплексен онкологичен център – Бургас

³СБАЛОЗ Проф. д-р М. Мушмов – София

⁴МБАЛ Св. София – София

ПЪРВА И ВТОРА ЛИНИЯ СИСТЕМНО ПРОТИВОТУМОРНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ – АКТУАЛНА ЛИ Е ТРАДИЦИЯТА

доц. д-р Ася Консулова^{1,2}
д-р Радослав Мангалджиев³
д-р Марцела Колева⁴
д-р Ивелина Панджарова¹
д-р Цветан Йорданов¹
д-р Сара Тунчева¹
д-р Мелек Мусин¹
д-р Светлана Велчова¹
д-р Петър Спасов¹
д-р Иван Казмуков²

¹УСБАЛ по онкология – София

²Комплексен онкологичен център – Бургас

³СБАЛОЗ Проф. д-р М. Мушмов – София

⁴МБАЛ Св. София – София

ОБЗОР

Настоящата статия е консенсус между специалисти по Медицинска онкология, участващи в Национален експертен борг на конференция СОНМ-МОРЕ 2024. Системното лечение при холангиокарцином (ХК) като трудна за лечение онкологична локализация лечение по света се провежда в специализирани центрове с възможност за реална мултидисциплинарност. Традиционно първа линия лечение доскоро беше платина-базиран дублет, най-често *cisplatin/gemcitabine*. Наскоро в лечение на първа линия навлезе и имунотерапията, което създаде неясноти и промени втората и всички последващи линии на лечение. Изборът на лечение на първа линия беше актуализиран с въвеждането на триплета химио-имунолечение *cisplatin/gemcitabine/durvalumab*.

Допълнително с развитието на технологиите, изучаването на молекулярно-генетичните промени при туморите и разработването на прицелно лечение стана възможно провеждане на персонализирано противотуморно лечение според резултатите от тези изследвания. Значимите геномна, епигеномна и молекулярно-генетична хетерогенност правят лечението на тази онкологична нозология нееднотипно и изискващо множество допълнителни молекулярно-генетични изследвания за най-добър онкологичен резултат. Така допълнително се затрудни секвенирането на терапевтичните линии в метастатичен стадий след първа линия.

Цел на настоящата публикация е обстоен поглед върху данните от доказателствената медицина за системно лечение при ХК – начините на избор на лечение, известните предиктивни маркери и тяхното приложение в клиничната практика.

Увод

Холангиокарцином (ХК) е сборна онкологична патология, която обединява карциноми, произлизащи от епитела на интра- и екстрахепаталните жлъчни пътища/жлъчен мехур. Епидемиологично тази група карциноми са редки болести, тъй като са с честота 0.3- 6/100000 годишно в повечето региони. Те представляват около 3% от всички тумори на гастроинтестиналния тракт, 15% от туморите на черен дроб, но водят до 2% от смъртните случаи, свързани с онкологични болести като цяло.¹ Има и региони като Южна Корея, Китай и Тайланд, където честотата на тази нозология е по-висока от 6/100.000. Като тумор с агресивно поведение ХК често се диагностицира в метастатичен стадий с компрометирана възможност за радикална хирургия – единственото дефинитивно локално/локорегионално лечение плюс/минус чернодробна трансплантация. Средната обща преживяемост (ОП) на пациентите, които не провеждат системно лечение, е около 5 месеца.² Така единствен подход за контрол в палиативен аспект остава системното лечение, което е със скромни резултати.³⁻⁵ Биопсия с хистологична верификация е необходимост не само за потвърждаване на онкологичната патология, но и поради значимата им геномна, епигеномна и молекулярно-генетична хетерогенност, което е от значение при избор на системно лечение.

Съществува и група карциноми, които представляват смесица от хепато- и холангиоцелуларен карциноми, които са много редки и не са обект на настоящата публикация.

Цел на тази статия е обзор и анализ на еволюцията, както и промяната в парадигмата през последните години на системно лечение на пациенти с метастатичен ХК. Формулирани са клинично значими въпроси, означени като аббревиатура PICO (patient/intervention/comparator/outcome): пациент – интервенция (обсъждан диагностичен или терапевтичен подход) – сравнителна интервенция (компаратор) – резултати.

Първа линия системно лечение

При пациенти с нерезектабилен, рецидивирал или метастатичен ХК системното

лечение е основна терапевтична модалност с палиативна цел. Платина-базираните дублети бяха единствена първа линия в продължение на години. Метаанализ, който комбинира резултати от две рандомизирани проучвания (фаза III ABC-02 и фаза II VT22), утвърди приложението на *cisplatin/gemcitabine* като първа линия лечение.⁶⁻⁸ Комбинацията на двата препарата води до угължаване на преживяемостта без прогресия (ПБП) и общата преживяемост (ОП) с HR 0.64, но въпреки това средната ОП е под една година – 11.7 месеца.⁶ Така се формулира и първият клинично значим въпрос, под който се обсъжда и доказателствената литература:

PICO 1. При пациенти с локално авансиран или метастатичен ХК първа линия химиотерапия (ХТ) с режим GEMCIS, сравнен с останалите комбинирани режими, демонстрира ли превъзходство по отношение на преживяемост?

Систематичен литературен преглед анализира общо 66 пълнотекстови публикации, включително 16 препоръки за лечение и 50 наблюдателни проучвания.⁹ Сред препоръките за ХТ първа линия комбинация от *gemcitabine* и *cisplatin* (GEMCIS) се препоръчва като стандарт за лечение. Обобщение от 50 наблюдателни проучвания, отчитащи резултати от лечение в реалния свят, 25 (50%) са за първа и втора линия. На първа линия (23/25 проучвания) GEMCIS е най-често използвана системна химиотерапия (10/23 проучвания). Сравнени са резултатите и с други терапевтични режими, използвани като първа линия системно лечение: средната ОП е 8.4-22.3 месеца за GEMCIS, 7.4-11.0 месеца за *capecitabine + cisplatin* (режим XP), 7.8-14.6 месеца за *gemcitabine*-базиран и 4.7-15.2 месеца за други системни ХТ режими. Средната ПБП се съобщава по-рядко. Така в продължение на повече от десетилетие режимът GEMCIS бе стандарт за системно лечение на първа линия, подчертавайки липсата на терапевтична иновация при тази онкологична нозология и необходимостта от търсене на нови лечения.

В резултат на тези данни може за бъде изведена следната препоръка: *за първа линия системна терапия при неоперабилен авансиран или метастатичен ХК клиницистите могат да прилагат GEMCIS като стандартен дублетен ХТ-режим [умерено качество на доказателства].*

ПЪРВА И ВТОРА ЛИНИЯ СИСТЕМНО ПРОТИВОТУМОРНО ЛЕЧЕНИЕ...

Тази препоръка е актуална терапевтична възможност, единствена до 2022 г. Поради известните значими токсичности и трудна поносимост на *cisplatin* замяна ѝ с *oxaliplatin* също е изучен като възможен терапевтичен избор, потвърден от фаза II проучвания.^{10,11} Изследвани са и различни терапевтични режими като комбинирано приложение с добавяне на трети агент, което води до формулиране на следния клиничен въпрос:

РІСО 2. При пациенти с авансирал и метастатичен ХК различните комбинирани режими за първа линия демонстрират ли сравнима полза за преживяемост?

Общо 17 проучвания с 3632 пациенти са включени в мрежови метаанализ за оценка на ОП като са сравнени различни терапевтични комбинации като първа линия системно лечение.¹² Режимите *gemcitabine + cisplatin* (GEMCIS) + *cediranib* (HR 0.11; 95% CI 0.00-2.88), GEMCIS + *durvalumab* (HR 0.27; 95% CI 0.06-1.29) и GEMCIS + *merestinib* (HR 0.37; 95% CI 0.03-4.36) демонстрират тенденцията за удължаване на ОП спрямо стандартно лечение (GEMCIS), въпреки че липсва достоверна разлика. Режимите GEMCIS, GemOx и GemS1 не се различават при сравняване за ОП. В мрежовия метаанализ за ПБП режим GEMCIS + *merestinib* (HR 0.67; 95% CI 0.54-0.83) и GEMCIS + *durvalumab* (HR 0.22; 95% CI 0.08-0.62) показват достоверна полза спрямо стандартно лечение (GEMCIS). От друга страна, режимите GEMCIS, GemOx и GemS1 не се различават при сравняване за ПБП. В заключение, GEMCIS + *durvalumab* се извежда като най-обещаващ режим за авансирал ХК като първа линия лечение по отношение на ОП и ПБП, а GemOx и GemS1 биха могли да бъдат алтернативни избори за пациенти с непоносимост към GEMCIS.

Първи значим пробив в първата линия лечение бе въведен през 2022 г. с резултатите от клиничното проучване TOPAZ-1.¹³ Добавяне на имуноterapia с анти-PD-L1 антитялото *durvalumab* доведе до удължаване на средната ОП с 1.6 месеца (12.9 срещу 11.3; HR 0.76, 95% CI 0.64-0.91). Въпреки редукцията на риск от прогресия само с около 20%, в експерименталното рамо на лечение с триплета след 18 месеца се постига пла-

то, водещо до оформяне и на 2-годишна преживяемост (23.6% срещу 11.5%) като пациентите с добър пърформанс статус (PS) имат най-голяма полза от тази комбинация. Така се предостави и възможност за поддържащо лечение в метастатичен стадий, логично търсено като възможна алтернатива за удължаване на ПБП.

В резултат на тези данни се извеждат следните две препоръки:

1. *За първа линия системна терапия при локално авансирал и метастатичен ХК клиницистите трябва да прилагат режим GEMCIS + durvalumab с най-добри резултати за ОП и ПБП [високо качество на доказателства].*

2. *За първа линия системна терапия при локално авансирал и метастатичен ХК клиницистите биха могли да прилагат режими GemOx и GemS1 като алтернативен избор за пациенти с непоносимост към режим GEMCIS [високо качество на доказателства].*

През последните години бяха разработени, изследвани и въведени в клиничната практика значим брой таргетни молекули като лечение за метастатична болест. Известно е, че мутации в *FGFR*, *IDH*, *NTRK* и *BRAF* са значими събития в генезата и прогресията на ХК.^{14,15} Честотата на мутации в тези гени е значителна при тази онкологична нозология с данни за фузионни мутации в *FGFR* при до 45% от пациентите. Мутации в *IDH1/2* са по-често срещани при интрахепаталните ХК (иХК) спрямо екстрахепаталните като по-чести са мутации в *IDH 1* и по-рядко в *IDH2*. Носителство на микросателитна нестабилност достига до значимите 60%.¹⁶

Таргетиране на установена мутация, както и на сигналните пътища през *HER2*, *EGFR*, *HGF/cMET* и др., изглежда логична възможност за опит за лечение на метастатична болест. Въвеждането на имуноterapia в комбинация със системна ХТ промени стандарта на първа линия лечение с най-голяма полза за пациенти с добър PS. Влошеният PS ECOG логично повдига въпрос дали като първа линия лечение не би било възможно провеждане на лечение без ХТ, което води до формулиране на следващия въпрос:

РІСО 3. При пациенти с локално авансирал или метастатичен ХК първа линия таргетна и имуноterapia (самостоятелно или в комбина-

ция), сравнена с класическа ХТ, демонстрира ли превъзходство за ефективност и безопасност?

В систематичен преглед и метаанализ на база данни до 11 януари 2022 г. са включени рандомизирани клинични и кохортни проучвания, които използват имуноterapia или таргетно лечение като първа линия лечение за пациенти с ХК.¹⁷ От извлечените 888 проучвания 33 отговарят на критериите и включват 3087 пациенти: 16 проучвания с едно рамо, 13 рандомизирани контролирани проучвания, едно нерандомизирано проспективно пилотно проучване с едно рамо и проучвания от реалната клинична практика. От 2010 г. до 2020 г. са проведени 33 проучвания с използване на таргетно лечение или имуноterapia като лечение от първа линия за пациенти с ХК и 18 от тях са с положителни резултати. Тъй като е установена значителна хетерогенност ($I^2 = 63\%$), използван е модел на произволни ефекти, за да се получи сборна ОП от 10.65 месеца за пациенти на таргетно лекарствено лечение и сборна ОП от 15.62 месеца за група на имуноterapia, при хетерогенност $I^2 = 84\%$. Наличните данни за ПБП са от 6 проучвания, включващи имуноterapia и 17 проучвания, включващи таргетно лечение. В групата с таргетна терапия медианата на ПБП е 6.02 месеца (95%CI 5.01-7.03, $I^2 = 95\%$) (диапазон 2.0-13.5 мес.) и 8.56 месеца (диапазон 2.5-12.3 мес.) (95%CI 6.40-10.73, $I^2 = 87\%$) в групата на имуноterapia. Метаанализът дава сборна ПБП от 6.20 месеца за таргетна лекарствена терапия и 6.33 месеца за комбинирана таргет-химиотерапия ($p = 0.60$), но без статистическа значимост и с висока хетерогенност ($I^2 = 68\%$). Обобщената ПБП за комбинирана химиоимуноterapia е 9.89 месеца ($p = 0.6$) и е без статистическа значимост. Показателят степен на обективен отговор (СОО) за таргетна терапия е 32.1% ($I^2 = 78\%$, $p < 0.01$), а за трите проучвания с химиоимуноterapia, сравнена със самостоятелна ХТ, не показва значима разлика. Метаанализът предоставя сборна степен на контрол на болестта (СКБ) от 76.6% ($I^2 = 29\%$) за химиоимуноterapia, а за таргетна терапия е 79.1%. В заключение, това проучване демонстрира, че имуноterapia, комбинирана с ХТ, като лечение от първа линия, може да осигури ползи за преживяемост чрез подобряване

на СОО при пациенти с неоперабилен ХК. Така комбинираната терапия се превърна в нов стандарт за клиничното лечение като първа линия.

Друг метаанализ на 9 рандомизирани контролирани проучвания с общо 1361 пациенти показва значимо подобрение на СОО при случаи, лекувани с химио- плюс таргетна терапия, сравнени с тези, лекувани със самостоятелна ХТ (OR 1.43; 95%CI 1.11-1.86, $p = 0.007$, $I^2 = 44\%$), но липсва разлика за ПБП или ОП.¹⁸ Подобни тенденции се наблюдават в подгрупа, лекувана с агенти, насочени към рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) (OR 1.67; 95%CI 1.17-2.37, $p = 0.004$, $I^2 = 44\%$), но не и в подгрупи, лекувани с агенти, насочени към рецептора на съдовоедотелния растежен фактор (VGFR) или рецептора на мезенхимноепителния преходен фактор (MET). Пациенти, получаващи *gemcitabine + oxaliplatin*, имат както по-висока СОО (OR 1.75; 95%CI 1.20-2.56, $p = 0.004$), така и по-дълга ПБП (HR 0.83; 95%CI 0.70-0.99, $p = 0.03$) от тези със самостоятелна ХТ. От друга страна, пациенти с ХК, лекувани с ХТ плюс таргетна терапия, са с достоверно по-високи СОО и ПБП (съотв. OR 2.06; 95%CI 1.27-3.35 и HR 0.79; 95%CI 0.66-0.94). В заключение, ХТ плюс таргетна терапия е потенциално лечение от първа линия за метастатичен ХК, което води до подобрен контрол на тумора и резултати за преживяемост.

В резултат на тези данни се извежда следната препоръка: *при пациенти с локално авансиран или метастатичен ХК клиницистите биха могли да прилагат таргетна или имуноterapia, комбинирани с ХТ, като лечение на първа линия с ползи за преживяемост и степен на обективен отговор [умерено качество на доказателства].*

Лошата прогноза при пациенти с ХК е резултат на симптоматичната болест и нейната прогресията, като най-често тя е на място в черния гроб и води до развитие на клинично значима чернодробна недостатъчност; много по-рядко се развива екстрахепатална дисеминация.¹⁹ Освен провеждане на линии системно лечение, логично възниква въпросът за търсене на локален подход към единствената локализация и на метастатична болест – черния гроб. Подгрупов анализ на 34 пациенти с сМ1 (her), лекувани в рандомизирани клинични проучвания Advanced

ПЪРВА И ВТОРА ЛИНИЯ СИСТЕМНО ПРОТИВОТУМОРНО ЛЕЧЕНИЕ...

Biliary Cancer (ABC)-02, докладва по-дълга средна ОП от 16.7 месеца срещу общата популация, където ОП е 11.7 месеца; няма пациенти с 3-годишна ОП.^{6, 20} Така се развива и онкологичното търсене за интраартериално приложение на системна ХТ при иХК и се формулира следващият въпрос:

PICO 4. При пациенти с неоперабилен иХК приложение на интраартериална инфузионна ХТ (НАИР), сравнена със системна ХТ, демонстрира ли превъзходство за преживяемост?

Систематичен преглед с метаанализ оценява 661 публикация, от които 9 проучвания с 478 пациенти отговарят на критериите за включване.²¹ Три от 9 проучвания са фаза II клинични изпитвания, едно е проспективно проучване за повишаване на дозата, а останалите 5 са ретроспективни кохортни проучвания. След отчитане на припокриващи се кохорти 154 уникални пациенти са включени за общ анализ, лекувани между 1990 г. и 2019 г. Тези пациенти имат единствено чернодробни метастази и липсва екстрахепатална вторична дисеминация. Провеждане на НАИР с *floxuridine* води до удължаване на претеглената средна ОП до общо 29.0 месеца (диапазон 25.0-39.0 мес.) срещу 11.7 месеца за групата на самостоятелно системно противотуморно лечение с *gemcitabine* + *cisplatin* (HR 0.64; $p < 0.001$). Обобщената едно-, 2-, 3- и 5-годишна ОП е съотв. 86.4 (95%CI 81.0-91.8, $I^2 = 0.000$), 55.5 (95%CI 47.8-63.3, $I^2 = 0.000$), 39.5 (95%CI 31.5-47.4, $I^2 = 0.000\%$) и 9.7% (95%CI 0.0-23.4, $I^2 = 80.67\%$). В заключение, НАИР с *floxuridine* за пациенти с неоперабилен иХК корелира с 3-годишна ОП от 39.5%, докато за системна ХТ не са докладвани 3-годишни данни за преживяемост.

В резултат на тези данни се извежда следната препоръка: *за първа линия системна терапия при неоперабилен иХК клиницистите трябва да обсъждат интраартериална инфузионна ХТ (НАИР) с *floxuridine* с оглед по-добра преживяемост [умерено качество на доказателства].*

Основните изводи и акценти от научната литература, касаещи първа линия системно лечение при пациенти с ХК, биха могли да бъдат обобщени така:

1. Общото състояние на пациента, оценено чрез скалата за PS по ECOG, има прогно-

снична значимост за ефективност от системно лечение при авансирал и/или метастатичен ХК.

2. При пациенти с влошен PS ECOG 2 монотерапевтичен режим за първа линия остава най-добър избор.

3. Все още липсват надеждни биомаркери, предсказващи терапевтичен отговор на таргетни или комбинирани химио-таргетни лекарствени режими на първа линия.

4. За най-добър терапевтичен отговор на първа линия лечение за ХК се препоръчват комбинирани химио-имунотерапевтични режими.

5. При пациенти с контраиндикации за приложение на *cisplatin* комбинирано химио-имунолечение не се прилага.

6. Преди започване на ХТ с флуоримидини клиницистите трябва да насочват пациентите за изследване на DPYD.

7. Поради висока честота на клинично значими таргетируеми мутации, както и агресивния ход на ХК в метастатичен стадий, е препоръчително провеждане на молекулярен анализ преди или по време на лечението от първа линия, за да се установи своевременно най-добрият терапевтичен вариант за втора или следващи линии.

Втора и последваща линия системно лечение

Смяната на стандарта за лечение на първа линия и въвеждане на химио-имунотерапевтичен триплет *cisplatin/gemcitabine/durvalumab* доведе до липса на данни за поведение и отговор на втора и последващи линии системно лечение. Като последваща втора линия лечение при неуспех от първата са прилагани флуоропиримидин-базираны режими със скромни резултати, които остават възможно лечение и към момента. Немалка част от пациентите остават без активно противотуморно лечение и при тях се провеждат най-добри поддържащи и палиативни грижи. Така се формулира и следващият клинично значим въпрос:

PICO 1. При пациенти с авансирал или метастатичен ХК, прогресирал след начална системна ХТ, втора и последваща линии, сравнени с най-добри поддържащи грижи, демонстрират ли полза за онкологични резултати?

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ за втора линия системно лечение след провеждане на първа линия химио-имунолечение по протокол TOPAZ-1. Данните са за втора линия *cisplatin/gemcitabine*-съдържаща ХТ. Многоцентрово фаза III отворено проспективно клинично изпитване от Великобритания при 162 пациенти сравнява провеждане на активен контрол на симптоми (АКС) спрямо добавяне на системна ХТ с FOLFOX като втора линия лечение при прогресия на първа линия с *cisplatin/gemcitabine*.²² Приложение на режим FOLFOX на втора линия води до статистически значимо удължаване на средната ОП с 0.9 месеца (5.3 срещу 6.2 месеца; HR 0.69, 95%CI 0.50-0.97, $p = 0.031$), като се отчита значимо нарастване на 6-месечна (35.5 срещу 50.6%) и 12-месечна преживяемост (11.4% срещу 25.9%) за сметка на по-значима честота на странични явления от степен 3-5 (52% срещу 69%) – най-често неутропения (12%), умора (11%) и инфекции (10%).

В резултат на тези данни се извежда следната препоръка: *при пациенти с авансиран или метастатичен ХК с прогресия след първа линия системно лечение с cisplatin/gemcitabine-базирана ХТ клиницистите трябва да обсъждат провеждане на втора линия химиотерапия с режим FOLFOX [умерено качество на доказателства].*

В медицинската онкология изборът на следваща линия лечение отчита винаги предпочитанията на пациента, възможните достъпи до лечение, стадия на болестта, туморната биология и постигнатите онкологични резултати от предходна линия лечение. Така при решение за последваща линия лечение се формулира въпросът:

PICO 2. При пациенти с авансиран или метастатичен ХК приложение на комбинирани режими системна терапия за втора и последваща линии, сравнени с монотерапия, демонстрират ли полза за подобряване на онкологичните резултати?

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ за втора линия системно лечение след провеждане на първа линия лечение по протокол TOPAZ-1. Данните са за втора линия *cisplatin/gemcitabine*-съдържаща ХТ. Ретроспективен анализ на ПБП, ОП и оценка на терапевтичен отговор при 56 пациенти от един център в Хюстън, САЩ, съобщава резултати за втора линия

лечение за периода 1/1/2009 г. до 12/31/2012 г. със следните терапевтични режими: *gemcitabine/cisplatin* (GEM-P), *gemcitabine* + флуоропиримидин (*GEM-5-fluorouracil*), други 5-FU-базираны комбинации (FU-combo).²³ Липсват данни за разлика в ПБП (средно 2.7 месеца) и ОП (средна ОП 13.8 месеца) при провеждане на втора линия с GEM-P, GEM-FU, FU-combo и се визуира постигнат контрол на болестта около 50% средно за 6.11 месеца.

Мултивариационен анализ от ретроспективно проучване на 144 пациенти с авансиран/метастатичен ХК от един център в Хановер, Германия, провели първа линия лечение с *gemcitabine/cisplatin* за периода 2000-2015 г., сравнява втора линия лечение с монотерапия (5-FU, *capecitabine* или *gemcitabine*) с комбинирани режими (FOLFOX, FOLFIRI, *gemcitabine* + 5-FU, *gemcitabine* + *platinum*, 5-FU + *cisplatin*).²⁴ Приложение на комбиниран цитостатичен режим не води до статистически значима разлика в ОП: средна ОП при монотерапия е 10.19 месеца (95%CI 7.17-13.21), при комбиниран режим от два медикамента е 8.68 (95%CI 5.58-11.78), а при комбинация от три медикамента е 18.08 месеца (95%CI 6.4-29.7), ($p = 0.15$). Макар и с липсваща статистическа значимост, анализът установява, че ПБП от първа линия системно лечение над 5.7 месеца се свързва с тенденция за подобряване на ОП (12.1 срещу 7.0 месеца, $p = 0.09$). Така удължаването на постигнатия отговор дава възможност за обмисляне на второ приложение на платина-базиран дублет, особено при постигнатата ПБП над 6 месеца.

В резултат на тези данни се извежда следната препоръка: *при пациенти с авансиран или метастатичен ХК с прогресия след първа линия gemcitabine/cisplatin-базирана ХТ клиницистите биха могли да обсъждат втора линия ХТ с 5-FU-базираны комбинирани режими при добър PS (ECOG 0-1) и отсъствие на таргетируеми мутации [ниско качество на доказателства].*

Типично за ХК е високата молекулярно-генетична хетерогенност, като патогенезата на различните му форми се свързва с широк набор от генетични дефекти в различни гени.²⁵ Най-често засегнатите гени са *IDH1* (10.2%), *TP53* (31-40%), *CDKN2A* (29%), *KRAS* (20-23%),

ПЪРВА И ВТОРА ЛИНИЯ СИСТЕМНО ПРОТИВОТУМОРНО ЛЕЧЕНИЕ...

ARID1A (16-17%), *FGFR2* (7-11%, от които 85% генни фузии), *BRAF* (5%, от които 50% *V600E*), *ERBB2* (*HER2*) (5-8%, от които 72% амплификация на гена), *MET* (2%, от които 90% амплификация на гена), *PIK3CA* мутации (7.0%), *EGFR* (0.52%), *BRCA 1/2* и други с честота под 0.5% (фузии при *FGFR3*, *RET*, *FGFR1*, *ALK* и *ROS1*).^{26,27}

Търсене на молекулярно-генетични промени след първа линия лечение не е самоцел или единствено с прогностично значение. Изследванията са мотивирани от възможността за провеждане на прицелно лечение като втора и последваща линия на лечение; тук определящи са достъпът до медикамент, както и видът на генетични промени с данни за възможно таргетиране. По тази причина след изчерпване на първа линия системно лечение допълнителните молекулярно-генетични тестове (най-добре като панелни изследвания) могат да идентифицират субпопулации пациенти, подходящи за втора и последваща линии прицелно лечение. Според препоръките на Европейското общество по медицинска онкология ESMO при всички пациенти с метастатичен или локално авансирал ХК след първа линия системно лечение се препоръчва тестване чрез секвениране от ново поколение (NGS) на панел, който трябва да включва поне таргетируемите с възможност за лечение гени: *IDH1*, *BRAF*, *FGFR2* (за фузии), на *ERBB2/HER2* (за амплификация/свърхекспресия), както и тестване за MMRd/MSI-H статус.²⁸ Поради високо съдържание на клинично значими мутации, както и поради агресивния ход на туморите на жлъчните пътища, е препоръчително молекулярният анализ чрез NGS секвениране да се извърши преди или по време на лечението от първа линия, за да се установи своевременно най-добрият терапевтичен вариант за втора или следваща линии.²⁹ Изборът на втора и последваща линия се базира на откриване на молекулярно-генетични промени. При липса на такива единствена терапевтична опция остава системната ХТ. Съществуват различни начини за провеждане на това изследване, от чиито резултати зависи терапевтичният избор при пациентите с метастатичен ХК. Така с оглед наличието на таргетируеми генетични промени се оформя и следващият клиничен въпрос:

*PICO 3. При пациенти с авансирал или метастатичен ХК носителство на патогенни молекулярно-генетични варианти (като *DDR*, *FGFR1-3*, *IDH1,2*, *BRAF*, *NTRK*, *BRCA1/2*, *HER2*, *MSI/MMR* и др.) притежават ли прогностична или предиктивна стойност?*

Липсват систематичен преглед и/или метаанализ. Многоцентрово фаза III отворено проспективно клинично изпитване от Великобритания, сравняващо втора линия лечение с АКС срещу добавяне на системна ХТ с FOLFOX, анализира наличие на соматични мутации в *DDR*-гени върху туморни блокчета на 59 от участващите 162 пациенти.³⁰ Носителство на соматични патогенни мутации в *DDR* (*smDDR*) се установяват при 37.3% от пациентите, като наличието им корелира достоверно с по-кратка ОП – 4.59 срещу 7.23 месеца (HR 2.63; 95%CI 1.48-4.67, $p = 0.001$). Прогностичното значение е независимо от линия на лечение или вид системно лечение (HR 3.75; 95%CI 1.99-7.09, $p < 0.001$).

Ранно фаза Ib/II клинично изпитване с *camrelizumab* в комбинация с *apatinib* при 7 пациенти от азиатски произход с авансирал или метастатичен иХК като втора или последваща линия докладва данни за средна ОП от 13.4 месеца (95%CI 2.3-16.5), като 6- и 12-месечна преживяемост са съотв. 71.4% (95%CI 25.8-92.0) и 57.1% (95%CI 17.2-83.7).³¹ Липсват данни от проучвания в по-напреднала фаза, поради което тази комбинация е все още в етап на проучване.

Клинични изпитвания с *FGFR 1-3*-инхибитори потвърждават тяхното място като втора или последваща линия лечение при пациенти с авансирал или метастатичен ХК с носителство на генетични алтерации в *FGFR 1-3*.³² При 107 пациенти с авансирал/метастатичен ХК с носителство на *FGFR2*-фузия или пренареждане едно фаза II отворено клинично изпитване докладва, че *pemigatinib* постига СОО от 35.5%, средна ПБП – 6.9 месеца и средна ОП – 21.1 месеца. В различни фаза II отворени клинични изпитвания носителство на *FGFR2*-фузии или пренареждания, при които е приложена втора линия, докладват близки абсолютни резултати: за *infigratinib* ($n = 108$) СОО – 23.1%, средна ПБП – 7.3 месеца и средна ОП – 12.2 месеца³³; за *futibatinib* ($n = 103$) СОО – 42% със средна продължителност 9.7

месеца, ПБП – 9.0 месеца и ОП – 21.7 месеца³⁴. Подобни данни са докладвани и в по-ранно фаза I/II отворено клинично изпитване с *derazantinib* при 29 пациента с *FGFR2* фузии: СОО – 20.7% и ПБП – 5.7 месеца.³⁵

Данни за активност от приложение на *ivosidenib* са публикувани в резултат на проспективно рандомизирано изпитване ClarIDHy.³⁶ При носителство на мутация в *IDH1* е постигнато утължаване на ПБП за сметка главно на категория *стабилна болест* при 51% от пациентите срещу плацебо – 2.7 срещу 1.4 месеца ($p < 0.0001$).

Данни за СОО от 47% и средна ОП от 14 месеца на втора и последваща линия лечение са докладвани от приложение на *dabrafenib/trametinib* във фаза II клинично изпитване ROAR с 33 пациенти с авансирал/метастатичен ХК с активиращи мутации в *BRAF V600E*.³⁷

Носителство на *HER2*-амплификация и/или свръхекспресия постига отговор от лечение с *trastuzumab/pertuzumab* в клинично изпитване MyPathway basket trial, където при 39 пациенти на поредна линия лечение приложение на двете антители води до средна ПБП от 4 месеца и ОП от 10.9 месеца със СОО – 51%.³⁷ В същата група пациенти от фаза II многоцентрово клинично изпитване *HER2* антиядло-лекарственият конюгат *trastuzumab deruxtecan* постига СОО – 36.4% със средна ПБП – 4.4 месеца и ОП – 7.1 месеца.³⁸

Според актуализиран литературен обзор на *Hadfield MJ et al.* честотата на висока микросателитна нестабилност (*MSI-H*) при хепатобилиарни карциноми варира от 0% до 60% според микросателитните маркери, използвани за тестване.¹⁶ При пациенти с анамнеза за хроничен холецистит с повишена честота се среща *MSI-H* карцином на жлъчен мехур (КЖМ). Аномален панкреатикобилиарен конfluенс корелира с по-високо разпространение на *MSI-H*-статус както за КЖМ, така и за ХК. Пациенти с ХК и с *MSI-H*-статус демонстрират достоверно по-висок мутационен туморен товар (ТМВ) – средно 41.7 срещу 3.1 muts/Mb ($p < 0.0001$) и по-висока позитивна експресия на *PD-L1* – 37.5% срещу 11.9% ($p < 0.0001$) от тези със *MSS*-статус.³⁹ Сред пациенти, получаващи терапия с *PD-1*-инхибитор, тези с *MSI-H* демонстрират по-дълга

средна ОП (HR 0.17, $p = 0.001$) и ПБП (HR 0.14, $p < 0.0001$) в сравнение с пациенти с *MSS*. Интегриране на статуса на *MSI-H*- и *PD-L1*-експресия ($CPS \geq 5$) се препоръчва за предикция на имунотерапия при ХК. Във фаза II проучване KEYNOTE-158 приложение на *PD-1*-инхибитор *pembrolizumab* демонстрира ефективност при пациенти с *MSI-H/dMMR* тумори, от които 22 са с ХК (СОО 40.9%).¹⁶ Във фаза II проучване LEAP-005 *pembrolizumab* в комбинация с *lenvatinib* е обещаваща последваща терапевтична линия за пациенти с авансирал хепатобилиарен карцином.⁴⁰ В друга фаза II проучване *PD-1*-инхибиторът *nivolumab* демонстрира СОО от 22% сред 46 пациенти с авансирал хепатобилиарен карцином, всички с данни за *pMMR*-тумори.⁴¹ Въз основа на тези резултати *nivolumab* се приема като средство на избор за последваща линия при пациенти без предшестваща терапия с имунни чекпойнт инхибитори.

В резултат на тези данни се извеждат следните две препоръки:

1. При пациенти с авансирал или метастатичен ХК клиницистите трябва да провеждат молекулярно-генетични изследвания за *DDR*, *FGFR*, *IDH1*, *HER2*, *BRAF*, *MSI/MMR* и други генетични варианти като прогностични и предиктивни биомаркери за избор на втора и последващи линии [високо качество на доказателства].

2. При пациенти с авансирал или метастатичен ХК клиницистите трябва да избират за втора или последваща линия таргетни агенти според идентифицирания генетичен маркер: *ivosidenib* при *IDH1*-мутация, *retigatinib* и *infigratinib* при *FGFR2*-фузия, *dabrafenib/trametinib* при *BRAF V600*-мутация, *pembrolizumab* при *MSI-H/dMMR* и *trastuzumab/pertuzumab* при *HER2*-свръхекспресия [високо качество на доказателства].

Въвеждането на химио-имунотерапия като стандарт за първа линия лечение (протокол TOPAZ-1) при ХК доведе до търсене и на потенциални предиктивни биомаркери – най-изследван от наличните досега са нивата на експресия на *PD-L1*. Така са сравнени и различните подгрупи пациенти според нива на експресия на *PD-L1* и се формулира следващият клинично значим въпрос:

PICO 4. При пациенти с нерезектабилен или метастатичен ХК, лекувани с първа линия ком-

бинирана химиоимунотерапия с имунни чекпойнт инхибитори (ИЧИ), експресия на PD-L1 демонстрира ли предиктивна стойност за терапевтичен отговор?

Според резултати от ретроспективно мултицентрично проучване (фаза II) върху ефекта от терапия с ИЧИ при група от 54 пациенти с рефрактерен на терапия авансирал билиарен карцином нивото на експресията на PD-L1 в туморни клетки корелира с увеличена ПБП както при прагова стойност $\geq 1\%$ (HR 0.23; 95%CI 0.10-0.51, $p < 0.001$), така и при прагова стойност $> 10\%$ (HR 0.37; 95%CI 0.17-0.84, $p = 0.02$). Същото проучване показва липса на връзка на нивото на експресия на PD-L1 и ОП.⁴²

Обзорна статия, разглеждаща предиктивната роля на PD-L1 в контекста на използване на таргетна терапия при карциноми на билиарния тракт (терапия с имунни чекпойнт инхибитори), включва няколко проучвания, в това число цитираното по-горе. Авторите заключават, че ролята на експресията на PD-L1 като предиктор спрямо отговора към терапия с ИЧИ е неясен и предстои да се определи.⁴³

Метаанализ на 25 проучвания с общо 1055 пациенти, посветен на оценка на първичен клиничен изход при пациенти с карциноми на билиарния тракт, лекувани с анти-PD-1/PD-L1 агенти според PD-L1-експресия, показва, че СОО при PD-L1-позитивни, сравнени с PD-L1-негативни тумори, не се отличава значимо (OR 1.56; CI95% 0.94-2.56, $I^2 = 37.7\%$, $p = 0.085$).⁴⁴ Според същия метаанализ при 8 проучвания с общо 310 пациенти СКБ при PD-L1-позитивни, сравнени с PD-L1-негативни пациенти, не се отличава значимо (OR 1.84; CI95% 0.88-3.82, $I^2 = 39.7\%$, $p = 0.104$). Допълнително, при метаанализ, обхващащ 24 проучвания с общо 802 пациенти, се установява, че ПБП е по-добра при PD-L1-позитивни, сравнени с PD-L1-негативни пациенти (HR 0.54; CI95% 0.41-0.71, $I^2 = 54.2\%$, $p < 0.001$), а анализ върху 21 проучвания, включващи 704 случая, показва, че ОП е по-добра при PD-L1-позитивни, сравнени с PD-L1-негативни пациенти (HR 0.58; CI95% 0.47-0.72, $I^2 = 0.0\%$, $p < 0.001$). Прави впечатление сериозното вариране в използваните прагови стойности на позитивност за PD-L1, както и различните използвани антители, което веро-

ятно допринася за наличие на вариации в получените резултати в отделните проучвания.

В резултат на тези данни се извежда следната препоръка: *при пациенти с нерезектабилен или метастатичен ХК, кандидати за първа линия химио-имунотерапия с ИЧИ, клиницистите не трябва да изследват PD-L1-експресия в туморни клетки като предиктивен маркер, освен в рамките на клинични проучвания [умерено качество на доказателства].*

Основните изводи и акценти от научната литература, касаещи втора и последваща линия системно лечение при пациенти с ХК, биха могли да бъдат обобщени по следния начин:

1. Общото състояние, оценено като PS по ECOG, има прогностично значение на всяка линия от лечение на авансирал и/или метастатичен ХК и при пациенти с PS 2 монотерапевтичен режим остава най-добър избор.

2. Все още липсват надеждни биомаркери, предсказващи терапевтичен отговор на таргетни или комбинирани химио-таргетни лекарствени режими.

3. При всички пациенти с индикация за втора и последваща линия системно лечение клиницистите трябва да насочват за изследване на мултигенни панели от маркери за потенциален избор на прицелно лечение.

4. Изчерпателното геномно профилиране чрез NGS-секвениране на ДНК и РНК предоставя най-висока чувствителност за детекция на предиктивни, диагностични и прогностични биомаркери и съкращава пътя до начало на евентуална терапия при пациенти с ХК.

5. Провеждане на изследване може да стане от туморна тъкан, при възможност придобита след предходно лечение, или при липса на такава – от кръв за провеждане на течна биопсия.

6. При препоръка за NGS-секвениране клиницистите и генетиците трябва да информират пациентите, че не всяко генетично изследване дава възможност за установяване на клинично значима находка или за приложение на таргетна терапия.

7. За оценка на отговор към химиотерапия при пациенти с ХК клиницистите трябва да насочват за изследване само на утвърдени и клинично валидирани фармакогенетични биомарке-

ри, като и на патогенни варианти със загуба на функция в DPYD.

8. При постигане на значим терапевтичен отговор и преживяемост без болест като втора линия лечение при липса на таргетируеми мутации може да бъде обсъждано повторно приложение на химиотерапевтичния дублет *cisplatin/gemcitabine*.

9. Втора линия лечение с режим FOLFOX е предпочитана терапевтична възможност при пациенти без таргетируеми мутации поради данни от фаза III клинични изпитвания.

Заклучение

Традиционно прилаганият химиотерапевтичен платина-базиран дублет като първа линия системно лечение вече не е единствена терапевтична възможност. Данните от фаза III клиничното изпитване TOPAZ-1 утвърдиха статистически значимо ползата от добавяне на *durvalumab* към *cisplatin/gemcitabine* като разликата за ОП между двете рамена е под 20% (средна ОП: 12.9 спрямо 11.3 месеца; HR: 0.76; 95% CI: 0.64–0.91).¹³ Значим принос на тази комбинация е често постиганото с имунотерапия плато, което се установява след 18 месеца лечение и води до почти двукратно удължаване на двегодишната ОП (23.6 спрямо 11.5%), като ефектът е независим от нивата на експресия на PD-L1. По тази причина ESMO оценява комбинацията *durvalumab/cisplatin/gemcitabine* с 4 точки според скалата за клинична полза (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale – MCBS).⁴⁵ Липсата на абсолютна разлика от 10% означава, че ако нямаше разлика $\geq 10\%$ в двегодишната ОП, оценката щеше да е 1 ESMO-MCBS точка. Така всъщност се потвърждава, че не всички, а вероятно пациентите с най-добър PS биха имали най-значима полза от прилагането на триплет *durvalumab/cisplatin/gemcitabine* в сравнение с дублет *cisplatin/gemcitabine*. Въвеждането на стратегия за поддържащо лечение с *durvalumab* е също значимо предимство в метастатичен стадий. Правените опити за поддържащо лечение с продължаване на комбинацията *cisplatin/gemcitabine* е с по-значима токсичност и непоносимост.

Допълнително, при невъзможност за приложение на *cisplatin* този режим отпада като

терапевтична възможност. С все по-честите липси на евтини цитостатици, включително *cisplatin*, подобна немедицинска причина за терапевтичен избор става определяща. При постигане на значим отговор, въпреки палиативния характер на провежданото лечение, пациентите трябва да бъдат преоценявани и проследявани чрез образна диагностика мултидисциплинарно през 2-3 месеца поради потенциалната възможност за локален подход (хирургия при конверсия към резектабилност или радиохирургия).

Последващите след първа линия терапии трябва да следват подхода на най-добра клинична практика и да са подкрепени от данни от доказателствената медицина. Значимата честота на таргетируеми промени в гени, като *FGFR*, *IDH 1/2*, *BRCA 1/2*, *HER2*, *NTRK*, *BRAF*, *PIK3CA*, *MET*, *MMR* и др., изискват обмисляне за молекулярно генетично изследване, по възможност чрез NGS. Етична норма, естествено, е и вземане на информирано съгласие на пациента поради факта, че не всяко генетично изследване установява клинично значима находка за приложение на таргетна терапия. Важен мотив трябва да бъде фактът, че при позитивен резултат провежданото изследване би позволило достъп до таргетна терапия. Провеждане на прицелно лечение се предпочита пред втора линия системна ХТ при откриване на алтерации с категория ESCAT I и II. Откриване на промени от ниво ESCAT III могат също да бъдат обсъждани за прицелно лечение при наличие на молекулярен борг.

Липсва стандарт за трета и последващи линии системно лечение при ХК и при възможност и запазен PS традицията остава актуална – прилагат се *oxaliplatin*- или *irinotecan*-базирани режими.

Литература

1. Banales JM, Marin JG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: The next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (9): 557-88; doi: 10.1038/s41575-020-0310-z
2. Park J, Kim MH, Kim KP, et al. Natural history and prognostic factors of advanced cholangiocarcinoma without surgery, chemotherapy, or radiotherapy: A large-scale observational study. *Gut Liver* 2009; 3 (4): 298-305. doi: 10.5009/gnl.2009.3.4.298

3. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: An update. *Gut* 2012; 61: 1657-1669. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301748
4. Bridgewater J, Gale PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014; 60: 1268-1289. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.021
5. Marin JJ, Lozano E, Briz O, et al. Molecular bases of chemoresistance in cholangiocarcinoma. *Curr Drug Targets* 2017; 18 (8): 889-900. doi.org/10.2174/138945011666150223121508)
6. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: A meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol* 2014; 25 (2): 391-398. doi: 10.1093/annonc/mdt540
7. Valle J, Wasan H, Palmer D, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362 (14): 1273-1281. doi: 10.1056/NEJMoa0908721
8. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010; 103: 469-474. doi: 10.1038/sj.bjc.6605779
9. Peirce V, Paskow M, Qin L, et al. Systematised literature review of real-world treatment patterns and outcomes in unresectable advanced or metastatic biliary tract cancer. *Targ Oncol* 2023; 18: 837-852. Doi:10.1007/s11523-023-01000-5
10. Andre T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: A Phase II study. *Br J Cancer* 2008; 99 (6): 862-867. doi: 10.1038/sj.bjc.6604628
11. Jang JS, Lim HY, Hwang IG, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in patients with unresectable biliary cancer including gall bladder cancer: A Korean Cancer Study Group Phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 65 (4): 641-647. doi: 10.1007/s00280-009-1069-7
12. Feng L, Wang Y, Xu H, Yi F. Comparison of different first-line systemic therapies in advanced biliary tract cancer based on updated random controlled trials: A systematic review and network meta-analysis. *BioMed Research International* 2022; 2022: 1720696. <https://doi.org/10.1155/2022/1720696>
13. Oh DY, He AR, Qin S, et al. 78P – Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Ann Oncol* 2022; 33 (9): S1454-1484. doi: 10.1016/annonc/annonc1123
14. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, et al. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers precision medicine in BTC. *Cancer Discov* 2017; 7 (9): 943-962. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0245
15. Ahn DH, Bekaii-Saab TB. Biliary cancer: Intrahepatic cholangiocarcinoma vs. extrahepatic cholangiocarcinoma vs. gallbladder cancers: Classification and therapeutic implications. *J Gastrointest Oncol* 2017; 8 (2): 293-301. doi: 10.21037/jgo.2016.10.01
16. Hadfield MJ, DeCarli K, Bash K, et al. Current and emerging therapeutic targets for the treatment of cholangiocarcinoma: An updated review. *Int J Mol Sci* 2024; 25 (1): 543. doi: 10.3390/ijms25010543
17. Yan X, Zou H, Lai Y, et al. Efficacy and safety of first-line targeted treatment and immunotherapy for patients with biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2023; 15 (1): 39. doi: 10.3390/cancers15010039
18. Bai XS, Zhou SN, Jin YQ, et al. Combining of chemotherapy with targeted therapy for advanced biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol* 2022; 14 (10): 2061-2076. doi: 10.4251/wjgo.v14.i10.2061
19. Yamashita S, Koay EJ, Passot G, et al. Local therapy reduces the risk of liver failure and improves survival in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A comprehensive analysis of 362 consecutive patients. *Cancer* 2017; 123 (8): 1354-1362. doi: 10.1002/cncr.30488
20. Lamarca A, Ross P, Wasan HS, et al. Advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: Post hoc analysis of the ABC-01, -02, and -03 clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112 (2): 200-210. doi: 10.1093/jnci/djz071
21. Holster JJ, EL Hassnaoui ME, Franssen S, et al. Hepatic arterial infusion pump chemotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 5528-5538. doi:10.1245/s10434-022-11439-x
22. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): A phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncol* 2021; 22 (5): 690-701; doi:10.1016/S1470-2045(21)00027-9
23. Rogers JE, Law L, Nguyen VD, et al. Second-line systemic treatment for advanced cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2014; 5 (6): 408-413. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.072
24. Schweitzer N, Kirstein MM, Kratzel AM, et al. Second-line chemotherapy in biliary tract cancer: Outcome and prognostic factors. *Liver international* 2019; 39 (5): 914-923. doi: 10.1111/liv.14063

25. Chen W, Xu D, Liu Q, et al. Unraveling the heterogeneity of cholangiocarcinoma and identifying biomarkers and therapeutic strategies with single-cell sequencing technology. *Biomed Pharmacother* 2023; 162: 114697. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114697
26. Javle M, Murugesan K, Shroff R, et al. Profiling of 3,634 cholangiocarcinomas (CCA) to identify genomic alterations (GA), tumor mutational burden (TMB), and genomic loss of heterozygosity (gLOH). *J Clin Oncol* 2019; 37: 4087-4087 doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4087
27. Silverman IM, Hollebecque A, Friboulet L, et al. Clinico-genomic analysis of *FGFR2*-rearranged cholangiocarcinoma identifies correlates of response and mechanisms of resistance to pemigatinib. *Cancer Discov* 2021; 11 (2): 326-339. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0766
28. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34 (2): 127-140. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506
29. Fassan M, Angerilli V, Normanno N, et al. Practical guidelines for molecular testing of cholangiocarcinoma in clinical practice: Italian experts' position paper. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024; 194: 104224. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104224
30. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Significance of alterations in DNA damage repair (DDR) genes in advanced biliary cancers (ABCs) treated with second-line active-symptom-control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin/5-FU chemotherapy (ASC+FOLFOX) in the randomised phase III, multicentre, openlabel ABC-06 trial. *J Clin Oncol* 2023; 41 (4): 593. doi: 10.1200/jco.2023.41.4_suppl.593
31. Mei K, Qin S, Chen Z, et al. Camrelizumab in combination with apatinib in second-line or above therapy for advanced primary liver cancer: Cohort A report in a multicenter phase Ib/II trial. *J ImmunoTher Cancer* 2021; 9: e002191. doi: 10.1136/jitc-2020-002191
32. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: A multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 671-684. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1
33. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with *FGFR2* fusions or rearrangements: Mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 803-815. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00196-5
34. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Futibatinib for *FGFR2*-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. *N Engl J Med* 2023; 388: 228-239. doi: 10.1056/NEJMoa2206834
35. Mazzaferro V, El-Rayes BF, Droz Dit Busset M, et al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable *FGFR2* gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2019; 120: 165-171. doi: 10.1038/s41416-018-0334-0
36. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in *IDH1*-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 796-807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1
37. Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al. Pertuzumab and trastuzumab for *HER2*-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): A multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1290-1300. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00336-3
38. Ohba A, Morizane C, Kawamoto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with *HER2*-expressing unresectable or recurrent biliary tract cancer (BTC): An investigator-initiated multicenter phase 2 study (HERB trial) *J Clin Oncol* 2022; 40: 4006. doi: 10.2217/fon-2022-0214
39. Yang X, Lian B, Zhang N, et al. Genomic characterization and immunotherapy for microsatellite instability-high in cholangiocarcinoma. *BMC Medicine* 2024; 22: 42. doi: 10.1186/s12916-024-03257-7
40. Akihito Kawazoe, Xu RH, Garcia-Alfonco P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus standard of care for previously treated metastatic colorectal cancer: final analysis of the randomized, open-label, phase III LEAP-017 study. *J Clin Oncol* 2024; 42 (24): 2918-2927. doi: 10.1200/JCO.23.02736
41. Kim RD, Chung V, Alese OB, et al. A Phase 2 Multi-institutional Study of Nivolumab for Patients With Advanced Refractory Biliary Tract Cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6 (6): 888-894. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0930s
42. Kim RD, Chung V, Alese OB, et al. A phase 2 multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6 (6): 888-894. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0930
43. Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. PD-L1, TMB, MSI, and other predictors of response to immune checkpoint inhibitors in biliary tract cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (3): 558. doi: 10.3390/cancers13030558
44. Yoon SB, Woo SM, Chun JW, et al. The predictive value of PD-L1 expression in response to anti-PD-1/PD-L1 therapy for biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2024; 15: 1321813. doi:10.3389/fimmu.2024.1321813
45. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28 (10): 2340-2366. doi: 10.1093/annonc/mdx310

////////////////////////////////////
**ДЕФИНИТИВНИ СТРАТЕГИИ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБИЛЕН
ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ: ЛЪЧЕХИМИОТЕРАПИЯ И
ЕКСТРАКРАНИАЛНА РАДИОХИРУРГИЯ – ЗАЩО, КОГА, КАК**
////////////////////////////////////

проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн¹
д-р Марчела Колева²
доц. д-р Ася Консулова³
д-р Радослав Мангалджиев⁴

¹УМБАЛ *Св. Иван Рилски* – София

²МБАЛ *Св. София* – София

³УСБАЛ по онкология – София

⁴СБАЛОЗ *Проф. д-р М. Мушмов* – София

ДЕФИНИТИВНИ СТРАТЕГИИ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБИЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ: ЛЪЧЕХИМИОЛЕЧЕНИЕ И ЕКСТРАКРАНИАЛНА РАДИОХИРУРГИЯ – ЗАЩО, КОГА, КАК

проф. д-р *Татяна Хаджиева*, дмн¹
д-р *Марчела Колева*²
доц. д-р *Ася Консулова*³
д-р *Радослав Мангалджиев*⁴

¹УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

²МБАЛ Св. София – София

³УСБАЛ по онкология – София

⁴СБАЛОЗ Проф. д-р М. Мушмов – София

ОБЗОР

Холангиокарциномът (ХК) е рядка и трудна за онкологично лечение локализация, включваща разнородна група от епителни тумори с различна анатомия, епидемиология, биология и прогноза. Изисква се мултидисциплинарен подход в профилирани онкологични центрове за вземане на решение за адекватно лечебно поведение, което отговаря на въпроса *защо*. Нерезектабилният ХК е голямо предизвикателство за онколога, насочен към опит за дефинитивно радикално лечение, поради което се излагат индикациите *кога* да пристъпим към дефинитивна лечебна стратегия. Авторите дискутират включване на начално системно лечение, към което се добавят и локални аблативни методи. В областта на лъчелечението (ЛЛ) това са лъчехимиолечение (ЛХЛ), екстракраниална радиохирургия (ЕКРХ), брахитерапия, възможности за навлизане на терапия с протони и тежки йони и др. Илюстрират се детайли от сложната лъчерапевтична техника при различните видове ХК, който се развива близо до нормални силно лъчечувствителни анатомични структури (*как*). Очертават се и предстоящи възможности за съчетаване на ЛЛ с имуно- и таргетна терапия. Очакват се и детайлно проучване на голямата и разнородна съвкупност от молекулярни маркери за индивидуализиране на лечението.

Дефинитивни стратегии при нерезектабилен холангиокарцином: лъчехимиолечение (ЛХЛ) и екстракраниална радиохирургия (ЕКРХ-SBRT) – *защо*

Холангиокарциномът (ХК), наречен в някои публикации *карцином на жлъчните пътища*, обхваща разнородна група от редки епителни

тумори, разделени анатомично с различна епидемиология, биология и прогноза. Ръководството на ESMO препоръчва анатомичното подразделяне на ХК да бъде съобразно ICD11 критерии: интрахепатален ХК (иХК), екстрахепатален или перихилусен (пХК), дистален (дХК) и карцином на жлъчен мехур (КЖМ).¹ В литературата, обаче, най-често се изследва и цитира лечение за иХК и еХК.

Хирургичната аблация е първи метод на избор при резектабилен ХК. Над 50% от пациентите се диагностицират в нерезектабилен стадий, което без лечение води до средна пре-

живяемост от порядъка на 10-20 месеци.² Авансираният стадий при диагностициране и незадоволителните резултати от хирургичния подход водят до изграждане на различни лечебни стратегии: индукционни (поради гранична резектабилност), адювантни (поради рецидиви след радикална хирургия) и дефинитивни (при нерезектабилни тумори и иноперабилни пациенти).

Много проучвания са ангажирани с резултати от дефинитивни стратегии, включващи видове радикално лъчелечение (ЛЛ) в комбинация с медикаментозно лечение като системна терапия (Фиг.1). Препоръчителни схеми за първа линия системно лечение (СЛ) са *cisplatin/gemcitabine* при пациенти с PS – 0-1. *Oxaliplatin* може да замести *cisplatin* при компрометирана ренална функция. Монотерапия с *gemcitabine* може да се приложи при PS – 2.¹ Препоръчва се локорегионално лечение след начален период от 3-4 месеца системна терапия. За ЛХЛ ръководството на NCCN препоръчва флуорпиримидин-базирана химиотерапия (ХТ) както за иХК, така и за еХК.³ Прилагане на *gemcitabine* води до по-висока токсичност.⁴ В насоките за лекари на Националния раков институт на САЩ от 2024 г. не се говори за радикални локални стратегии при нерезектабилен ХК, а само за системно лечение.

Тази статия обобщава ролята на ЛЛ като перкутанно ЛХЛ или ЕКРХ заедно със системно лечение като дефинитивни стратегии при нерезектабилен ХК.



Фигура 1. Алгоритъм на лечение при нерезектабилен ХК, ESMO 2023¹

Дефинитивно ЛХЛ при нерезектабилен иХК и еХК – кога

Прег 2022 г. ESMO обръща внимание на множеството проучвания за локорегионална терапия при иХК поради по-често разпространение с относително по-добра прогноза.¹ Голям SEER анализ върху 15751 болни, обаче, показва, че еХК има по-добра обща преживяемост (ОП) от иХК.⁵

Биологичните биомаркери са разнообразни и различни за разновидностите на ХК. Ръководството на ESMO препоръчва с ниво на доказателственост IA изследване на микросателитна нестабилност (MMS/MMR), определящи агресивността на тумора, и на фона на системно лечение да се добавят някои от локалните методи (аблация).¹

Методите за т.нар. аблация са локорегионални подходи за лечение при иХК над 3 см: интрахепатална ХТ (HAIC), трансартериална хемоемболизация (TACE), радиоемболизация с итрий 90 (SIRT), радиофреквентна/микровълнова аблация, ЛХЛ и радиохирургия. Всички те все още се приемат за нестандартни методи, налагащи прилагане в рандомизирани проучвания (РП) или кохортни изследвания.¹ Повече данни от проучвания има за ЛХЛ и за ЕКРХ, които се състезават за полза. Те имат предимство пред радиофреквентна аблация и TACE/TARE понеже не изискват туморът да е близо до кръвоносни съдове.⁶

Систематичен анализ показва, че пълна аблация се получава при 96% от случаите със средна ОП от 30.2 месеца.⁵ Локорегионални методи се предприемат при тумори над 3 см, които са контраиндикации за хирургия. Дефинитивно лечение се предприема и при пациенти с медицински контраиндикации за операция.^{1,3}

Най-интензивно изследваната схема за ЛХЛ е с *5-fluorouracil* (5-FU), като се заменя и с *capecitabine*. Препоръчва се локорегионално лечение след начален период от 3-4-месечна системна терапия. За ЛХЛ ръководствата на NCCN препоръчва флуорпиримидин-базирана ХТ както за иХК така и за еХК.³ Прилагане на *gemcitabine* води до по-висока токсичност.⁴

В сборен анализ на *Eleni Gkika, et al.* от 2020 г. са показани 21 ретроспективни и 4 фаза II проучвания върху пациенти, лекувани от 2001 г. до 2019 г. Броят пациенти в публикация е между 10 и 106.⁷ Само данните от SEER анализа са върху голям брой болни, включващи различни локорегионални методи, като ЛХЛ е проведена при 624 пациенти в периода от 2004 г. до 2013 г. Резултатите показват статистически достоверна полза от ЛХЛ срещу палиативно лечение.⁸ Повечето проучвания са проведени с ЛХЛ с доза 50 Gy и комбинация с 5-FU, а някои са с *gemcitabine* или *cisplatin*. Най-добри са резултатите за едногодишен локален туморен контрол (ЛТК) – 90-91% и с едно-, 2- и 3-годишна ОП съответно 87%, 61% и 44%.⁷ Прилагане на брахитерапия от 15-25 Gy след ЛХЛ увеличава дозата и води до по-висок едногодишен ЛТК срещу самостоятелно перкутанно ЛХЛ с 50 Gy – 97% срещу 56%; стойностите за ОП са между 9.6 и 13.5 месеца (средна 13 месеца).⁹ *Tao et al.* докладват повишаване на дозата до 58 Gy, водеща до повишаване на ЛТК и средна ОП от 30 месеца за всички 79 болни.¹⁰ Повечето проучвания в систематичния анализ включват не само иХХК, но и еХХК от 9 проучвания. Публикациите на отделни автори включват отделно брой случаи с иХХК и еХХК, като вариацията на дозите и резултатите за ЛТК и ОП не са докладвани отделно.⁷ В заключение, дефинитивното ЛХЛ налага прилагане на повисоки дози за продължителен ЛТК и добавяне на полза в ОП. Затова представяме и концепция за ескалация на дозата, освен с брахитерапия, и чрез ЕКРХ/SBRT или облъчване с протони.

Екстракраниална радиохирургия (SBRT) като дефинитивна стратегия при нерезектабилен ХК – кога

В същия систематичен анализ *Gkika E, et al.* включват 18 проучвания с SBRT при иХХК и еХХК, публикувани от 2001 г. до 2019 г.⁷ Броят на пациентите, лекувани за иХХК, е 243, в 4 проспективни проучвания се докладват резултати от 30 болни, а останалите 371 са от ретроспективни проучвания. В проспективните проучва-

ния при иХХК дозите за радиохирургия са 14-55 Gy със средно 1-5 фракции и дневни фракции от 14-9 Gy. Те реализират 91-77% едногодишен ЛТК и средна ОП от 13 месеца (11-35 месеца). В ретроспективните проучвания (371 пациенти) са приложени същите вариации на обща доза и дневни фракции. Средният едногодишен ЛТК е подобен – 81.8% (69.4-89.9%) при проучвания, приложили еквивалентна на конвенционално фракционирани доза от 2 Gy (EQD2) \geq 71.3 Gy и 74.7% (57.1-86.7%) при по-ниска доза EQD2 < 71.3 Gy. Средната ОП е 13.6 месеца (10-35.5 месеца), ОП на първа година е 53.8% (44.9-62.5%), а общият едногодишен ЛТК е 78.6% (69.0-85.8%). Ранните лъчеви реакции от *степен* \geq 3 са под 10%, а късните – 10-20%. Най-честата токсичност е дуоденална и стомашна язва. Описани са единични улцерации на тънки черва и холангити (6 от 33 болни), билиарна стриктура (1 от 12 болни) и чернодробна болест (1 от 12 болни). Пациентите, лекувани с ЕКРХ за еХХК са 149 и всички са от ретроспективни проучвания. Дозите варират в широки граници и са едни и същи като при иХХК. Онкологичните резултати в проучванията не са разделени според анатомичната локализация. Средната ОП е 13.6 месеца, а едногодишният ЛТК е 78.6% (78-88%).⁷

Италиански систематичен анализ има претенции да е първи само върху иХХК, прилагайки метода Prisma. Докладвани са 145 пациенти от 6 проучвания, но 66% са получавали друго предишно локално лечение. Включени са болни и с локални рецидиви след хирургия. Дозите са госта селектирани – 45 Gy в 3-5 фракции. В две проучвания авторите са се опитали да сравнят резултати от ЛХЛ с трансартериална SIRT с итрий, като изтъкват, че ЕКРХ води до по-висок ЛТК до 85% и преживяемост без болест (ПББ) в 50-68%. Няма селектирани данни за токсичност. Общо анализът не илюстрира прецизно ефекта на ЕКРХ.

В систематичен обзор за лечение на иХХК *Vorakati A, et al.* изтъкват, че опитът от ЕКРХ на лезии в черен дроб демонстрира по-безопасни и сигурни данни за токсичност, когато ЕКРХ се приложи при иХХК. За съжаление, всички проучвания в обзора са ретроспективни и естествено крият исторически негативи.¹²

Лъчеви реакции и комбинирана токсичност при ЛХЛ

В систематичните обзори и други нарадивни анализи има малко информация за ранна и късна токсичност при ЛХЛ, която се свързва както с лъчеви, така и с реакции от системното лечение, макар и приложено в радиосенсибилизиращи дози.^{2, 4-8, 10-11} Обикновено при стандартните дози от 50.4 Gy в 28 фракции и едновременно аплицирани флуорпиримидини се описват ранни и късни гастроинтестинални реакции под 15%. Те са по-изразени при лечение на еХК – до 17% на втора година.^{2, 4-8, 10-11} Поради ниската лъчева толерантност на стомах и тънки черва са описани ранни гастроинтестинални реакции от *степен 2* в 16% и от *степен 3* в 9%. Хематологичната токсичност е ниска – около 8%, но реакции от *степен 3* нарастват, ако се използва *gemcitabine*.¹³ Добавянето на брахитерапия като допълване на дозата не засилва лъчевите реакции поради пространствено намаляване на дозата извън източника.⁶

Лъчеви реакции и токсичност при ЕКРХ

Лъчевите реакции обичайно са до *степен 2* и са временни. Най-често се наблюдава гадене, повръщане и диария. Променената функция

на черния дроб включва временно повишаване на серумните АР, АСАТ, АЛАТ и билирубин, но всички се контролират лесно. Късна лъчева токсичност от *степен 3* е под 3%: кървене от дуоденум или холангит с билиарна стеноза на втора година, овладяваща се чрез стентирание.¹⁴ Klein et al. докладват за влошено качество на живота на първи месец, което се възстановява след 3 месеца.¹⁵ Това оценява радиационната токсичност при SBRT като значително по-ниска в сравнение с другите видове терапия.

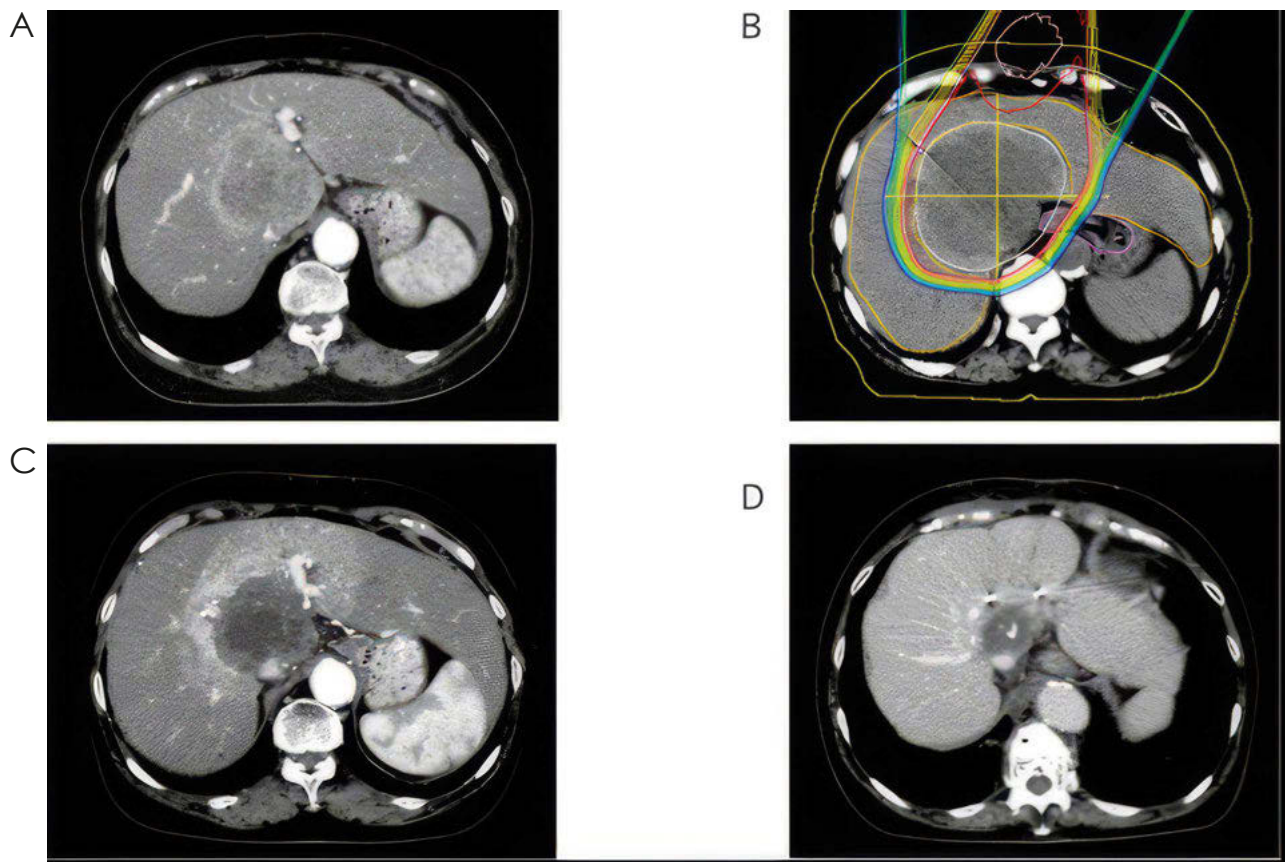
Лъчелечение с протони и тежки йони – реалност или бъдеще

Информацията за мястото на протоната терапия е събрана в т.нар. база данни Proton-Net database за лечение на пациенти с еХК и иХК в Япония от 2016 г. до 2019 г.¹⁶ Отчетени са показатели за ЛТК, ОП, ПББ и токсичност. Обхватени са 93 пациенти, лекувани за нерезекабилен и за рецидивен ХК със средна доза 67.5 Gy (RBE) (50-72.6 Gy) в 25 фракции (12-37). Дозите са цитирани според т.нар. еквивалент в Gy, а другите са в относителна биологична ефективност 1.1, отнесена към тази на фотони, която е 1; средното време на проследяване е 16.3 месеца. Отчита се средна ОП от 20.1 месеца, 2-годишна ОП – 37.8%, 2-годишна ПББ – 20.6% и 2-годишен ЛТК – 66.5%. При 34 болни протоното лечение

Таблица 1. Дизайн и резултати от 6 проучвания, регистрирани в Proton-Net database в Япония¹⁶. Проучването на Shimizu е върху лечение с тежки йони на ¹¹C

Автори	Вид проучване	Брой болни	Доза	ХТ (пациенти)	ОП	ЛТК%
Makita 2014	Ретросп.	28	68.2 Gy RBE	15	1-годишна – 49%	1-годишна – 67.7
Ohkawa 2015	Ретросп.	20	76.6 Gy E	4	Средна – 27.5 мес.	2-годишна – 60
Hong 2016	Фаза II	37	58 Gy GyE	-	2-годишна – 46.5%	2-годишна – 94.1
Kasuya 2019*	Ретросп.	56	76 Gy RBE	-	Средна – 14.8 мес.	1-годишна – 79.4 2-годишна – 58.2
Shimizu 2019	Ретросп.	37	72.6 Gy E	16	1-годишна – 60.3%	2-годишна – 71.5
Hung 2020	Ретросп.	30	72.6 Gy E	77%	Средна – 19.3 мес.	1-годишна – 88

Легенда: E – Gray еквивалент; RBE – относителна биологична ефективност (ОБЕ); *ЛЛ е с тежки йони на ¹¹C, останалите са ЛЛ с протони

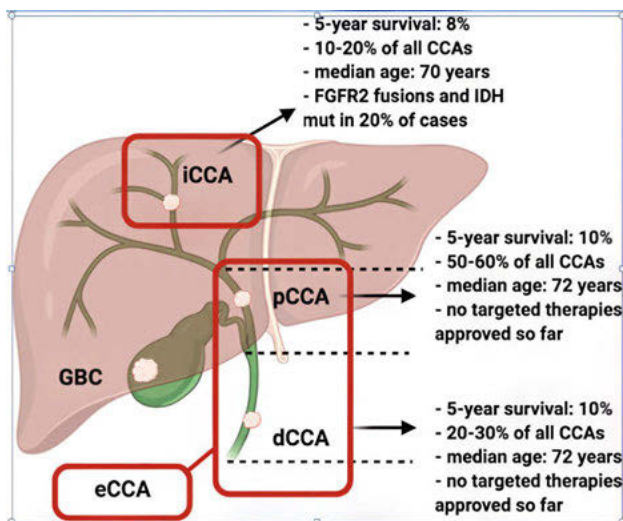


Фигура 2. Лъчелечение с протони (с любезното разрешение на Clinical and Translational Radiation Oncology). А. Компютър-томография (КТ) за планиране при 71-годишен пациент с иХК (72.6 Gy в 22 фракции); В. Дозиметричен план само с един лъчев сноп; С. КТ-резултат 6 месеца след лечение с протони; D. КТ резултат 3 години след лечение с протони

е провеждано едновременно с *gemcitabine* или TS-1. Общо 31 пациенти са лекувани с ХТ преди протонното лечение и 24 пациенти – след ХТ. Негативни прогностични фактори за ОП са увредена чернодробна функция, (Child-Pugh B, C) и туморен диаметър над 2 cm. Токсичността от степен ≥ 3 е 5.4%, а късните лъчеви реакции са 4.3%. Включително един случай на дуоденална язва.¹⁶ На Табл. 1 са показани 6 проучвания, като това на *Shimizu* е с лечение с тежки йони на въглерод. Изводът е, че лечението с протони или тежки частици показва добра ефективност и приемлив токсичен профил, особено при пациенти с предшестваща чернодробна токсичност.¹⁶ Изводът е, че лечението с протони или тежки частици показва добра ефективност и приемлив токсичен профил, особено при пациенти с предшестваща чернодробна токсичност.

Лъчелечение с имунотерапия

Комбиниране на ЕКРХ (SBRT) с имуно-терапия при ХК все още е в зародиш. При хепатоцелуларен карцином тя е вече стандарт, но ефектът на ЛЛ е временен, което се дължи на краткото му влияние върху модифицираната туморната микросреда и засилване на ефекта на имунните чекпоинт инхибитори (ИЧПИ) (Фиг. 3). *Liu X, et al.* демонстрират фрапантен ефект на ЕКРХ, последвана от ИЧПИ, върху 4 пациенти с нерезектабилен иХК, показвайки и ниска токсичност.¹⁷ *Zhao H, et al.* показват не само директен ефект върху първичен иХК, но и абскопал ефект върху необлъчената лимфна метастаза при тумор дори с негативен PD-L1.¹⁸ В ход са проучвания, които ще очертаят профила на ефективност и токсичност от комбиниране



Фигура 3. Молекулярни и биологични биомаркери според вида на ХК и налицен стандарт за прилагане на таргетна терапия само за иХК (по ESMO Open, 2022, <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

на ЛЛ и имунотерапия (Табл. 2). Целта е ефектът на ЕКРХ да стане продължителен и да се оцени токсичността на комбинираното лечение. Засега прилагане на радиохирургия в хода на системна имунотерапия следва да се осъществява с повишено внимание до получаване на доказателства за безопасност.

Техники за перкутанно ЛЛ при ЛХЛ и ЕКРХ (SBRT) – как

NCCN³ и ASTRO¹⁹ цитират няколко основни принципа при лъчелечение:

1. Лъчелечение следва да се прилага независимо от локализацията на ХК.

2. Компютър-томографско планиране трябва да се извършва със специален протокол за контрастно изобразяване на първичния тумор и органите под риск.

3. Препоръчва се използване на високо технологични лъчелечебни методи, като модулирано по интензитета ЛЛ (IMRT) с образно ръководене на ЛЛ (IGRT), техниката на дълбоко вдишване със задържане на дишането, дирижирано дишане и при възможност – поставяне на маркери в тумора за осигуряване канцерцидни дози в тумора и толерантни дози в дуоденум, стомах и черен дроб. Те са високоефективни, защото подобряват точността на ЛЛ и намаляват токсичността.

4. Извършването на ЕКРХ задължително се извършва с образно контролиране на лечението (IGRT)

5. Може да се прилагат следните техники за фракциониране на дозата.

а. конвенционалното фракциониране на дозата (начален обем 45 Gy с 1.8 Gy фракция; допълване на дозата 50-60 Gy с 1.8-2 Gy фракция) (Фиг. 4);

б. допълване на дозата с 15-20 Gy може да се направи и с брахитерапия (Фиг. 4);

с. хипофракциониране на дозата до 58-67.5 Gy в 15 фракции с биологично еквивалентна доза BED 80.5 Gy;

д. ултрахипофракциониране (SBRT) с 3-5 фракции до 30-50 Gy (Фиг. 6);

Таблица 2. Текущи проучвания за комбиниране на ЕКРХ с имунотерапия

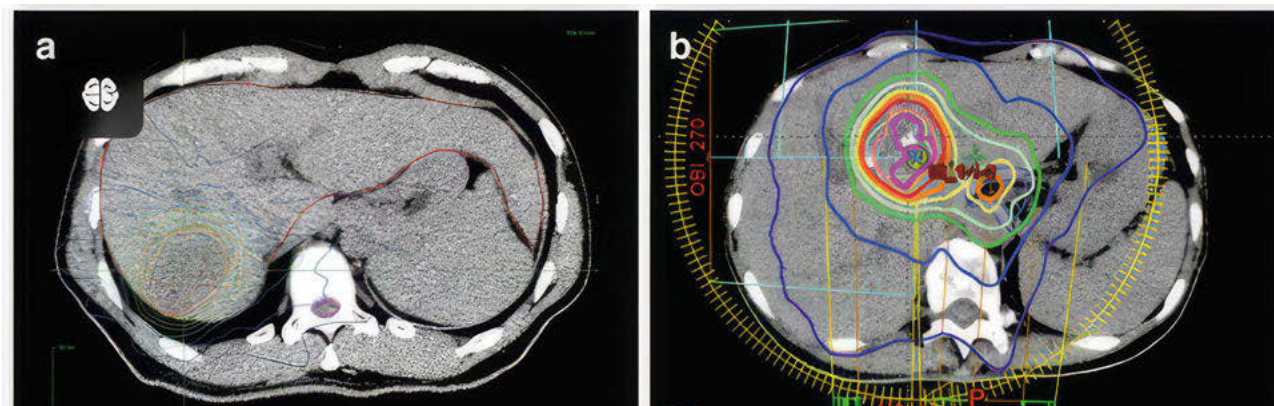
Проучване	Фаза	Рамо 1	Рамо 2	Доза	Критерии	Брой болни
NCT03898895 Correct (Кумаї)	II	IMRT/SBRT и след 1 седм. – <i>tislelizumab</i> през 3 седм.	<i>Gemcitabine</i> платина	40 Gy като IMRT/SBRT	2-годишна ПББ	184 (1:1)
NCT048666836 (Кумаї)	II	IMRT/SBRT и след 3 дни <i>camrelizumab</i> през 3 седм.	Еднорамово		Обективен отговор на 2-ра година	20
NCT04708067 MDS Anderson Hp	I	Хипофракционирано ЛЛ, последвано от <i>bintrafusp alfa</i> през 2 седм.	Еднорамово	15 фракции	Токсичност	15

ДЕФИНИТИВНИ СТРАТЕГИИ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБИЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...

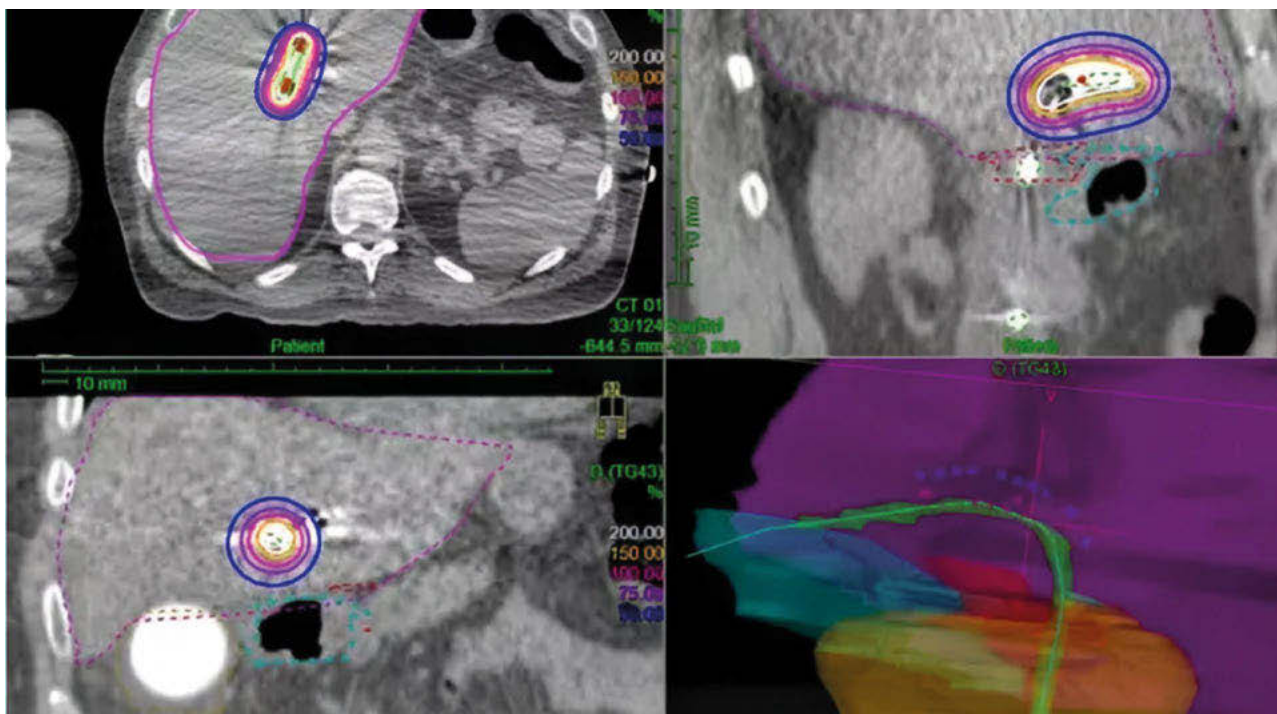
б. прилаганите дози зависят от възможностите да се постигне ограничението от толерантните дози на органите под риск, особено стомах, черен дроб и тънки черва.

Публикация на *Bisselo et al.* предлага атлас за планиране при различното анатомично разположение на ХК, като детайлно описва отделните лъчеви обеми: същински туморен обем, клиничен туморен обем [първичен тумор

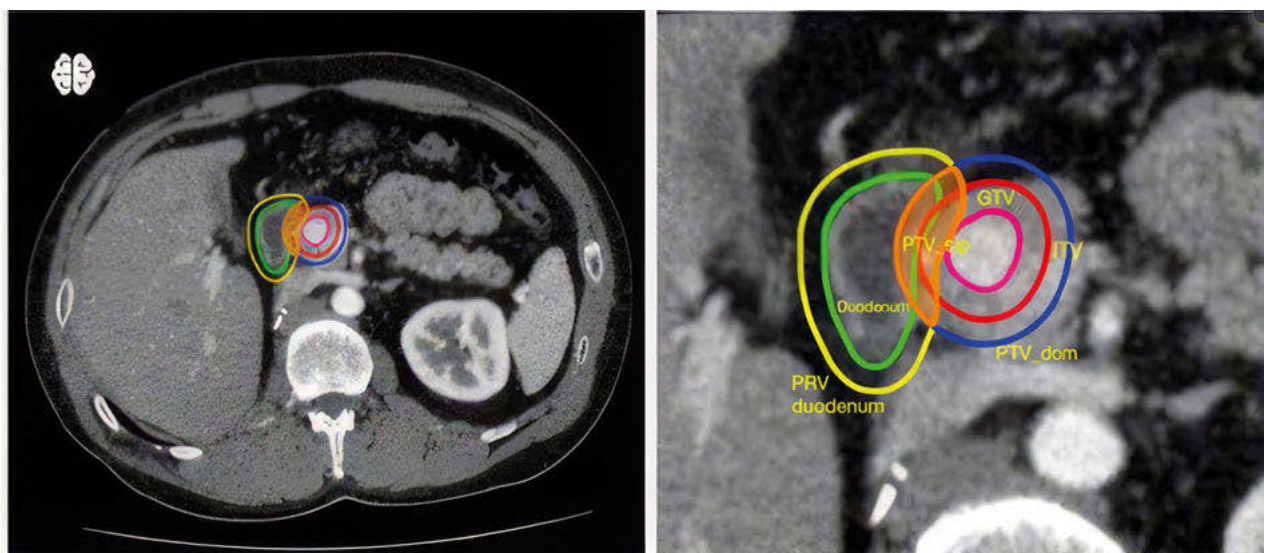
и свободни или ангажирани регионални лимфни басейни (GTV, CTV)], както и органите под риск (Фиг. 7-9).²⁰ Мястото на дефинитивно ЛХЛ се определя при нерезектабилни карциноми в общ статус, позволяващ включване на системна терапия – химио-, таргетна или имунотерапия. Предстоят обобщения на налични данни и натрупване на нови, които да определят групи пациенти, подходящи за този метод.



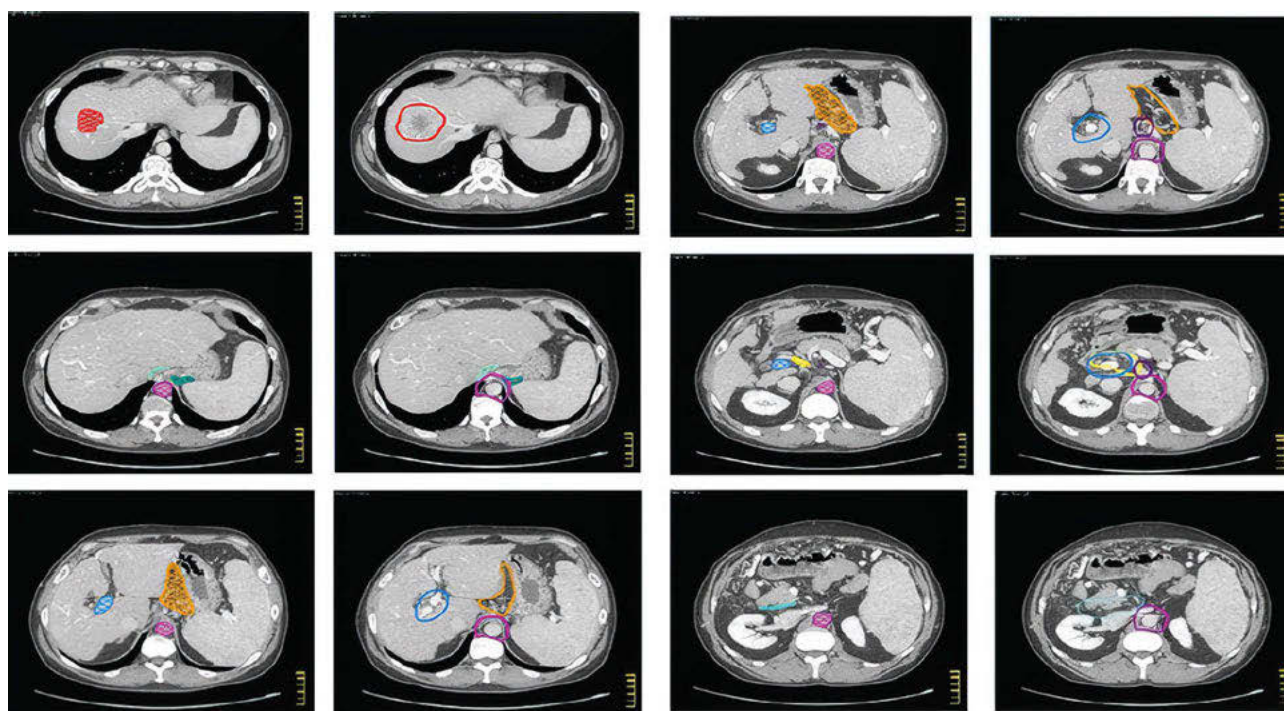
Фигура 4. Примерен дозиметричен план при модулирано по интензитет ЛЛ (IMRT), прилагано при ЛХЛ на иХК. Доза в тумор и РЛБ – 50 Gy (изодозни криви в оранжево и жълто). Доза в черен дроб (синьо) с толерантни дози: средна доза под 28%, максимална доза от 30 Gy под 33%



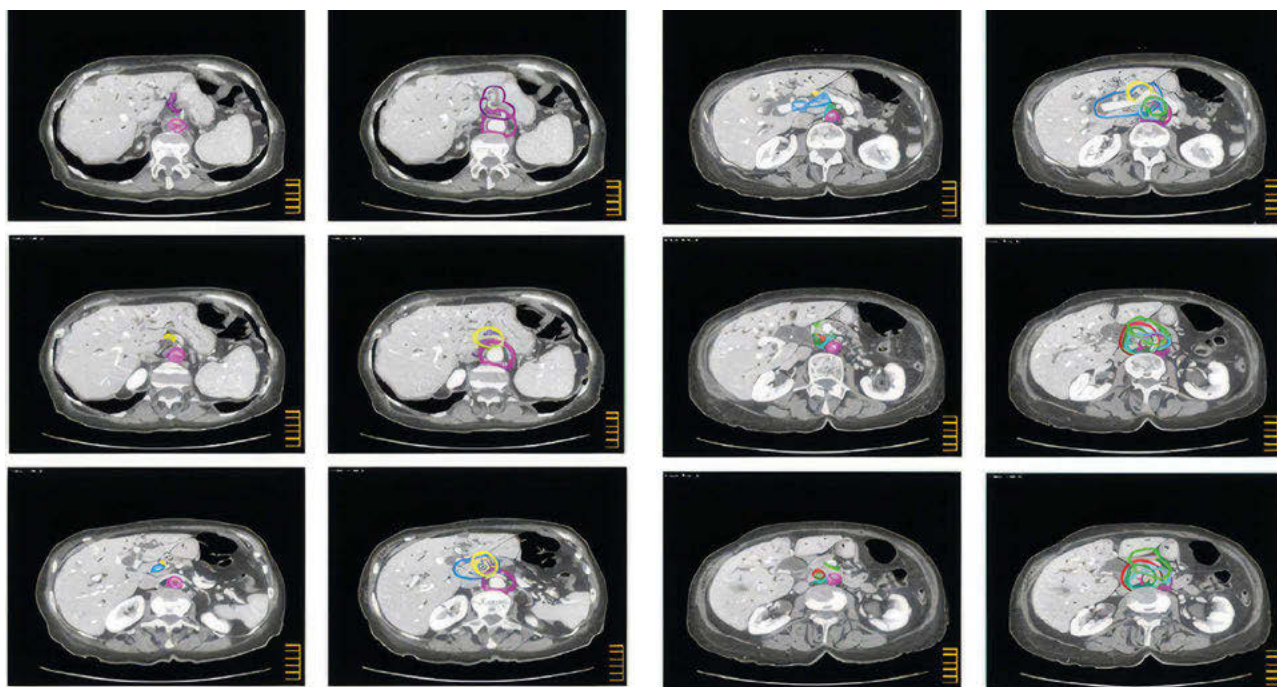
Фигура 5. Дозиметричен план при брахитерапия (с любезното разрешение на Cancer 2019). А-С. Триизмерно разпределение на дозите около източник за брахитерапия при иХК; доза около източника – 25 Gy; D. Пространствен вид с разположение на апликатора



Фигура 6. Дозиметричен план за ЕКРХ при еХК, намаляващ облъчването на дуоденум като орган с нисък лъчев толеранс. GTV: тумор (розово), дуоденум (зелено), планиран туморен обем (синьо); зона около дуоденум за защита (оранжево). С любезното разрешение на Cancer Treat Rev 2021



Фигура 7. Контуриране за планиране при иХК – обеми на първичен тумор, лимфни възли и органи под риск (с любезното разрешение на Pract Radiat Oncol 2022). Същински туморен обем (GTV) (плътно в червено), клиничен туморен обем (CTV) (червено наоколо); нормалните тъкани са в плътен цвят: аорта (розово), парааортални лимфни възли (лилаво), лява кардия (синьо-зелено), дясна кардия (аквамарин), a. gastrica sup. (лилаво), v. portae (светлосиньо), a. hepatica com. (жълто), малка кривина (оранжево), задна панкреатикодуоденална артерия (небесно синьо). Лимфни възли (ЛВ) – около плътните очертания: леви паракардиални ЛВ (синьозелено), десни паракардиални ЛВ (аквамарин), ЛВ около a. gastrica sup. (лилаво), ЛВ около хепатодуоденален лигамент (светлосиньо), ЛВ около a. hepatica com. (жълто), ЛВ около стомашна кривина (оранжево), ЛВ около a. pancreatoduodenalis post. (светлосиньо)



Фигура 8. Контуриране за планиране при еХК, лимфни възли и органи под риск (с любезното разрешение на *Pract Radiat Oncol* 2022). Същински туморен обем (GTV) (плътно червено), клиничен туморен обем (CTV) (червено наоколо); нормалните тъкани са в плътен цвят: аорта (розово); v. portae (светлосиньо); a. hepatica com. (жълто), a. pancreatoduodenalis post. (небесно синьо), a. pancreatoduodenalis anterior (зелено), ductus choledochus (тъмнозелено). Лимфни възли (ЛВ) около плътните очертания: парааортални ЛВ (лилаво), ЛВ около a. gastica sin. (лилаво), ЛВ около a. hepatica com. (жълто), ЛВ около a. pancreatoduodenalis post. (светлосиньо), ЛВ около a. pancreatoduodenalis ant. (зелено), ЛВ около ductus choledochus (тъмнозелено)

Изводи

При нерезектабилен ХК се прилага дефинитивно ЛХЛ, добавено към предходна системна терапия като поносим локален метод.

Екстракраниална радиохирургия (SBRT) все още не е стандарт за лечение, но показва подобри резултати от ЛХЛ в сравнение с другите локални методи (радиофреквентна аблация, TACE, SIRT с итрий 90 и НАИС) с по-нисък токсичен профил, позволяващ вмъкването ѝ между химиотерапевтичните схеми. Необходими са сравнителни проучвания между конвенционално ЛХЛ и ЕКРХ с нова медикаментозна терапия.

Предстоят сравнителни проучвания дали прилагане на протони или тежки йони има преимущество пред класическа фотонна терапия за онкологични резултати и токсичност (ЛХЛ или ЕКРХ).

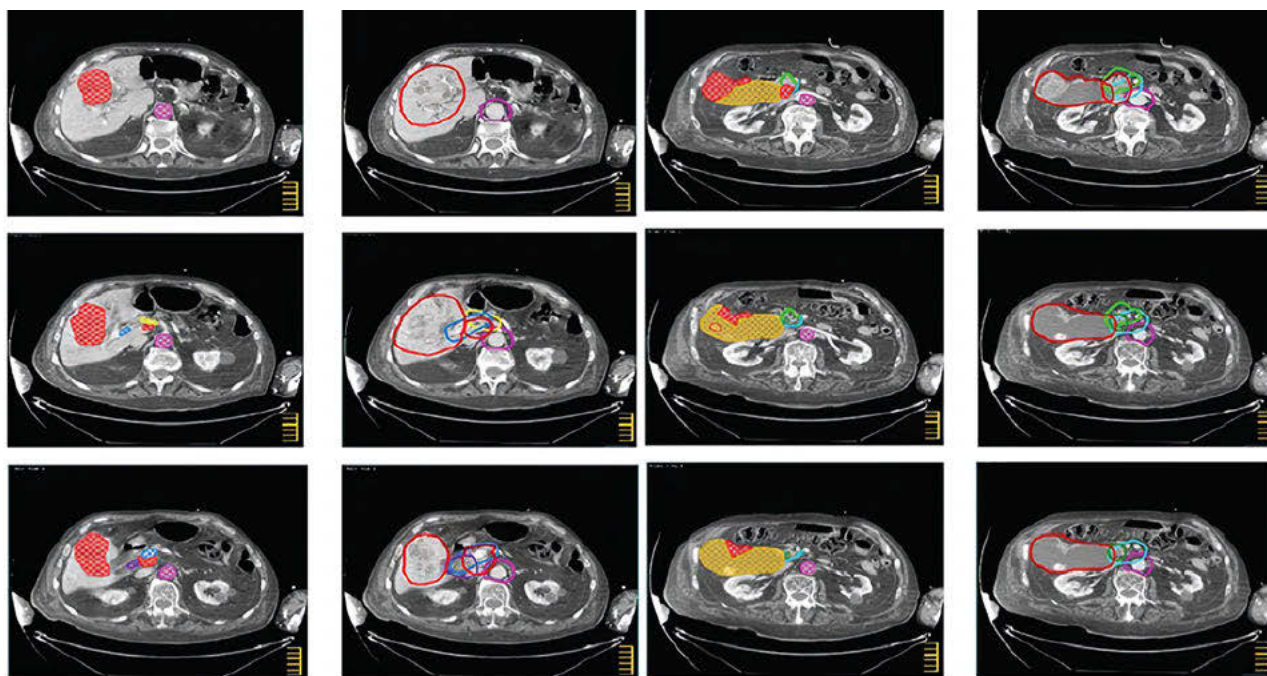
Висока доза на ЕКРХ, приложена като прецизна ниско токсична лъчева техника с доказан

имуномодулиращ ефект върху туморната микросреда, потенцира възможност за синергичен лечебен резултат с имунотерапия, а може би и с абскопал ефект.

Изучаването на разнообразни биомаркери като предиктивни фактори при различни типове ХК носи потенциал за персонализиране на лечението и допълнително подобряване на резултатите с таргетна терапия, а може би заедно с ЛЛ.

Литература

1. Vogel A, J. Bridgewater, J. Edeline, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 2: 131-140.
2. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273-1281. doi: 10.1056/NEJMoa0908721.



Фигура 9. Контуриране на първичен тумор, лимфни възли и обеми и органи под риск за планиране при карцином на жлъчен мехур (КЖМ) (с любезното разрешение на Pract Radiat Oncol 2022). Същински туморен обем (GTV) (платно в червено), клиничен туморен обем (CTV) (червено наоколо), аорта (розово), v. portae (светлосиньо), a. hepatica com. (жълто), a. pancreatoduodenalis post. (небесносиньо), a. pancreatoduodenalis anterior (зелено), ductus choledochus (тъмнозелено), ductus cysticus (променливо синьо), жлъчен мехур (светлооранџево). Лимфни възли (ЛВ) при съдове около платните очертания: планиран туморен обем на ЛВ (червено наоколо), парааортални ЛВ (лилаво), ЛВ около a. hepatica com. (жълто), задни панкреатодуоденални ЛВ (светлосиньо), предни панкреатодуоденални ЛВ (зелено), ЛВ около ductus choledochus (тъмнозелено), ЛВ около ductus cysticus (променливо синьо), ЛВ около жлъчен мехур (светлооранџево)

3. NCCN Guidelines Version 3.2023. Biliary Tract Cancers. doi: 10.6004/jnccn.2023.0035 PMID: 37433432.
4. Polistina FA, Guglielmi R, Baiocchi C, 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; 99: 120-123. doi: 10.1016/j.radonc.2011.05.016.
5. Liao P, Cao L, Chen H, Pang SZ. Analysis of metastasis and survival between extrahepatic and intrahepatic cholangiocarcinoma: A large population-based study. *Medicine* 2021; 100: 16 (e25635).
6. Edeline J, Lamarca A, McNamara MG, et al. Locoregional therapies inpatients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and pooled analysis. *Cancer Treat Rev* 2021; 99: 102258.
7. Gkika E, Maria A, Hawkins M, et al. The evolving role of radiation therapy in the treatment of biliary tract cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 604387. doi: 10.3389/fonc.2020.604387.
8. Liu J, Zhong M, Feng Y, et al. Prognostic factors and treatment strategies for intrahepatic cholangiocarcinoma from 2004 to 2013: Population-based SEER analysis. *Trans Oncol* 2019; 12: 1496-1503.
9. Ghafoori AP, Nelson JW, Willett CG, et al. Radiotherapy in the treatment of patients with unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 654-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.01
10. Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, et al. Ablative radiotherapy doses lead to a substantial prolongation of survival in patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective dose response analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34: 219-226. doi: 10.1200/jco.2015.61.3778.
11. Frakulli R, Buwenge M, Macchia G, et al. Stereotactic body radiation therapy in cholangiocarcinoma: A systematic review. *Br J Radiol* 2019; 92 (1097): 20180688. doi: 10.1259/bjr.20180688.
12. Borakati A, Froghi F, Bhogal RH, et al. Stereotactic radiotherapy for intrahepatic cholangiocarcinoma. *WIGO* 2022; 14 (8): 1488-1490.

ДЕФИНИТИВНИ СТРАТЕГИИ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБИЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ...

13. Murakami T, Aizawa R, Matsuo Y, et al. Efficacy and safety of external-beam radiation therapy for unresectable primary or local recurrent cholangiocarcinoma. *Cancer Diagn Progn* 2022; 2: 634-640. doi: 10.21873/cdp.10153. PMID: 36340447.
14. Bonù ML, Pedersoli G, Balduzzi J, et al. Stereotactic radiotherapy for critically located pancreatic and biliary targets: A review on simultaneous integrated protection and other dose-painting strategies to minimize dose to critical organs at risk. *Radiation* 2023; 3: 98-109. <https://doi.org/10.3390/radiation3020009>.
15. Klein J, Dawson LA, Jiang H, et al. Prospective longitudinal assessment of quality of life for liver cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 16-25. PMID: 26279020 doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.04.016.
16. Yamazaki H, K Shibuya, T Kimoto. Proton beam therapy for extrahepatic biliary tract cancer: Analysis with prospective multi-institutional patients' registration database, Proton-Net. *Clin Translat Rad Oncol* 2023; 41: 100634.
17. Liu X, Zhao Q, Chen Y, et al. Integration of radiotherapy with anti-PD-1 antibody for the treatment of intrahepatic or hilar cholangiocarcinoma: Reflection from four cases. *Cancer Biol Ther* 2021; 22: 175-183.
18. Zhao H, Yao J, Song L, et al. Local and abscopal responses in advanced intrahepatic cholangiocarcinoma with low TMB, MSS, pMMR and negative PD-L1 expression following combined therapy of SBRT with PD-1 blockade. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 204. doi: 10.1186/s40425-019-0692-z.
19. Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al. External beam radiation therapy for primary liver cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2022; 12: 28-51.
20. Bisello S, Renzulli M, Buwenge M, et al. An atlas for clinical target volume definition, including elective nodal irradiation in definitive radiotherapy of biliary cancer. *Oncol Lett* 2019; 17: 1784-1790. PMID: 30675238 doi: 10.3892.

////////////////////////////////////
**СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА
ЖЛЪЧЕН МЕХУР И ДИСТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ**
////////////////////////////////////

д-р Калоян Йорданов¹
д-р Камен Недев²

¹Аджубадем Сити Клиник УМБАЛ *Токуда* – София

²Аджубадем Сити Клиник УМБАЛ *Младост* – София

СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ЖЛЪЧЕН МЕХУР И ДИСТАЛЕН ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

д-р Калоян Йорданов¹
д-р Камен Недев²

¹Агжибадем Сити Клиник УМБАЛ *Токуда* – София

²Агжибадем Сити Клиник УМБАЛ *Младост* – София

ОБЗОР

Радикално излекуване при пациенти с карцином на жлъчен мехур (КЖМ) и дистален холангиокарцином (дХК) е възможно само с хирургия, но много от тях рецидивират скоро след проведената оперативна интервенция. Адювантната терапия е важна за намаляване на риска от локални рецидиви и далечно метастазиране. Следоперативното лъчелечение (СОЛЛ) е опция за подобряване на прогнозата и угължаване на общата преживяемост (ОП) при тази група пациенти. Относителната рядкост на локализацията затруднява провеждането на големи рандомизирани фаза III проучвания и затова препоръките за прилагане на СОЛЛ са базирани на ретроспективни проучвания, метаанализи и малки рандомизирани проучвания. В настоящата статия са разгледани индикациите за СОЛЛ, ползите за локален контрол, ОП и токсичност при пациенти с КЖМ и дХК.

Увод

Дисталният холангиокарцином (дХК) и карциномът на жлъчен мехур (КЖМ) са редки локализации с лоша прогноза, характеризирани се с агресивен локален растеж и склонност към ранно далечно метастазиране. Повечето пациенти са неоперабилни при поставянето на диагнозата. Общата преживяемост (ОП) е ниска, като само 5 % до 19 % от пациентите са живи след пет години.¹ Радикалната оперативна интервенция води до най-добри резултати, но и при оперирани пациенти петгодишната преживяемост е между 27% и 37%.² След хирургична резекция локалните рецидиви са чести, повече от половината от пациентите рецидивират.³

Като рискови фактори за локорегионален рецидив са позитивни патологични резекционни линии, ангажиране на регионални лимфни възли, инфилтрация на меки тъкани и ниска диференциация на първичния тумор.

Тази статия представя основните доказателства и индикации за следоперативно лъчелечение (СОЛЛ), резултатите за ОП и локален контрол, както и страничните ефекти.

Клинични доказателства

Лъчелечението е ефективен метод за намаляване на честотата на локални рецидиви, но ганните за КЖМ и дХК са лимитирани. Повечето публикувани проучвания са ретроспективни.

За съжаление, е трудно да се представят клинични данни от големи рандомизирани проучвания поради относителната рядкост на пациентите с тази локализация. Метаанализ на 21 проучвания, включващ 1465 пациенти с екстрахепатален холангиокарцином (еХК) и КЖМ сравнява ОП и честота на локални рецидиви при пациенти със и без проведена.⁴ Данните демонстрират подобрена 5-годишна ОП в групата, провела СОЛЛ (OR 0.63; 95%CI 0.50-0.81, $p = 0.0002$). Липсва сигнификантна хетерогенност на включените проучвания ($I^2 = 15\%$, $p = 0.26$). Достоверна полза от лъчелечение се демонстрира при пациенти с положителни лимфни възли (OR 0.15; 95%CI 0.07-0.35, $p < 0.00001$) и нерадикална операция (OR 0.40; 95%CI 0.19-0.85, $p = 0.02$). Адювантното лъчелечение при радикално оперирани пациенти показва статистически незначима 5-годишна ОП (OR 0.57; 95%CI 0.30-1.07, $p = 0.08$). Локалните рецидиви са значима по-малко в групата със СОЛЛ, сравнено с пациентите без лъчелечение (OR 0.54; 95%CI 0.38-0.76, $p = 0.0004$) при липса на хетерогенност ($I^2 = 32\%$, $p = 0.14$). По отношение на далечните метастази няма разлика между двете групи – със и без СОЛЛ (OR 1.33; 95%CI 0.95-1.87, $p = 0.10$), но тук е налице значителна хетерогенност между анализираниите проучвания ($I^2 = 39\%$, $p = 0.09$). Регистрираната ранна и късна токсичност в групата с СОЛЛ са основно *степен 1 и 2* и включват гагене, повръщане, диария, хематологична токсичност (като ранна токсичност), кървене или обструкция на гастроинтестинален тракт, язва, билиарна стриктура (като късна токсичност).

Друг метаанализ, публикуван през 2021 г., включва 23 проучвания с 1731 пациенти с еХК.⁵ Средната лъчелечебна обща доза е 50.4 Gy; брахитерапия или интраоперативно свръхдозирание с 10-21 Gy е докладвано в 5 проучвания, а едновременно химиотерапия е прилагана в 12 проучвания. По отношение на радикалност на оперативната интервенция в 54% е регистрирана R0-резекция при пациентите без СОЛЛ и 34.5% при пациентите с адювантно лъчелечение. В групата с патологично ангажирани регионални лимфни възли 37% са без лъчелечение и 42.1% са с лъчелечение. Едно-, 3- и 5-годишната преживяемост при пациенти без и със СОЛЛ са

съответно 69.2% срещу 81.0% ($p = 0.035$), 34.3% срещу 44.7% ($p = 0.025$) и 25.6% срещу 31.7% ($p = 0.115$). Локалните и локорегионални рецидиви са 52.1% срещу 34.9% ($p = 0.014$). Докладваната високостепенна гастроинтестинална токсичност *степен ≥ 3* е 9.8%.

При гХК ролята на СОЛЛ е неубедителна при липса на рандомизирани проучвания с доказана ефективност. Голямо национално ретроспективно проучване с над 3000 пациенти оценява ролята на адювантното лъчелечение.⁶ По отношение на ОП пациентите с СОЛЛ имат 29% средна преживяемост срещу 27% за пациентите без СОЛЛ, а фактори, влияещи на резултатите, са възраст, придружаващи заболявания, авансирани тумори с позитивни лимфни възли и положителни резекционни линии. При подгрупов анализ спрямо патологично ангажирани регионални лимфни възли се установява разлика в преживяемост при N+ пациенти със и без лъчелечение – 25 срещу 23 месеца. По отношение на нерадикално оперираните пациенти полза от лъчелечение се отчита при случаи с положителни резекционни линии – средна преживяемост 24 срещу 20 месеца.

Заклучение

Следоперативното лъчелечение при КЖМ и гХК намалява честотата на локалните рецидиви и повишава ОП при оперирани пациенти с рискови фактори – нерадикална операция, патологично ангажирани лимфни възли и ниска диференциация на първичния тумор. Липсата на големи рандомизирани проучвания не позволява рутинното прилагане на СОЛЛ, като предимство се дава на опцията едновременно лъчехимиолечение или адювантна системна терапия.⁷

Литература

1. Edgar Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, 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. *JCO* 2015; 33: 2617-2622. doi:10.1200/JCO.2014.60.2219.

СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ЖАЪЧЕН МЕХУР...

2. Doherty B, Nambudiri VE, Palmer WC. Update on the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Cur Gastroenterol Rep* 2017;19 (1): 2. doi: 10.1007/s11894-017-0542-4. PMID: 28110453.
3. Malka D, Cervera P, Foulon S, et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): A randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15 (8): 819-828. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70212-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70212-8).
4. Ren B, Guo Q, Yang Y, et al. A meta-analysis of the efficacy of postoperative adjuvant radiotherapy versus no radiotherapy for extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *Radiat Oncol* 2020; 15 (1): 15. doi: 10.1186/s13014-020-1459-x. PMID: 31941520; PMCID: PMC6964081.
5. Choi SH, Rim CH, Shin IS, et al. Adjuvant radiotherapy for extrahepatic cholangiocarcinoma: A quality assessment-based meta-analysis. *Liver Cancer* 2021; 10 (5): 419-432. doi: 10.1159/000518298. PMID: 34721505; PMCID: PMC8527906.
6. Kamarajah SK, Bednar F, Cho CS, Nathan H. Survival benefit with adjuvant radiotherapy after resection of distal cholangiocarcinoma: A propensity-matched National Cancer Database analysis. *Cancer* 2021; 127 (8): 1266-1274. doi: 10.1002/cncr.33356. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33320344.
7. NCCN Clinical practice guidelines v3.2024. www.nccn.org/professionals/physician_gls.

////////////////////////////////////
**КАНАБИНОИДИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ХОЛАНГИОКРАЦИНОМ –
ОТ ЕМПИРИКА КЪМ ДОКАЗАТЕЛСТВА**
////////////////////////////////////

**д-р Марчела Колева
д-р Йордан Христов
д-р Кристина Петкова
д-р Мирела Дачева
д-р Самуил Кътов
д-р Адриана Андреева
д-р Петя Баликова
д-р Божидар Мурджев
д-р Николай Цигаровски**

Отделение по медицинска онкология, МБАЛ *Св. София* – София

КАНАБИНОИДИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ХОЛАНГИОКРАЦИНОМ – ОТ ЕМПИРИКА КЪМ ДОКАЗАТЕЛСТВА

д-р Марцела Колева
д-р Йордан Христов
д-р Кристина Петкова
д-р Мирела Дачева
д-р Самуил Кътов
д-р Адриана Андреева
д-р Петя Баликова
д-р Божидар Мурджев
д-р Николай Цигаровски

Отделение по медицинска онкология, МБАЛ Св. София – София

ОБЗОР

В течение на векове народната медицина използва сапнаbis като средство за овладяване на редица болестни състояния. През последните години се засили интересът към извлек от сапнаbis за лечение и преодоляване на нежелани ефекти при ракови заболявания. В резултат на това все по-често се срещат изследвания на различни деривати, получени от растението, и ролята им в метаболизма на човека.

Статията разглежда функциите на канабиноидите (СВ) в метаболизма, техните желани ефекти, дозиране и лекарствени взаимодействия. Основно внимание се обръща на използването на СВ при лечение на гастроинтестинални тумори, специално на холангиокарцином (ХК).

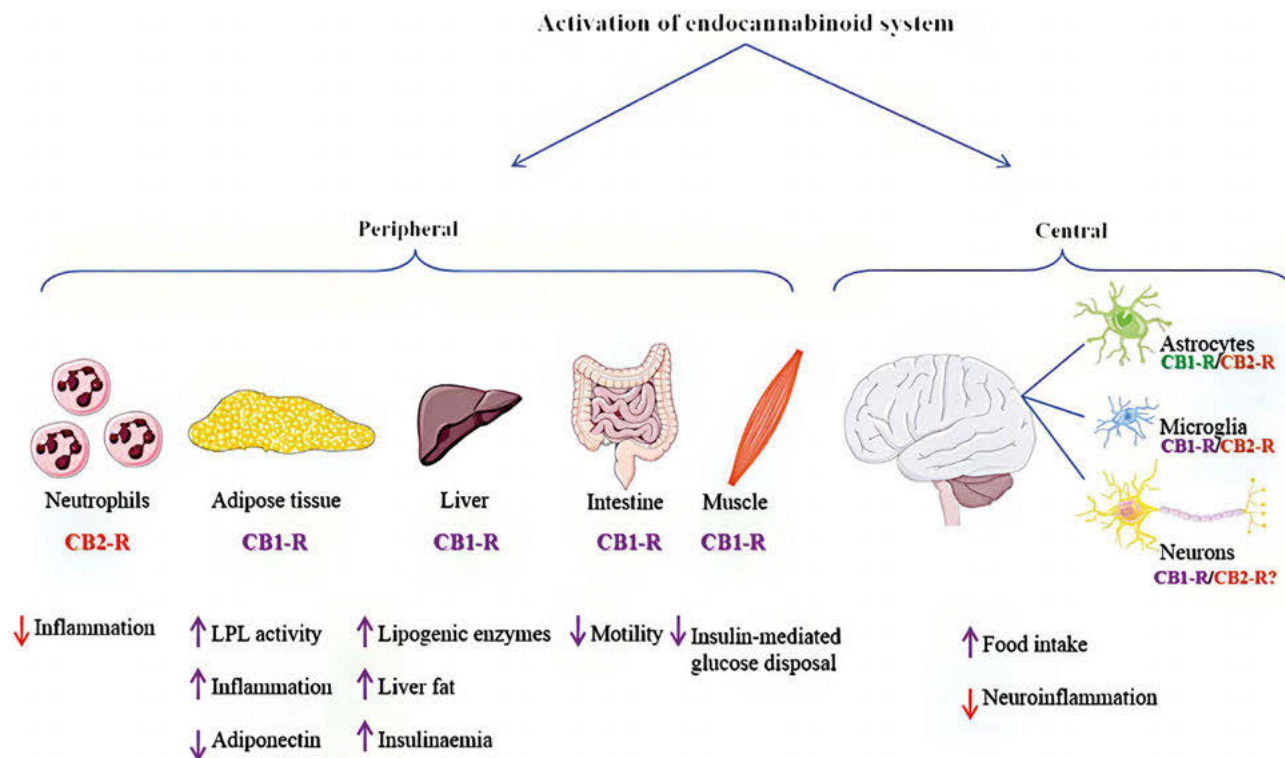
Увод

Ендоканабиноидната система (eCBs) е сигнална система, която се състои от канабиноидните СВ1- и СВ2-рецептори и техните присъщи липидни лиганди, наречени ендоканабиноиди (eCB): N-арахидоноилетаноламид (анандамид, АЕА), който има висок афинитет към СВ1-рецептора, и 2-арахидоноилглицерол (2AG), който е с по-висок афинитет към СВ2-рецептора. По правило СВ1-рецепторите се експресират най-много в централната нервна система (ЦНС),

а СВ2-рецепторите – в периферната нервна система и в имунни клетки. Ефектите, които произтичат при свързването на СВ рецептор с лиганда, зависят от това къде се намира рецепторът и към кой ендоканабиноид се свързва.¹

Функция на ендоканабиноидната система

Ендоканабиноидната система е в непрекъснатата готовност да реагира локално при наличие



Фигура 1. Представяне на ендоканабиноидна система (адаптирано по Michael J Viereckl, Kelsey Krutsinger)

на патологичен сигнал (Фиг. 1). Ендоканабиноидите (eCB) се синтезират от мембранни фосфолипиди, бързо при необходимост, в отговор на повишаване на нивата на вътреклетъчния калций (както се случва при невронно активиране или клетъчен стрес) и незабавно се освобождават. Те действат по паракринен път върху близките G-протеин свързани рецептори CB1 и CB2, след което ендоканабиноидите се премахват бързо чрез ензимно разграждане. Канабиноидните рецептори активират различни клетъчни сигнални механизми, с които упражняват техните физиологични и патофизиологични ефекти в тъканите.^{1, 2} В невроните, където експресията на CB1-R е най-висока, стимулирането на пресинаптичния CB1-R инхибира освобождаване на невротрансмитери. В черния дроб, където CB1-R обикновено се експресира на ниски нива, стимулирането на CB1-R води до повишена експресия на ацетил-СоА карбоксилаза-1 и синтеза на мастни киселини, увеличавайки по този начин липогенезата. Експресията на CB2-R е най-висока в имунните клетки, където има няколко имunosупресивни ефекта, включително инхибиране на производството на провъзпалителни цитокини.²

Активацията на ендоканабиноидната система регулира апетита и храносмилането, влияе върху метаболизма, контрола над хронична болка, възпалението, активността на имунната система, настроението, паметта, съня, функцията на сърдечносъдовата система, изграждането на скелетна мускулатура, костното ремоделиране и растеж, чернодробната функция, нивата на стрес и нервната функция. Ендоканабиноидите AEA и 2AG могат да се свързват не само с познатите CB1- и CB2-, но и с други рецептори. Например възможна е активацията на ванилоиден рецептор тип 1 (TRPV1) вътреклетъчно, GPR55 рецептор, както и PPAR.³

Взаимоотношение между ендоканабиноидната система и злокачествените заболявания

В литературата съществуват доказателства, че нормалната функция на ендоканабиноидната система е нарушена при голяма част от онкологичните заболявания. Свърхекспресия

КАНАБИНОИДИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ХОЛАНГИОКРАЦИНОМ...

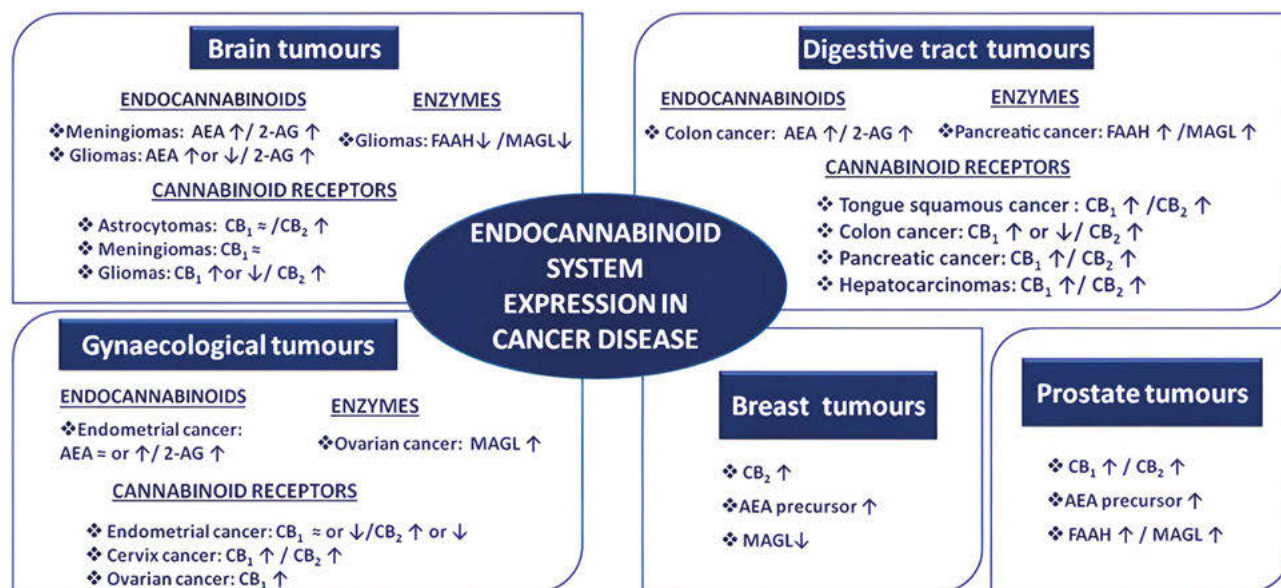
и съответна активация на канабиноидни рецептори в карцином на дебело черво, карцином на бял дроб, карцином на глава и шия, карцином на гърба, карцином на простата, карцином на панкреас и тумори на ЦНС се свързва с по-лоша прогноза, по-висока пролиферация, прогресия и метастазирание на заболяването (Фиг. 2).⁴ В последните години множество публикувани предклинични проучвания демонстрират, че селективни агонисти и антагонисти на канабиноидните рецептори модулират ендоканабиноидната сигнализацията в злокачествената клетка като индуцират клетъчната апоптоза и автофагията и редуцират виталитета, пролиферацията и метастатичния потенциал.⁵

Действие на канабидиоди върху ендоканабиноидната система

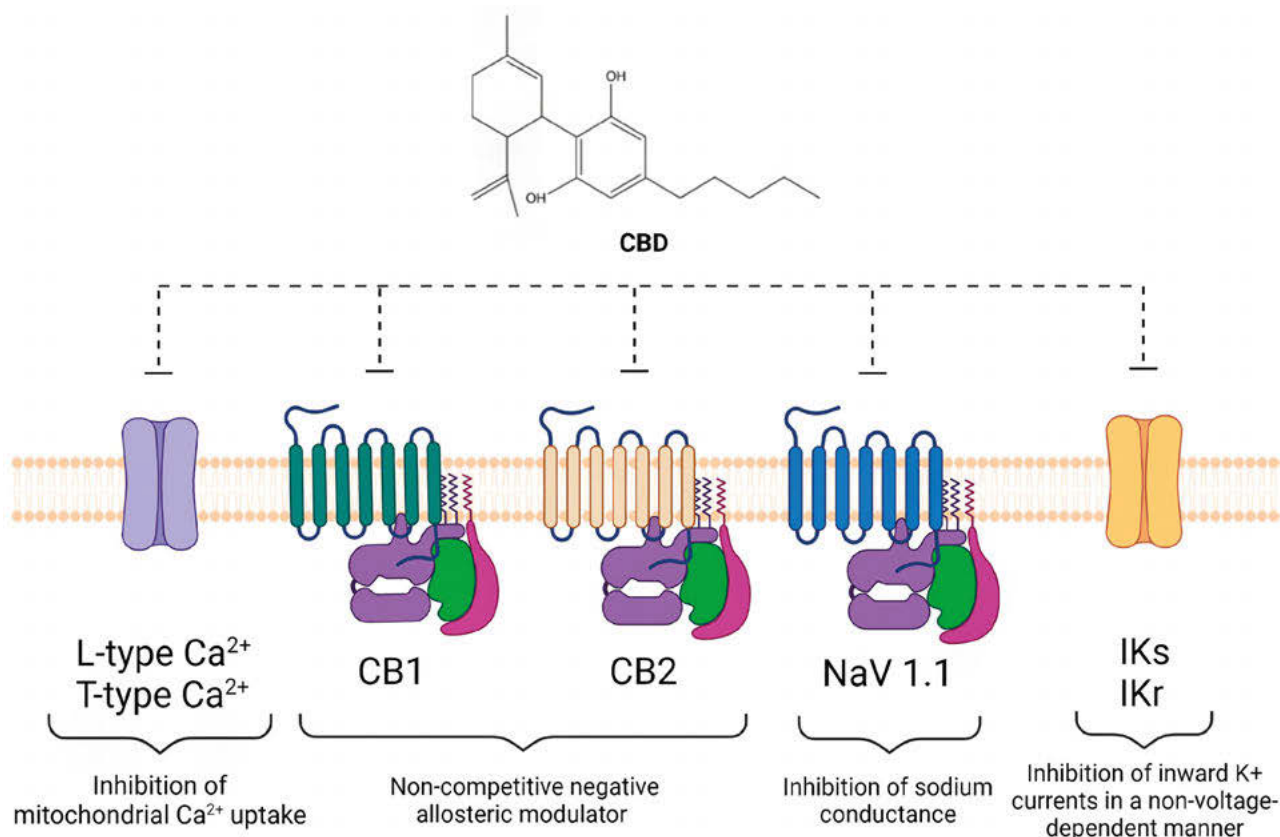
През последните няколко десетилетия канабиноидите, които могат да бъдат класифицирани като еСВ, синтетични канабиноиди и фитоканабиноиди, получени от растението *Cannabis sativa* L., предизвикват голям интерес в сферата на медицината заради техния широк терапевтичен спектър. Фитоканабиноидните вещества, изолирани от *Cannabis sativa* L., при-

межават антиепилептични, анксиолитични, аналгетични, противовъзпалителни, невропротективни, антидепресантни, антиеметични и стимулиращи апетита свойства, поради което намират място за симптоматични и палиативни грижи.⁶ Канабидиол (СВД) и канабигерол (СВГ) са компоненти, извлечени от *cannabis*, които не притежават пристрастяващо действие. Най-отчетливи фармакологични представители на тези вещества са канабидиол (СВД) и тетрахидроканабинол (ТНС) (Фиг. 3). За разлика от ТНС, СВД няма психотропен ефект и поради тази причина не попада в обхвата на законодателството, касаещо наркотиците.

Описани са два пътя на клетъчна смърт след въздействие на канабиноиди: СВД води до автофагична дегенерация, а СВГ – до апоптоза. В проучване *HuCC-T1* клетки, *Mz-ChA-1* клетки (клетъчни линии от холангиокарцином, ХК) и *H69* клетки (обезсмъртени холангиоцити) са третирани с СВД и СВГ за 24 до 48 часа и влиянието им върху пролиферацията е оценено чрез МТТ анализ. Апоптозата и клетъчният цикъл са оценени съответно чрез анализ на апоптоза на Анексин-V и пропигуев йодид. Експресия на пролиферационен биомаркер (Ki-67), биомаркер на апоптоза (BAX) и биомаркери на автофагичен



Фигура 2. Представяне на ендоканабиноидна система при онкологични заболявания (адаптация по Brown SM, Wager-Miller J, Mackie K)



Фигура 3. Основни инхибиторни въздействия на CBD (адаптирано по Martinez Naya N, Kelly J, Corna G)

поток (LC3b и LAMP1) са оценени чрез имунофлуоресценция.

Кабиноидите CBD и CBG са неселективни антипролиферативни агенти с подобни криви на растеж при ХК, т.е. и двата са ефективни, но CBG е по-активен при по-ниски дози. Ниски дози CBD и CBG засилват активността на обезсмъртени холангиоцити. Намаляването на пролиферацията започва незабавно и се проявява максимално в рамките на 24 часа след лечение. Освен това, значително увеличение на апоптозата в късен етап и намаляване на броя на клетките в S-фаза на клетъчния цикъл показва, че лечение както с CBD, така и с CBG може да активира апоптоза и да инхибира митозата в ССА клетките. Междувременно лечението с CBG повишава клетъчната смърт тип I (програмирана апоптоза) с разцепен протеин каспаза-3. Кабиноидите CBD и CBG са ефективни противоракови агенти срещу ХК, способни да инхибират класическите отличителни белези на рака – непрекъснато неконтролирано делене с различен

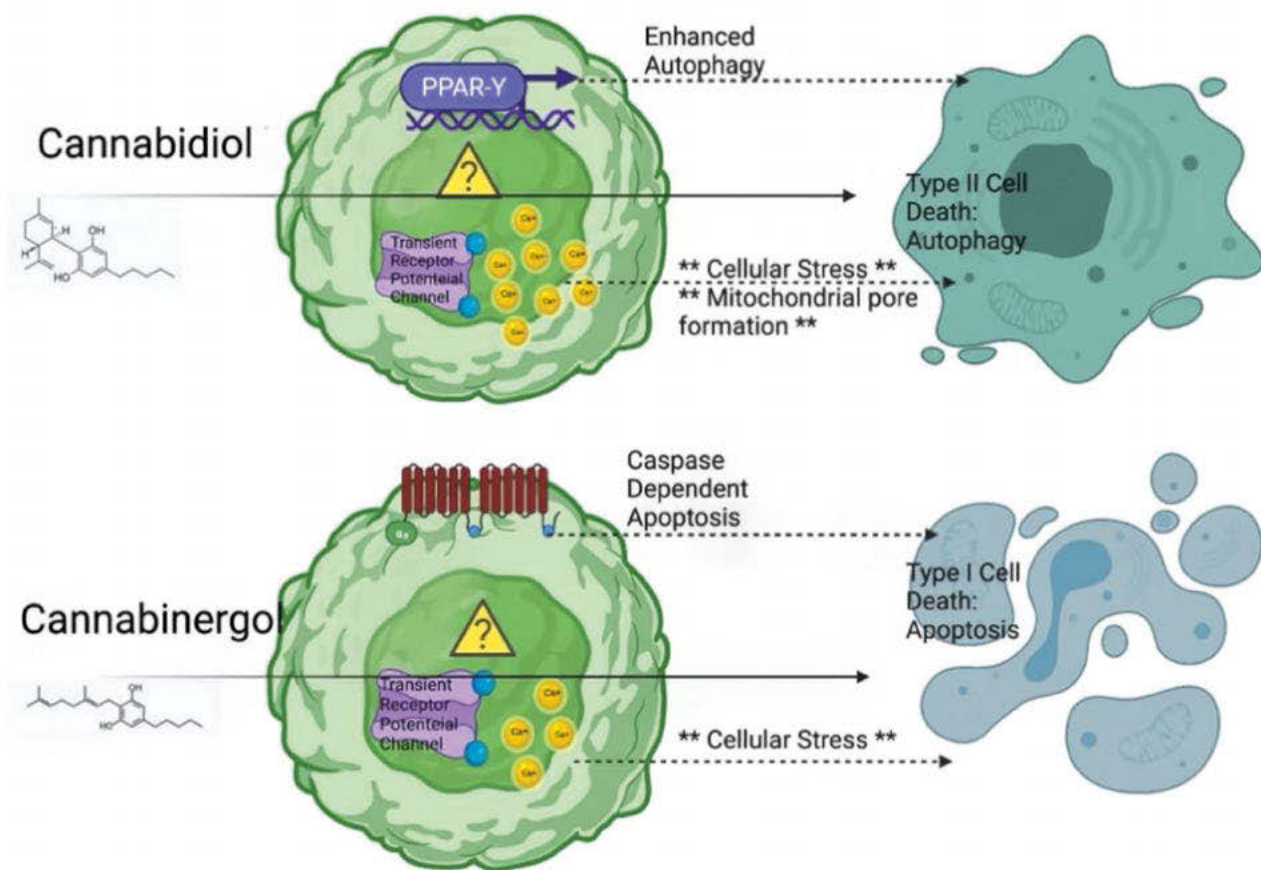
механизъм на апоптозно действие (съответно тип II или тип I) чрез предизвикване на тези ефекти (Фиг. 4).¹⁰

Данни от *in vitro* проучвания показват, че CBD действа с висока ефективност като антагонист на CB1-рецепторите и като обратен агонист на CB2-рецепторите. Освен това, други предполагаеми молекулни мишени на фитоканабидоидът CBD, подобно на ендоканбиноидите, са рецепторите TRPV, 5-HT1A, GPR55 и PPAR γ (Фиг. 5).¹⁷⁻¹⁹

Канабидиол (CBD) и мултилекарствена резистентност (МЛР)

Развитие на лекарствената резистентност се среща често при злокачествени заболявания, преминали една или няколко линии противотуморни терапии, и е отговорна за намаляването на преживяемостта без прогресия (ПБП) и общата преживяемост (ОП). Мул-

КАНАБИНОИДИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ХОЛАНГИОКРАЦИНОМ...



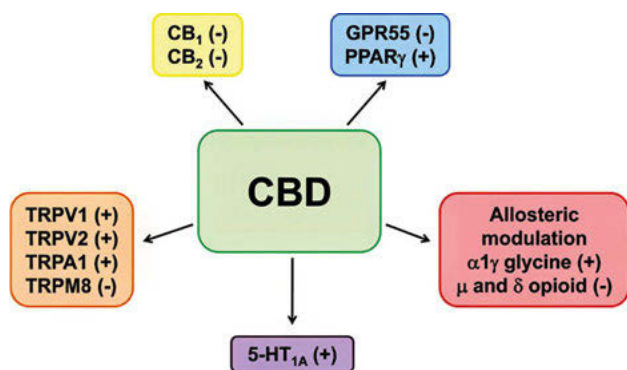
Фигура 4. Механизъм на действие на cannabidiol (CBD) и cannabigerol (CBG) при ХК (адаптирано по BioRender.com)

тирезистентните клетъчни култури често имат повишената експресия на транспортния Р-гликопротеин (Р-gp), ABCG2 и ABCC1, които са отговорни за изхвърляне (ефлукс) на противотуморните агенти от злокачествената клетка и за развитие на МАР. *In vitro* проучване показва, че продължителна експозиция на CBD върху човешки клетки на Т-лимфобластна левкемия

намалява експресията на Р-gp и по този начин повлиява МАР. Други *in vitro* експерименти върху клетъчни култури, които свръхекспресират мултилекарствените транспортери ABCG2 и ABCC1, демонстрират, че канабиноидите успешно инхибират тяхната функция и водят до увеличена химиосензитивност на клетките. Тези резултати разкриват терапевтичния потенциал на CBD като съпътстваща терапия с конвенционални противотуморни лечения.¹⁶

CBD и химиотерапия

In vitro и *in vivo* проучване демонстрира, че комбинирана терапия на CBD с *paclitaxel* има синергичен ефект с по-висока противотуморна активност спрямо самостоятелен *paclitaxel* при клетки на овариален карцином.¹⁰ Комбинация на CBD + *tremozolomide* при лечение на глиобластом в миши модел демонстрира двукратно увеличение на ОП.¹¹ Поради тази причина към момента са



Фигура 5. Взаимодействия с ендогенни канабиноидни рецептори (адаптирано по Valeria Fienshtein)

стартирани клинични проучвания, които проверяват ефекта на комбинацията върху хора.¹² Списанието *Nature* публикува статия с данни за подобрение в ефективност на химиотерапевтичната схема TRF при лечение на плоскоклетъчен карцином на глава и шия в проучване при животински модел.¹³

СВД и имунотерапия

Консумация на cannabis демонстрира значителни имуномодулиращи ефекти и това повдига въпроса за едновременно приложение на СВД с имунотерапия. ASCO публикува множество ретроспективни данни за влошаване на ОП при пациенти на лечение с едновременна имунотерапия и прием на канабиноидни продукти, сравнена със самостоятелна имунотерапия.^{7,8} Поради тази причина приемът на СВД не се препоръчва по време на лечение с химиотерапевтик.

СВД и таргетна терапия

Съществуват много проучвания, които оценяват приложение на канабидиол с различни видове таргетни лекарства. СВД в комбинация с *bevacizumab* показва синергично действие със значително намаление на туморния растеж при лечение на глиобластом в животински модел.⁴ *In vitro* проучване демонстрира, че комбинация на СВД и *trastuzumab* при лечение на клетъчна линия HER2-позитивен карцином на гърда не намалява ефективността на таргетната терапия.⁶

СВД и нежелани лекарствени реакции (НР)

Индуцирана от химиотерапия периферна невропатия (CIPN) се смята, че е следствие на митохондриална дисфункция, промяна на Са⁺⁺ хомеостаза и оксидативен стрес, предизвикан от противотуморни медикаменти. Химиотерапевтици, които най-често предизвикват тази НР, са винка-алкалоиди (*vincristine*, *vinblastine*), таксани (*docetaxel*, *paclitaxel*) и платинови медикаменти (*cisplatin*, *carboplatin*, *oxaliplatin*). Предклинични изследвания и описани клинични случаи в медицинската литература демонстрират невропротективните качества на СВД за превенция и лечение на CIPN.

Индуцирано гадене и повръщане (CINV) е проблем, с който се срещат почти всички онкоболни на лечение с високо еметогенни медикаменти. Антиеметичните свойства на канабиноидите са добре документирани и използването им по време на лечение с химиотерапия се препоръчва в стандартите на NCCN от 2017 г. насам.⁹ Канабидиолът не се отличава от останалите представители и демонстрира също антиеметичен ефект, който може да се използва при лечение на CINV.¹⁰

Предклинични и клинични проучвания показват антиноцицептивен ефект на монотерапия с СВД, както и в комбинация с други обезболяващи агенти, при контрол на хронична болка. Аналгетичните ефекти могат да варират според доза и начин на приложение на лекарството. Продължително лечение със СВД постига дългосрочни терапевтични аналгетични ефекти без значителни НР.¹¹

Доказано е, че СВД има имуномодулиращ ефект, който може да предотврати и овладее възпалителни усложнения, асоциирани с инфузия на химио- и таргетна терапия. Канабидиолът има силен антиоксидантен ефект, който намалява свободните радикали (ROS) и по този начин също потиска възпалителните реакции.⁹ Данни за лечение на 5-FU индуциран орален мукозит в миши модел демонстрират значително намаляване на възпалението с подобряване на възможността за хранене и спиране на загубата на тегло след прием на СВД.¹⁰

Канабидиолът показва позитивни резултати при юноши със социално тревожно разстройство и при отделни клинични случаи за паник атака.¹⁷ Стигмата на онкологичната болест, честотата на посещенията в болничното заведение и чувството за неизбежност предизвикват в пациентите стрес и депресивни състояния. Приемът на СВД е свързан със анксиолитичен ефект, който може да бъде използван при лечението на тези болни.

Гастроинтестинална токсичност и синдромът на гразнимото черво (СДЧ) са често срещани и характерни НР по време на лечение с химиотерапия. Известно е, че ендоканабиноидната система участва в регулиране на апетита и чувството за ситост, притежава гастропротективна функция, повлиява усещанията за гадене и повръщане, стомашната секреция, гастро-

КАНАБИНОИДИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ХОЛАНГИОКРАЦИНОМ...

интестиналния мотилитет, влияе на йонния транспорт, чревното възпаление и клетъчната пролиферация в червата. Съществуват различни експериментални данни с позитивни резултати за намаляване на възпалителните реакции в гастроинтестиналния тракт, лечението и превенцията на СДЧ чрез приема на CBD.⁵ Приемът на CBD между курсове на лечение има терапевтична и превантивна полза за овладяване на гастроинтестинални токсичности.

CBD – доза, токсичност, терапевтични стратегии

Въпреки разпространената употреба на CBD и нарастващата популярност, липсват ясни насоки за дозирането му. Съществуват множество клинични проучвания, които съобщават за терапевтични ефекти и странични реакции с ниски дози (1-2 mg/kg дневно) до много високи такива (40-50 mg/kg дневно). Полуживотът на медикамента варира според начина на приложение: между 1.1 и 2.4 часа след приложение на 20 mg CBD с инхалатор, 1.09 и 1.97 часа след еднократно перорално приложение (10 и 20 mg), между 2.95 и 3.21 часа след перорални липидни капсули от 10 mg, между 1.44 и 10.86 часа след прилагане на оромукозен спрей (5-20 mg), 24 часа след венозна инфузия, 31 часа след пушене и 2-5 дни след хронично перорално приложение на високодозови капсули.¹²

По правило CBD е безопасен, когато се прилага в подходящи дози. Дози до 200-300 mg дневно са безопасни до 12-16 седмици. Приемът на по-високи дози за по-продължително време може да доведе до странични ефекти като сухота в устата, ниско кръвно налягане, замаяност, сънливост, чернодробна токсичност и гастроинтестинална симптоматика. Случаи на чернодробно увреждане също са докладвани при прием на високи дози CBD.

CBD – лекарствени взаимодействия

Канабидиолът има висок потенциал за лекарствено взаимодействие, тъй като модулира множество цитохром P450 ензими, отговорни за метаболизма на различни видове лекарства, сле-

дователно може да увеличи техните плазмени концентрации и токсичности.⁹ Едновременният прием на CBD с таргетни и химиотерапевтици трябва да е с повишено внимание от обучени онколози. Добра стратегия е да се прилага CBD в дните между хоспитализациите, свързани с инфузии на химиотерапевтици и моноклонални антитела. Що се отнася до едновременен прием на CBD с тирозин-киназни инхибитори и таблетни форми на химиотерапия, трябва да е под строг лекарски контрол с постепенна ескалация на доза на екстракта и с едновременно проследяване на чернодробни показатели и активно търсене на други признаци за токсичност.

Заключение

Прием на CBD може да бъде използван в ход на системно противотуморно лечение безопасно и ефективно, когато е контролирано от опитен онколог. От критично значение е информираност, опит и заинтересованост на наблюдаващия екип, който да проследява взаимодействието с други приемани хранителни добавки.

Литература

1. Viereckl MJ, Krutsinger K, Arawu A, et al. Cannabidiol and cannabigerol inhibit cholangiocarcinoma growth in vitro via divergent cell death pathways. *Biomolecules* 2022;12 (6): 854. doi: 10.3390/biom12060854. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35740979/>.
2. Blebea NM, Pricopie AI, Vlad RA, Hancu G.I. Phytocannabinoids: Exploring pharmacological profiles and their impact on therapeutical use. *Int J Mol Sci* 2024; 25 (8): 4204. doi: 10.3390/ijms25084204.PMID: 38673788 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38673788/>.
3. Jastrzab A, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. The origin and biomedical relevance of cannabigerol. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (14) :7929. doi: 10.3390/ijms23147929.PMID: 35887277.
4. Chen S, Kim JK. The role of cannabidiol in liver disease: A systemic review. *Int J Mol Sci* 2024; 25 (4): 2370. doi:10.3390/ijms25042370.PMID: 38397045.
5. Martinez Naya N, Kelly J, Corna G et, al. An overview of cannabidiol as a multifunctional drug: pharmacokinetics and cellular effects. *Molecules* 2024; 29 (2): 473. doi: 10.3390/molecules29020473. PMID: 38257386.

6. Peng J, Fan M, An C, Ni F, Huang W, Luo J. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2022; 130 (4): 439-456. doi: 10.1111/bcpt.13710. Epub 2022 Feb 6. PMID: 35083862 Review.
7. Aziz AI, Nguyen LC, Oumeslakht L, et al. Cannabinoids as immune system modulators: cannabidiol potential therapeutic approaches and limitations. *Cannabis Cannabinoid Res* 2023; 8 (2): 254-269. doi: 10.1089/can.2022.0133. Epub 2022 Nov 22. PMID: 36413346 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36413346/>.
8. Ramer R, Wittig F, Hinz B. The endocannabinoid system: A target for cancer treatment. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (22): 5701. doi: 10.3390/cancers13225701
9. Morin-Buote J, Ennour-Idrissi K, Poirier E. Association of breast tumour expression of cannabinoid receptors CBR1 and CBR2 with prognostic factors and survival in breast cancer patients. *J Pers Med* 2021; 11 (9): 852. doi: 10.3390/jpm11090852.
10. Miller LK, Devi LA. The highs and lows of cannabinoid receptor expression in disease: mechanisms and their therapeutic implications. *Pharmacol Rev* 2011; 63 (3): 461-470. doi: 10.1124/pr.110.003491
11. Liu C, Sadat S, Ebisumoto K, et al. Cannabinoids promote progression of HPV positive head and neck squamous cell carcinoma via p38 MAPK activation. *Clin Cancer Res* 2020; 26 (11): 2693-2703. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3301.
12. Nulent TJWK, Van Diest PJ, van der Groep P, et al. Cannabinoid receptor-2 immunoreactivity is associated with survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013; 51 (7): 604-609. doi: 10.1016/j.bjoms.2013.03.015.
13. Catalano A, Iacopetta D, Ceramella J, et al. Multidrug resistance (MDR): A widespread phenomenon in pharmacological therapies. *Molecules* 2022; 27 (3): 616. doi: 10.3390/molecules27030616.
14. Holland ML, Panetta JA, Hoskins JM, Bebawy M et al. The effects of cannabinoids on P-glycoprotein transport and expression in multidrug resistant cells. *Biochem Pharmacol* 2006; 71 (8): 1146-1154. PubMed ID: 16458258.
15. Buchtova T, Lukac D, Skrott Z, et al. Drug-drug Interactions of cannabidiol with standard-of-care chemotherapeutics. *J Mol Sci* 2023; 24 (3): 2885. doi: 10.3390/ijms24032885.
16. Morales P, Muller C, Jagerovic N, Reggio PH. Targeting CB2 and TRPV1: Computational approaches for the identification of dual modulators. *Front Mol Biosci* 2022; 9: 841190. doi: 10.3389/fmolb.2022.841190
17. Holland ML, Lau DTT, Allen JD, Arnold JC. The multidrug transporter ABCG2 (BCRP) is inhibited by plant-derived cannabinoids. *Br J Pharmacol* 2007; 152 (5): 815-824. doi: 10.1038/sj.bjp.0707467.

////////////////////////////////////
**ДИЕТИЧНИ ПРОБЛЕМИ И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПО
ВРЕМЕ И СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ НА ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ**
////////////////////////////////////

доц. д-р Николай Йорданов, дм

Медицински университет – София, Филиал – Враца
Медицински университет – Плевен
Комплексен онкологичен център – Враца

ДИЕТИЧНИ ПРОБЛЕМИ И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПО ВРЕМЕ И СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ НА ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

доц. д-р Николай Йорданов, дм

Медицински университет – София, Филшал – Враца

Медицински университет – Плевен

Комплексен онкологичен център – Враца

ОБЗОР

Холангиокарциномът (ХК) е животозастрашаващо злокачествено заболяване, което се развива от жлъчните пътища интра и екстрахепатално. Независимо че е относително рядко злокачествено заболяване, изглежда, че в световен мащаб през последните години броят новодиагностицирани случаи се увеличава. Една от причините за висока смъртност, освен относително късната диагноза и авансирането, се свързва и с трудностите пред оказването на адекватни подкрепящи грижи за пациента предвид големия симптоматен и туморен товар. Холангиокарциномът влияе негативно върху метаболизма на организма. Тежката загуба на тегло и мускулна маса в резултат на отключените от заболяването малнутриция и малабсорбция влошават качеството на живот, повишават токсичността на противотуморните терапии, увеличават риска от инфекции и намаляват шансовете за успех на провежданото лечение.

В статията е направен опит за комплексен преглед на проблемите и предизвикателствата, свързани с храненето на болните по време и след завършване на лечение за ХК.

Увод

Холангиокарциномът (ХК) е потенциално животозастрашаващо злокачествено новообразование, възникващо от жлъчните канали. В зависимост от анатомопографското разположение на тумора се различават два основни типа: интрахепатален (произхождащ от интрахепаталните жлъчни пътища, проксимално на вторичните клонове на левия и десния черnodробни канали) (иХК) и екстрахепатален (развил се от екстрахепаталните жлъчни пътища) (еХК). От

своя страна, еХК според локализацията спрямо хилуса на черния дроб бива допълнително разделян на перихилусен (пХК) (тумор на *Klatskin*) и дистален (дХК) (от общият жлъчен канал до началото на ампулата на *Vater*). Патоморфологично > 95% от злокачествените заболявания на жлъчните пътища са аденокарциноми.¹

Холангиокарциномът е заболяване с неблагоприятна прогноза, като едва между 2% и 30% достигат петгодишна преживяемост. При болните с иХК петгодишна преживяемост се наблюдава в около 15% от тези с локализирано

заболяване, в около 6% при болните с регионално разпространение и едва в 2% при болните с разпространено заболяване; петгодишна преживяемост при болните с еХК е както следва: в около 30% при болните с локализирано, в 24% при тези с регионално разпространение и едва в около 2% при пациенти с метастазирало заболяване.²

В западния свят по-голяма част от случаите на ХК са спорадични, но са известни рискови фактори, които могат да допринесат за появата му.³ Известни рискови фактори, които биха могли да предизвикат възникване, включват: първичен склерозиращ холангит, кисти на жлъчни пътища, хепатолитиаза, някои токсини, вирусни заболявания като хепатит В и С, цироза, диабет, затлъстяване, алкохол, тютюнопушене и генетичен полиморфизъм.¹ В страните от Югоизточна Азия чернодробният метил (*Opisthorchis viverrini*) – трематод, пренасян с храната, представлява сериозен проблем за общественото здраве, като това е особено характерно за Тайланд. За този паразит е характерно, че остава жизнеспособен в традиционните рибни ястия, сервирани в Югоизточна Азия, поради което Световната здравна организация го определя като канцероген от група 1 – основна етиологична причина за възникване на карцином на жлъчни пътища.⁴ В резултат на заразяването с чернодробен метил провинция Кхон Каен в североизточен Тайланд има най-високата честота на ХК в света.⁵ Друг важен рисков фактор са инфекциите на жлъчни пътища.⁶

Липсват достатъчно на брой качествени клинични изпитвания, особено в сферата на грижите, което предпоставя недостиг на специфични за заболяването данни, основани на доказателства. Холангиокарциномът често бива разглеждан в група с другите първични ракови заболявания на черния дроб, панкреасния карцином или на карцинома на жлъчния мехур, особено тогава, когато иде реч за грижите и управлението на симптомите от болестта.⁷

Клинична оценка и управление на симптомите

Холангиокарциномът в ранните етапи на боледуване често протича безсимптомно, осо-

бено при болни с интрахепатален тумор, и е обичайно към момента на поставяне на диагнозата да се установи наличие на напреднало метастатично заболяване. Симптомите, ако такива има, най-често са неспецифични и включват гадене със или без повръщане, умора, сърбеж, анорексия/кахексия, коремна болка, фебрилитет, иктер, тъмна урина и светли или глинести изпражнения.⁷ Магнитудът на изява на признаците често е значителен, което изисква провеждане на активно лечение на симптомите и ранно включване на комплексни палиативни грижи, и то скоро след диагностициране на заболяването или в ранните етапи на боледуването. Провеждането на активни палиативни грижи е особено важно за поддържане на относително добро качество на живот (КнЖ) както поради малката петгодишна преживяемост, така и поради значителния товар, който симптомите оказват.⁸

Подходящото палиативно лечение за преодоляване на билиарната обструкция при болни, изпитващи симптоми от развита се хипербилирубинемия, включва извършване на инвазивни манипулации като ендопротезиране посредством имплантиране на саморазширяващи се метални или пластмасови стентове и/или инсталиране на перкутанен билиарен дренаж.⁸ Болните, при които има инсталирани стентове или е извършен жлъчен дренаж, се нуждаят от редовно наблюдение и оценка на състоянието поради повишен риск от развитие на холангит и поради влошено КнЖ от проблеми с поддържане и грижи за дренаж на жлъчните пътища.⁹

При болните с ХК могат да се наблюдават и допълнителни симптоми, като коремна болка, интензивно по магнитуд гадене (със или без повръщане) най-вече поради туморна инфилтрация на плексус целиакус, f/jw,d[rs на жлъчните пътища и/или инфилтриране на дванадесетопръстника, водещо до проблеми при изпразването на стомаха. За овладяване на тези симптоми при селектирани пациенти може да се наложи извършване на различни интервенции, като стентирание, декомпресия и/или различни байпас процедури.^{10, 11}

За контрол на симптомите се използват и различни медикаментозни терапии. Препоръките за добра клинична практика при оказване на палиативни грижи на National Comprehensive

Cancer Network (NCCN) препоръчват използване на кортикостероиди, *metoclopramide* или инхибитор на протонната помпа при пациенти с чернодробни метастази, проблеми при изпразване на стомаха или интраабдоминални тумори. Не се препоръчва прилагане на *metoclopramide* при съмнение за наличен „стоп“ в изпразването на стомаха. В допълнение, при упорито гадене и повръщане се препоръчва прилагането и на други класове лекарства, като бензодиазепини, *olanzapine* и/или канабиноиди.¹¹

Нутритивни предизвикателства

Както беше изтъкнато по-горе, ХК най-често се диагностицира в напреднал стадий, когато са налице значителни метаболитни и физиологични отклонения, които допълнително усложняват хранителната подкрепа, от която тази група болни се нуждаят. При болните с ХК нутритивният статус има съществено значение за управлението и изхода от провежданите лечения. Малнутрицията, загубата на телесна маса и кахексията, които са обичайни симптоми за тези пациенти, изострят нежелани странични реакции, предизвикани от провежданото активно лечение, и в значителна степен влошават КнЖ.¹² Ефективната нутритивна подкрепа е от изключителна важност за овладяване на симптомите, но постигането ѝ често бива компрометирано от метаболитни промени, предизвикани от тумора, или от агресивността на провежданото лечение.

Патофизиологията на нутритивните предизвикателства. Холангиокарциномът в значителна степен нарушава нормалната чернодробна функция, което има значителни метаболитни последици за организма. Черният дроб е от основно значение за метаболизма на хранителните вещества, включително за синтез на протеини, съхраняване на гликогена и за процесите на детоксикация. При своето интрахепатално разрастване ХК може да повлияе негативно всички основни дейности на черния дроб, което да се манифестира клинично с хипоалбуминемия, променен метаболизъм на глюкозата и малабсорбция на мазнините.¹²

Когато има ангажиране на панкреаса, може да се наблюдават още и тумор-индуцирана панкреатична недостатъчност, изразяваща се в малдигестия и малабсорбция на хранителните вещества, които допълнително допринасят за поява на тежка загуба на тегло и развитие на кахексия. Допълнително може да се наблюдава и изостряне на вече съществуващ диабет, което да влоши и усложни управлението на храненето.¹³

Нутритивни предизвикателства по време на активно лечение. Диагноза на нутритивни нужди и нутритивен статус. Хранителните нужди и нутритивният статус варират според мястото на първичния тумор, степенята на туморно натоварване, вида и агресивността на провежданото лечение и индивидуалната оценка на храненето при конкретен болен. Възможните нарушения на храненето включват: повишени нужди от хранителни вещества – микро и макронутриенти, неадекватен нутритивен прием през устата, недохранване – малабсорбция и малдигестия, неадекватен прием на течности, променена функционалност на храносмилателната система, затруднение при сгъвкване и/или преглъщане на храната, безсилие и нарушена физическа годност за приготвяне на храна или за самостоятелно хранене, водещо до недохранване.¹⁴

Химиотерапия и лъчелечение. Химиотерапията и лъчелечението са в основата на лечението както на ХК, така и на хепатоцелуларния и панкреасния карцином. Тези лечения, принципно насочени към туморните клетки, засягат и здрави тъкани, особено тези в стомашно-чревния тракт, което води до появата на нежелани странични ефекти като гадене, повръщане, гастроентерален мукозит и диария. Тези нежелани странични ефекти могат сериозно да повлияят както приема на храна, така и усвояването на хранителните вещества.

Хирургични интервенции. Хирургичната резекция остава потенциална лечебна възможност при болни с ХК. Оперативните интервенции са сложни и носят значителен риск от следоперативни усложнения, включително развитие на инфекция, забавено изпразване на стомаха (гастропареза) и инсуфициенция на напра-

вените анастомози. Нутритивният статус на пациента както преди, така и след операция е важен и критичен фактор, определящ възстановяването и общите резултати от проведената интервенция. Болните с ХК, страдащи от недокхранване, са изложени на по-висок риск от усложнения и от по-дълъг болничен престой.¹⁵

Кахексия и загуба на тегло. Раковата кахексия е мултифакторен синдром, характеризира се с тежко изразена загуба на телесно тегло, мазнини и най-вече със загуба на мускулна маса, които не могат да бъдат напълно възстановени посредством конвенционална нутритивна подкрепа. Кахексията като симптом е особено характерна за болните с авансирал ХК поради метаболитните промени, предизвикани от туморния процес, и от възпалителния отговор, който той предизвиква. Кахексията значително уврежда физическата функционалност на болния и намалява толерантността му към провежданите противотуморни терапии.¹⁶

Нутритивна оценка и стратегии за интервенции

Оценка на нутритивен статус. Хранителната оценка при пациенти с ХК трябва да бъде изчерпателна и да включва измерване на телесно тегло, индекс на телесна маса (ИТМ), определяне на чиста мускулна маса и хранителен прием, изследване на определени биохимични маркери и определяне на функционален статус. Такъв инструмент за интердисциплинарна нутритивна оценка е PG-SGA (Пациент-генерирана субективна обща оценка), която включва тегло, прием на храна, симптоми, функционален статус, статус на заболяването, метаболитен стрес и физически преглед. Според получената сумарна оценка се препоръчват различни действия.¹⁷

Интервенции за подобряване на нутритивния статус. 1. *Диетично консултиране и подкрепа.* Персонализираното диетично консултиране от регистриран диетолог е от съществено значение. Може да се препоръчат вископротеинови и висококалорични диети за борба със загубата на тегло и загубата на мускули. Малки и честы хранения могат да помогнат за справяне с ранното засищане и гадене.

2. *Перорални хранителни добавки.* Когато пероралният прием е недостатъчен, хранителните добавки могат да осигурят необходимите калории и хранителни вещества. Специализираните формули, съдържащи омега-3 мастни киселини, могат да имат противовъзпалителни свойства, полезни за онкологичните пациенти.

3. *Ентерално и парентерално хранене.* За пациенти, които не могат да заговорят адекватно хранителните си нужди с прием на храна през устата, може да се наложи провеждане на ентерално хранене (хранене със сонда) или парентерално хранене (интравенозно хранене). Ранното започване на ентерално хранене е за предпочитане пред парентералното предвид адекватно поддържане на целостта и функцията на червата.¹⁸

4. *Фармакологични интервенции.* За постигане на поставените цели и увеличаване на приема на хранителни вещества и енергия могат да се предписват стимуланти на апетита, антиеметици и прокинетици медикаменти с цел управление на симптомите, които пречат и влошават приема на храна. Освен това от полза може да се окаже и предписване на медикаменти, насочени към овладяване на възпалителния отговор, основен фактор за развитието на кахексия, като кортикостероиди или антицитокиноти терапии.¹⁹

5. *Метаболитна модулация.* Изследванията на метаболитни модулатори, като бета-блокери и анаболни агенти, продължават. Тези средства имат за цел да противодействат на хиперметаболитното състояние и мускулната загуба, наблюдавани при ракова кахексия.²⁰

Специфични хранителни изисквания след активно лечение. Пациентите, преминали активно лечение за ХК, често се сблъскват с постоянни хранителни предизвикателства, които продължават и след активната фаза на лечение. Произтичат от трайните ефекти, предизвикани от хирургичното лечение, проведените химиотерапия и лъчелечение, както и от остатъчното въздействие на самия карцином върху храносмилателната система и метаболита на организма. След приключване на активното лечение болните продължават да имат хранителни дефицити и да изпитват метаболитни нару-

ДИЕТИЧНИ ПРОБЛЕМИ И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПО ВРЕМЕ...

шения, които налагат целенасочени хранителни интервенции.²¹

Хранителни предизвикателства след завършване на лечение за ХК включват различни състояния.

Постоянна малабсорбция и храносмилателни проблеми:

- Хирургичните интервенции върху черния дроб и предизвиканата следоперативна чернодробна дисфункция могат да доведат до нарушаване производството на жлъчка, която е от съществено значение за храносмилането и усвояването на мазнините. Това може да доведе до стеаторея и недостиг на мастноразтворими витамини (А, D, Е, К).
- Всяко едно противотуморно лечение, засягащо жлъчната система, било то хирургическа интервенция или лъчетерапия, може да наруши жлъчния дренаж, като по този начин допълнително да влоши малабсорбцията на мазнините.
- Следоперативните промени и възможното отключване на панкреатична недостатъчност продължават допълнително да нарушават производството на храносмилателни ензими, което води до малдигестия и малабсорбция на хранителни вещества.

Метаболитни промени:

- *Хиперметаболизъм.* Лечението на онкологичното заболяване може да предизвика отключване на хиперметаболитно състояние, което да се манифестира с нарастване на енергийните нужди на организма дори и след приключване на активно лечение.
- *Кахексия и загуба на мускулна маса.* Постоянното възпаление, характерно за болните с онкологично заболяване, както и дисрегулацията на метаболизма, могат да допринесат за продължаваща мускулна загуба и развитие на кахексия, което изисква повишен прием на протеини за поддържане и възстановяване на мускулната маса.

Стомашно-чревни усложнения:

- *Гагене, повръщане и диария.* Както химиотерапията, така и лъчението често причиняват

гълготрайни нежелани гастроинтестинални странични ефекти, които влияят негативно на пероралния прием на храна и усвояване на хранителни вещества.

- *Гастропареза и забавено изпразване на стомаха.* Хирургичните интервенции, особено в зоната на панкреаса, могат да доведат до забавено изпразване на стомаха, водейки до рано засищане, чувство на пълнота в стомаха и намален прием на храна.

Специфични хранителни изисквания:

Необходимост от повишаване на приема на енергия:

- Пациенти с ХК, които се възстановяват от лечение, често имат повишени енергийни нужди, за да поддържат възстановяването на тъканите и да противодействат на хиперметаболизма. Приемът на енергия трябва да бъде индивидуализиран въз основа на тегло, възраст, пол и ниво на физическа активност и обичайно варират в границите от 25 до 35 kcal/kg/ден.²²

Нарастване на нужди от увеличен прием на протеини:

- Адекватният прием на протеини е от решаващо значение за предотвратяване на загубата на чиста мускулна маса и за подпомагане на възстановяването. Пациентите трябва да се стремят към прием на протеини от 1.2 до 1.5 g/kg/ден. Трябва да се наблегне на висококачествени източници на протеини, включително постно месо (пилешко и телешко), риба, яйца, млечни продукти и растителни протеини.

Изисквания за приема на мазнини:

- Като се има предвид често срещаният проблем с малабсорбция на мазнини, може да се наложи пациентите да адаптират приема им спрямо новите условия:
 - *увеличен прием на средноверижни триглицериди (МСТ):* те се абсорбират по-лесно и без нужда от жлъчни и панкреатични ензими, което ги прави ценен източник на енергия.

- *мастноразтворими витамини*: поради възможната им малабсорбция трябва да се има предвид добавянето към диетата на витамини А, D, Е и К, особено в случаи на стеаторея.

Нужди от въглехидрати:

- Приемът на въглехидрати трябва да бъде балансиран, за да се контролират нивата на кръвна захар, особено при пациенти с диабет или намален толеранс към глюкоза – състояния, които са често срещани при панкреасен карцином. Сложните въглехидрати с нисък гликемичен индекс се предпочитат за осигуряване на устойчив прием на енергия, без да се предизвикват значителни колебания в нивата на кръвна захар.

Нужди от микроелементи витамини и минерали:

- *Витамини, микроелементи и минерали*. Редовното наблюдение и добавяне на витамини и минерали, включително витамини от група В, желязо, калций и магнезий, са от съществено значение за справяне с дефицитите, които могат да се развият по време и след приключване на активното лечение на ХК.
- *Прием на антиоксиданти*. Докато ролята на хранителните добавки, съдържащи антиоксиданти, в периода на възстановяване от онкологичното заболяване е все още обект на дискусии, то преминаването към диета, богатата на плодове и зеленчуци, която може да осигури естествени антиоксиданти, които поддържат цялостното здраве на организма, е извън съмнение.²³

Диетични стратегии и интервенции

Диетично консултиране и мониторинг.

Редовните консултации с регистриран диетолог са от съществено значение за персонализиране на диетичните препоръки и наблюдение на хранителния статус на болни с ХК. Корекциите на диетата трябва да се основават на редовни оценки на тегло, мускулна маса, хранителен прием и лабораторни показатели.

Перорални хранителни добавки. За пациенти, които не могат да задоволят хранителните си нужди само чрез диетата, предписването на перорални хранителни добавки може да осигури прием на допълнителни калории, протеини и микроелементи. Прилагане на специализираните хранителни формули, предназначени за пациенти с малабсорбция или кахексия, могат да бъдат особено полезни за постигането на тези цели.

Ентерално и парентерално хранене. При тежки случаи на недохранване или когато пероралният прием е недостатъчен, може да се наложи ентерално (хранене със сонда) или парентерално (интравенозно) хранене. Тези методи гарантират, че пациентите в периода на възстановяване от лечение получават адекватно хранене за подпомагане на възстановяването и поддържането на телесно тегло и мускулна маса.

Управление на стомашно-чревни симптоми

- *Антиеметици и прокинетици* – лекарства за контрол на гадене и повръщане и за подобряване на изпразването на стомаха могат да подобрят способността на пациента да увеличи приема на храна и да подобри абсорбцията на хранителни вещества.
- *Прилагане на храносмилателни ензими* – заместителна терапия с панкреатични ензими може да бъде от решаващо значение за пациенти с панкреатична недостатъчност с цел подпомагане на храносмилането и усвояването на хранителните вещества.^{24, 25}

Парентерално хранене (ПХ)

Това е метод за осигуряване на прием на хранителни вещества и енергия, заобикаляйки обичайния процес на хранене и храносмилане. Тази форма на хранене често се обсъжда за определени болни, които не могат да задоволят хранителните си нужди чрез перорален или ентерален път на приема на храната.

Показания за ПХ:

- *Тежко недохранване.* Напредналият ХК може да доведе до значително недохранване поради нарушена чернодробна функция, засягаща метаболизма и усвояването на хранителните вещества и утилизиране енергията.

ДИЕТИЧНИ ПРОБЛЕМИ И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПО ВРЕМЕ...

- *Следоперативни усложнения.* След голяма чернодробна интервенция пациентите могат да развият следоперативни усложнения, като чревна непроходимост, която да направи невъзможно орално или ентерално хранене.
- *Чернодробна недостатъчност.* В случаи на чернодробна недостатъчност с развитие на чернодробна енцефалопатия е необходим контрол на приема на протеини, което може да бъде по-лесно осъществено чрез ПХ.
- *Панкреатична недостатъчност.* Тежката екзокринна панкреатична недостатъчност нарушава адекватните храносмилателни процеси и води до развитие на малдигестия и малабсорбция, което може да наложи преминване към ПХ.
- *Следоперативни усложнения.* След панкреатектомия могат да настъпят редица усложнения, като забавено изпразване на стомаха, образуване на фистули или тежка малабсорбция – усложнения, които могат да бъдат овладени с преминаване към ПХ.
- *Тежка кахексия.* Раковата кахексия, често наблюдавана при панкреасен карцином, може да затрудни поддържането на адекватно хранене само чрез перорален прием.

Ползи от ПХ:

- *Пълноценно хранене.* Парентералното хранене представлява пълноценен и балансиран източник на хранителни вещества, включително на въглехидрати, протеини, мазнини, витамини и минерали, съобразени с индивидуалните нужди на пациента.
- *Гастроинтестинален покой.* Осигурява покой на гастроинтестиналната система и дава време на стомашно-чревния тракт да се излекува след оперативно лечение или при тежки патологични увреди, намалявайки риска от развитието на по-нататъшни усложнения.
- *Контрол на приема на хранителни вещества.* Може да се постигне прецизен контрол върху доставката и приема на хранителни вещества, което е особено важно при справяне с усложнения от типа на чернодробна енцефалопатия.²²

Рискове и усложнения:

Да се твърди, че ПХ не е свързано с определени рискове, и да се изтъкват единствено ползите от него е неуместно. Съществуват редица рискове и усложнения, които могат настъпят в процеса на приложението му.²⁶

- *Инфекции* – централни венозни катетри, използвани в процеса на ПХ, са рискови за развитие на тежки животозастрашаващи инфекции (сепсис), особено при имунокомпрометирани пациенти.
- *Чернодробна дисфункция* – продължително ПХ може да доведе до чернодробни увреждания като мастна дегенерация на черния дроб, холестаза и/или чернодробна фиброза, особено при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване.
- *Метаболични усложнения* – електролитен дисбаланс, хипергликемия и синдромът на захранване (Refeeding syndrome) са потенциални рискове, свързани с ПХ:
 - *синдром на захранване (Refeeding syndrome)* – причинява се от промени в нивата на течности и електролити интра и екстрацелуларно, които възникват, когато захранването се осъществи бързо при болни, чиито организъм се е адаптирал към гладуване и малнутриция. Последниците от синдрома на захранване могат да бъдат тежки, дори фатални, включително внезапна сърдечна смърт; други симптоми включват високо кръвно налягане, затруднено дишане, умора, слабост, объркване, аритмия и гърчове. Симптомите обикновено се появяват в рамките на 4 дни след възобновяване на приема на храна (начало на ПХ) и са резултат на бързо навлизане на калий, магнезий и фосфат вътре в клетките и рязко намаляване на серумните им нива.²⁷
- *Висока цена и сложно изпълнение* – ПХ е поскъп и сложен за управление начин на хранене в сравнение с ентерално или орално хранене, изисква внимателно мониториране и налага често корекции от страна на наблюдаващите здравни професионалисти.

Клинични насоки и препоръки:

- *Индивидуализиран подход.* Решението за започване на ПХ трябва да се основава на дълбочена оценка на нутритивния статус и да се индивидуализира според специфичните нужди, състоянието на заболяването и прогнозата на пациента.
- *Краткосрочна срещу дългосрочна употреба.* Парентералното хранене е по-подходящо за краткосрочна прилагане, най-вече в периоди на изостряне на болестта или в период на следоперативно възстановяване на организма. Дългосрочно прилагане на ПХ изисква внимателно наблюдение на болния и своевременно адресиране на потенциалните усложнения.²⁶
- *Преход към ентерално или орално хранене.* Преходът от ПХ към ентерално или орално хранене трябва да бъде приоритет и да се приложи винаги, когато е възможно, тъй като тези пътища на хранене са свързани с по-малко усложнения, по-добри клинични резултати и способстват за по-бързо възстановяване на гастроинтестиналния тракт.²⁸

Мониторинг и управление на ПХ:

- *Мониторинг на храненето.* Редовната оценка на нутритивния статус, включително на телесно тегло, мускулна маса и биохимични маркери, е от съществено значение за адекватност на предписаното ПХ и своевременно коригиране на режима на провеждането му, ако това е необходимо.
- *Метаболитен мониторинг.* Внимателно наблюдение на нивата на кръвна захар, чернодробни функционални тестове и нива на електролити е от решаващо значение за ранно откриване и управление на потенциални метаболитни усложнения.
- *Контрол на инфекциите.* Необходимо е стриктно спазване на строги техники на асептика и антисептика и изработване на стандартизирани протоколи за оказване на постоянна грижа за инсталирания венозен катетър с цел да се сведе до минимум рискът от възникване на инфекции.

Заключение

Храненето на пациенти, преминали лечение за ХК, е сложно и изисква многостранен подход. Персонализираните диетични стратегии са от съществено значение за справяне с персистиращата малабсорбция, метаболитните промени и стомашно-чревните усложнения. Чрез цялостна хранителна оценка и индивидуализирана интервенция доставчиците на здравни услуги могат значително да подобрят възстановяването, КнЖ и общите резултати за тези болни.

Хранителните предизвикателства, пред които са изправени пациентите с ХК, са многостранни и изискват всеобхватен, мултидисциплинарен подход. Ранната и проактивна хранителна интервенция е от решаващо значение за поддържане на ефикасност на лечението, подобряване на КнЖ и на клиничните резултати. Бъдещите изследвания трябва да се съсредоточат върху оптимизиране на стратегиите за хранителна подкрепа и изследване на нови терапевтични подходи за справяне с метаболитните промени.

Парентералното хранене може да бъде ценна възможност за пациенти с чернодробни и панкреасни карциноми, особено когато оралното или ентералното хранене не е осъществимо. То осигурява средства за задоволяване на хранителните нужди, подпомагане на възстановяването и управление на усложненията. Употребата на ПХ обаче трябва да бъде внимателно обмислено и внимателно наблюдавано поради свързаните с него рискове и сложности. Индивидуализираният подход, ръководен от цялостна хранителна и текуща оценка, е от съществено значение за оптимизиране на резултатите.

Литература

1. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. *Gut Liver* 2017; 11 (1): 13-26.
2. American Cancer Society. What is bile duct cancer? 2014;1-12. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/bileductcancer/detailedguide/bile-duct-cancer-what-is-bile-duct-cancer>
3. Castro FA, Koshiol J, Hsing AW, Devesa SS. Biliary tract cancer incidence in the United States – Demographic and temporal variations by anatomic site. *Int J Cancer* 2013; 133 (7): 1664-1671.

4. Sripa B, Brindley PJ, Mulvenna J, et al. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* – multiple pathways to cancer. *Trends Parasitol* 2012; 28 (10): 395-407.
5. Shin HR, Oh JK, Masuyer E, et al. Comparison of incidence of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma – focus on east and South-eastern Asia. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2010; 11 (5): 1159-1166.
6. Azodo IA, Parks RW, Garden OJ. Epidemiology of cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. In In book: Biliary Tract and Gallbladder Cancer: A Multidisciplinary Approach (pp.1 - 31) 2014.
7. Acquisto S, Iyer R, Rosati LM, et al. Cholangiocarcinoma: Treatment, outcomes, and nutrition overview for oncology nurses. *Clin J Oncol Nurs* 2018; 22 (4): E97-102.
8. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014; 383 (9935): 2168-2179.
9. Asadi H, Hollingsworth R, Pennycooke K, et al. A review of percutaneous transhepatic biliary drainage at a tertiary referral centre. *Clin Radiol* 2016; 71 (12): 1312.e7-1312.e11.
10. Huggett MT, Ghaneh P, Pereira SP. Drainage and bypass procedures for palliation of malignant diseases of the upper gastrointestinal tract. *Clin Oncol* 2010; 22 (9): 755-763.
11. Dans M, Smith T, Back A, et al. NCCN Guidelines Insights: Palliative Care, Version 2.2017. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2017 Aug 7; 15 (8): 989-997.
12. Lindqvist C, Slinde F, Majeed A, et al. Nutrition impact symptoms are related to malnutrition and quality of life – A cross-sectional study of patients with chronic liver disease. *Clin Nutr* 2020; 39 (6): 1840-1848.
13. Kordes M, Larsson L, Engstrand L, Löhr J-M. Pancreatic cancer cachexia: Three dimensions of a complex syndrome. *Br J Cancer* 2021; 124 (10): 1623-1636.
14. Herman S. Cholangiocarcinoma and the nutrition care process. 2020; Available from: <https://commons.und.edu/nd-stu/3/>
15. Aprile G, Basile D, Giaretta R, et al. The clinical value of nutritional care before and during active cancer treatment. *Nutrients* 2021; 13 (4): 1196.
16. Ryan AM, Power DG, Daly L, et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: The skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc* 2016; 75 (2): 199-211.
17. Ottery F. PG-SGA/Pt-Global Platform. <https://pt-global.org/>. 2014.
18. Richter E, Denecke A, Klapdor S, Klapdor R. Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer – Improvement of the nutritional status and the therapeutic outcome. *Anticancer Res* 2012; 32 (5): 2111-2118.
19. Prado BL, Qian Y. Anti-cytokines in the treatment of cancer cachexia. *Ann Palliat Med* 2019; 8 (1): 67-79.
20. Penna F, Ballarò R, Beltrá M, et al. Modulating metabolism to improve cancer-induced muscle wasting. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 1-11.
21. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr [Internet]* 2019; 38 (2): 485-521. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.022>
22. Ruiz-Margáin A, Román-Calleja BM, Moreno-Guillén P, et al. Nutritional therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2021; 13 (10): 1440-1452.
23. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017; 36 (1): 11-48.
24. Laviano A, Di Lazzaro L, Koverech A. Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. *Proc Nutr Soc* 2018; 77 (4): 388-393.
25. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 87: 172-200.
26. Worthington PH, Gilbert KA. Parenteral nutrition: Risks, complications, and management. *J Infus Nurs* 2012; 35 (1): 52-64.
27. Zickgraf HF. Treatment of pathologic healthy eating (orthorexia nervosa). In: *Advanced Casebook of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*. Elsevier, 2020, p. 21-40.
28. Madsen H, Frankel EH. The hitchhiker's guide to parenteral nutrition management for adult patients. *Pract Gastroenterol* 2006; 30 (7): 46-68.



СОНМ-МОРЕ 2024

ЭКСПЕРТЕН БОРД

ЕКСПЕРТЕН БОРД

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

д-р Азизе САРОГЛУ

Болница Тракия-Парк – Стара Загора

доц. д-р Александър КАЦАРОВ

ВМА – София

проф. д-р Александър ЮЛИЯНОВ

Болница Тракия-Парк – Стара Загора

д-р Анастасия ПЕТРЕСКА

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

доц. д-р Ася КОНСУЛОВА

УСБАЛО – София

доц. д-р Валерия ХАДЖИЙСКА

УМБАЛ Александровска – София

доц. д-р Васил МИХАЙЛОВ

ВМА – София

доц. д-р Весела ИВАНОВА

УМБАЛ Александровска – София

д-р Веселина КОЛЕВА

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

проф. д-р Даниел КОСТОВ

ВМА МБАЛ – Варна

д-р Десислава ВИДЕВА

УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

доц. д-р Димитър КАЛЕВ

СБАЛОЗ – Варна

акад. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА

Медицински университет – София

проф. д-р Елена ПИПЕРКОВА

УСБАЛО – София

доц. д-р Иван ИВАНОВ

УМБАЛ Г. Странски – Плевен

проф. д-р Ивелин ТАКОРОВ

ВМА – София

проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА

Аджибадем Сити Клиник – София

д-р Калоян ЙОРДАНОВ

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

д-р Камен НЕДЕВ

Аджибадем Сити Клиник – София

проф. д-р Кирил ДРАГАНОВ

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

доц. д-р Лидия ЧАВДАРОВА

УСБАЛО – София

Любомир БАЛАБАНСКИ

Генетична лаборатория – София

доц. д-р Марин ПЕНКОВ

УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

д-р Маргарита ТАУШАНОВА

МБАЛ Сердика – София

д-р Марчела КОЛЕВА

МБАЛ Св. София – София

проф. д-р Никола ВЛАДОВ

ВМА – София

доц. д-р Николай БЕЛЕВ

УМБАЛ Еврехоспитал – Пловдив

доц. д-р Николай ЙОРДАНОВ

Медицински университет – София, Филиал – Враца

доц. д-р Петко КАРАГЪЗОВ

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

доц. д-р Пламен ГЕЦОВ

УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ – София

д-р Радослав КОСТАДИНОВ

ВМА – София

д-р Радослав МАНГАЛДЖИЕВ

СБАЛОЗ – София

проф. д-р Савелина ПОПОВСКА

УМБАЛ Г. Странски – Плевен

доц. д-р Свитлана БАЧУРСКА

УСБАЛО – София

д-р Таня ЗЛАТАНОВА

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА

УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

доц. д-р Цонка ЛУКАНОВА

ВМА – София

д-р Цветан ТРИЧКОВ

ВМА – София

д-р Юлия КАЛЧЕВА

ВМА МБАЛ – Варна

КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМ

Текстове за продължаващо медицинско обучение

Българска. Първо издание

Редактор
доц. д-р Димитър Калев, д.м.

Графичен и компютърен дизайн
Петър Желев

"АРТ ТРЕЙСЪР" ООД
Варна, 2024

ISBN 978-619-7094-73-2



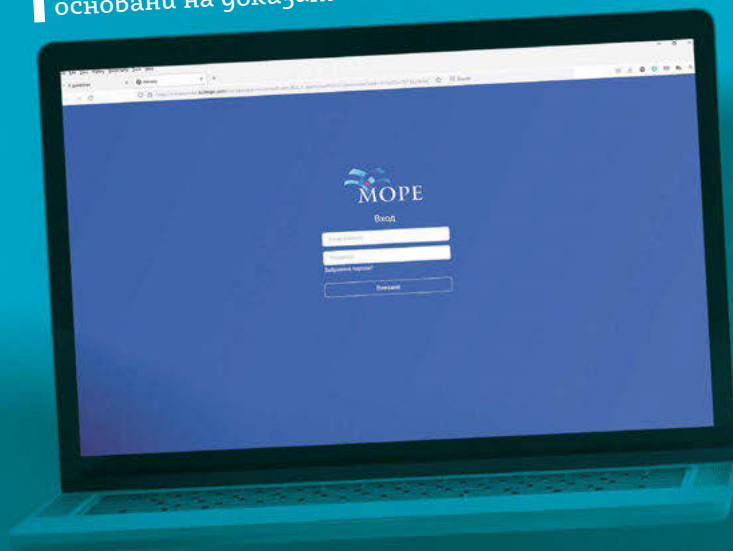
МОРЕ

e-Guidelines

<https://app-eguidelines.more-darzalas.com/>

- ❑ Клинични ръководства, основани на доказателства (*Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*), за поведение при солидни тумори, хематологични неоплазии и психосоциална подкрепа при възрастни и деца
- ❑ Съдържат препоръки за диагноза, лечение и проследяване, структурирани според подхода **GRADE** (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*)
- ❑ Предназначени за професионални доставчици на онкологични грижи в България
- ❑ Продукция от 2010 г. на национални експертни бордове под егидата на Съвместна онкологична национална мрежа (СОНМ) и Българско онкологично научно дружество (БОНД).

Създайте си личен акаунт, за да четете и да участвате в пресъздаването на **БЪЛГАРСКИТЕ ОНКОЛОГИЧНИ РЪКОВОДСТВА**, основани на доказателства!



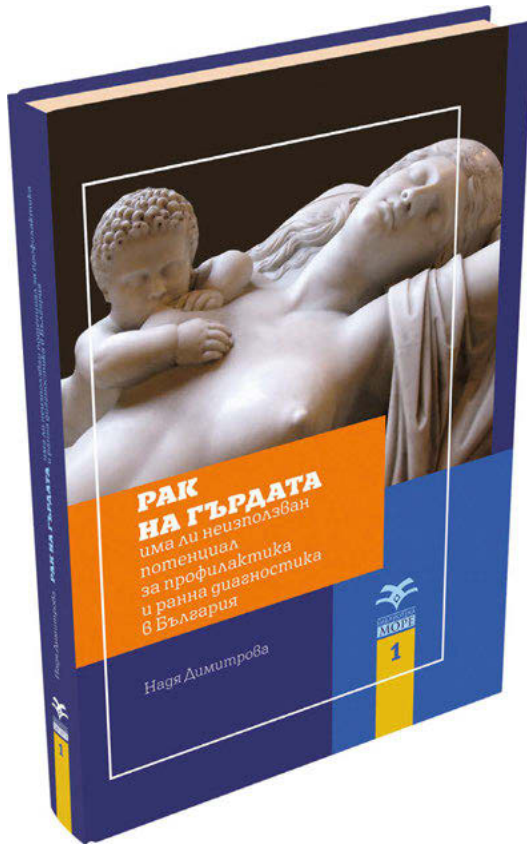


Библиотека *МОРЕ* е поредица от публикации на български, предназначена за всички читатели, професионално свързани с доставката на здравни грижи в българската клинична онкология.

Библиотека *МОРЕ* представя утвърдени автори и авторски дебюти от всички направления на националната и световната онкология.

Библиотека *МОРЕ* включва монографични трудове с фундаментална и клинична тематика, третиращи актуални проблеми от онкологията на солидните тумори и хематологичните неоплазии.

Библиотека *МОРЕ* (в перифраза на Хорхе Борхес) е идеен проект, съдържащ всички онкологични творби, които някога са били написани или ще бъдат написани.



BJCN
BULGARIAN
JOINT
CANCER
NETWORK



СОНМ
СЪВМЕСТНА
ОНКОЛОГИЧНА
НАЦИОНАЛНА
МРЕЖА

СОНМ-МОРЕ 2025



ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА МАТОЧНА ШИЙКА

9 – 12 октомври 2025
София

AstraZeneca 

 **MSD**

 **NOVARTIS**

 Bristol Myers Squibb™


Pierre Fabre

Janssen 

 *Pfizer*

 **Swixx**
BioPharma



9 786197 094732