

**Желчные пути**

DOI: 10.16931/1995-5464.2015445-50

**Спорные вопросы диагностики и хирургического лечения больных с подозрением на протоковую холангиокарциному***Гранов Д.А., Боровик В.В., Тимергалин И.В.**Отдел интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий" Минздрава РФ; г. Санкт-Петербург, 197558, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация***Цель.** Обсуждение спорных вопросов лечения протоковой холангиокарциномы.**Материал и методы.** Представлены три наблюдения радикально оперированных больных протоковой холангиокарциномой. Во всех наблюдениях диагноз не был подтвержден послеоперационным морфологическим исследованием.**Заключение.** Выбор объема операции не должен опираться только на морфологические, особенно дооперационные, данные. Предоперационная морфологическая диагностика не всегда возможна. Значимое повышение уровня СА 19-9 позволяет судить о холангиокарциноме, но его нормальные значения также не исключают опухоль. Обязательно необходимо учитывать функциональное состояние печени и морфологические изменения удаляемой доли. При дистальной холангиокарциноме важным представляется решение о возможности сохранения головки поджелудочной железы, что непосредственно влияет на объем операции. Поэтому предоперационная морфологическая диагностика играет ведущую роль. Адекватная и качественно выполненная радикальная операция при подозрении на опухоль Клацкина или дистальную холангиокарциному имеет главное бесспорное преимущество. Она позволяет вылечить больного при доброкачественном заболевании и дает шанс на позитивный отдаленный прогноз при раке. Подобный подход должен быть сугубо индивидуален и применим в специализированных центрах.**Ключевые слова:** *печень, желчные протоки, протоковая холангиокарцинома, опухоль Клацкина, гемигепатэктомия, холангиоэюностомия, панкреатодуоденальная резекция, морфологическое исследование.***Controversial Aspects of Diagnosis and Surgical Treatment of Suspected Ductal Cholangiocarcinoma***Granov D.A., Borovik V.V., Timergalin I.V.**Division of Interventional Radiology and Operative Surgery, FSBI Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Russian Federation; 70, Leningradskaya str., s. Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation***Aim.** To discuss controversial aspects of diagnosis and surgical treatment of suspected ductal cholangiocarcinoma using several clinical cases.**Material and Methods.** Three cases of radically-operated patients with ductal cholangiocarcinoma are presented here. Postoperative morphologic examination did not confirm the diagnosis in all these cases.**Conclusion.** A choice of surgical volume should not be based only on morphologic data, especially on preoperative data. Preoperative morphologic diagnosis is not always possible. Significant increase of CA19-9 level allows to consider an availability of cholangiocarcinoma but its normal values don't exclude tumor either. It is necessary to take into account the functional state of liver and morphologic changes of removed liver lobe. Pancreatic head sparing surgery seems to be important in case of distal cholangiocarcinoma that will directly effect surgery volume. Therefore, preoperative morphologic diagnosis is of great value. Adequate and good-quality radical surgery for suspected Klatskin's tumor or cholangiocarcinoma has main indisputable advantage. It allows to cure a patient with benign disease and gives a chance for a positive long-term prognosis in case of cancer. Such approach should be individual and used in specialized centres.**Key words:** *liver, bile ducts, ductal cholangiocarcinoma, Klatskin's tumor, hemihepatectomy, cholangiojejunostomy, pancreatoduodenectomy, morphologic study.*

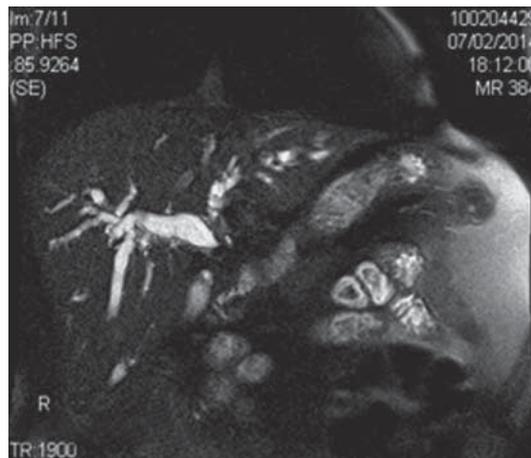
## ● Введение

Диагностика и лечение протоковой холангиокарциномы остаются одной из наиболее сложных проблем современной гепатологии [1–3]. Наилучшие результаты однозначно получены при радикальном хирургическом лечении с учетом предоперационного стадирования [4–6]. Однако критерии “достаточности” диагностических методов, их противоречивая трактовка, а также выбор хирургической тактики представляются крайне неоднозначными. Это особенно заметно у больных, длительно и неэффективно лечившихся по поводу развившихся осложнений. В первую очередь это касается механической желтухи и холангита, ухудшающих функциональное состояние печени и непосредственно влияющих на объем операции. В связи с этим важнейшими условиями, определяющими дальнейшую хирургическую тактику, являются адекватная декомпрессия желчных протоков и морфологическая верификация.

Представляем три клинических наблюдения. Все больные были радикально оперированы в 2014 г. по поводу протоковой холангиокарциномы, и ни в одном случае диагноз не был подтвержден послеоперационным морфологическим исследованием.

## ● Материал и методы

Пациент 48 лет госпитализирован в марте с жалобами на боль в правом подреберье, похудание, желтушность склер, слабость. В конце января 2014 г. отметил нарастающую желтушность склер, кожи, потемнение мочи и светлую окраску кала. При стационарном обследовании в инфекционной больнице данные о наличии вирусного гепатита не получены. В дальнейшем в городском многопрофильном центре диаг-



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная холангиограмма. Отсутствие контрастирования в области слияния внутрипеченочных протоков.

ностировано расширение внутрипеченочных желчных протоков, новообразование в области их слияния  $1 \times 2$  см (рис. 1). В феврале выполнено чрескожное чреспеченочное наружное дренирование желчных протоков справа. При цитологическом исследовании желчи получены комплексы клеток железистого рака. Уровень СА 19-9 – 1006,7 МЕ/мл. Также в феврале выполнены эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), стентирование общего печеночного протока (ОПП). В связи с неэффективностью процедуры двумя неделями позже проведены повторная ЭРХПГ и эндоскопическое назобилиарное дренирование. На фоне проводимого лечения отмечено временное снижение уровня билирубина с 452 до 88 мкмоль/л. Переведен в отделение оперативной хирургии РНЦРХТ, где после дообследования выполнены левосторонняя расширенная гемигепатэктомия, холецистэктомия, холангиоеюностомия на отключен-

**Гранов Дмитрий Анатольевич** – доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, руководитель отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ “РНЦРХТ”, заведующий кафедрой радиологии и хирургических технологий ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. **Боровик Владимир Владимирович** – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ “РНЦРХТ”, доцент кафедры радиологии и хирургических технологий ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. **Тимергалин Илья Владимирович** – канд. мед. наук, научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ “РНЦРХТ”, доцент кафедры радиологии и хирургических технологий ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

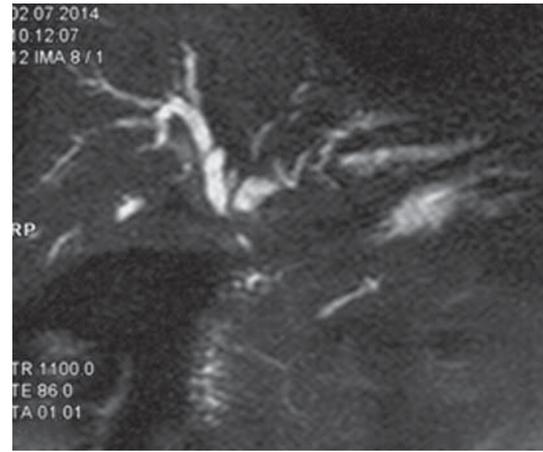
*Для корреспонденции:* Тимергалин Илья Владимирович – Санкт-Петербург, ул. Учительская, д. 18/3, кв. 180. Тел.: 8-905-262-80-60. E-mail: ilya-vma@yandex.ru

**Granov Dmitriy Anatol'evich** – Doct. of Med. Sci., Professor, Corresponding-member of RAS, Head of the Division of Interventional Radiology and Operative Surgery, FSBI Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Head of the Chair of Radiology and Surgical Technologies of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. **Borovik Vladimir Vladimirovich** – Cand. of Med. Sci., Leading Researcher at the Division of Interventional Radiology and Operative Surgery, FSBI Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Associate Professor at the Chair of Radiology and Surgical Technologies, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. **Timergalin Ilya Vladimirovich** – Cand. of Med. Sci., Science Employee at the Division of Interventional Radiology and Operative Surgery, FSBI Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Associate Professor at the Chair of Radiology and Surgical Technologies, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

*For correspondence:* Timergalin Ilya Vladimirovich – Apt. 18/3, 180, Uchitelskaya str., Saint-Petersburg, 195269, Russian Federation. Phone: +7-905-262-80-60. E-mail: ilya-vma@yandex.ru

ной по Ру петле тощей кишки, разгрузочная еюностомия, дренирование брюшной полости. При ревизии брюшной полости в проекции ОПП плотный инфильтрат, уходящий в ворота печени, преимущественно на левый долевой проток. Ретропортально обнаружены увеличенные до 2 см лимфоузлы мягко-эластичной консистенции. При срочном гистологическом исследовании края резекции без опухолевых элементов. Послеоперационное течение гладкое. При плановом гистологическом исследовании удаленного препарата данных о наличии злокачественного поражения нет. Повторный пересмотр препаратов в другом учреждении также не подтвердил наличие опухоли. В сентябре 2014 г. диагностировано повышение титра онкомаркера СА 19-9 до 213 МЕ/мл. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием, магнитно-резонансной томографии (МРТ) с холангиографией данные о рецидиве заболевания не получены. В динамике титр СА 19-9 стал прогрессивно нарастать — 533, 1024 и более 2000 МЕ/мл. Выполнена позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) всего тела, диагностированы два метаболчески активных узла в паренхиме печени (SUV-8). Это послужило обоснованием трактовать сложившуюся ситуацию как рецидив холангиокарциномы и проводить регионарную химиотерапию по схеме GEMOX.

Пациент 70 лет госпитализирован в октябре 2014 г. с жалобами на уменьшение массы тела более 10 кг в течение последних 3 мес, недомогание. В мае 2014 г. отметил нарастающую слабость, потемнение мочи и светлый стул. В июне амбулаторно обследован в городской больнице. В анализах крови отмечено повышение общего билирубина до 85 мкмоль/л (прямой — 39,2 мкмоль/л). Титры онкомаркеров не превышали верхней границы нормы (раковоэмбриональный антиген — 3,7 нг/мл, альфа-фетопротеин — 5,7 нг/мл, СА 19-9 — 18,3 МЕ/мл). По данным МСКТ выявлены признаки диффузной жировой инфильтрации печени (стеатогепатоза). В конце июня консультирован гастроэнтерологом СЗГМУ, установлен диагноз хронического неverifiedированного гепатита с холестатическим компонентом. В июле при МРТ брюшной полости заподозрена холангиокарцинома на основании стриктуры в месте соединения ОПП с пузырным протоком 1,5 × 0,9 см, утолщением их стенок (рис. 2). В связи с нарастанием желтухи госпитализирован в университетскую клинику ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, где был установлен диагноз «опухоль Клацкина, механическая желтуха». В анализах крови отмечено повышение общего билирубина до 320 мкмоль/л (прямой — 119 мкмоль/л), умеренный цитолиз (аспартатаминотрансфераза (АсАТ) — 92 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) — 61 Ед/л). В августе выполнено чрескожное чреспеченочное наружно-внутреннее дренирование желчных протоков. При холангиографии выявлены расширение внутрипеченочных желчных протоков 6–8 мм, окклюзия ОПП

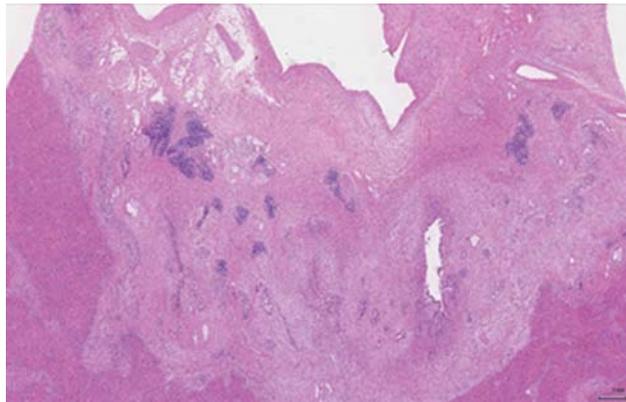


**Рис. 2.** Магнитно-резонансная холангиограмма. Признаки новообразования в области слияния общего печеночного и пузырного протоков.

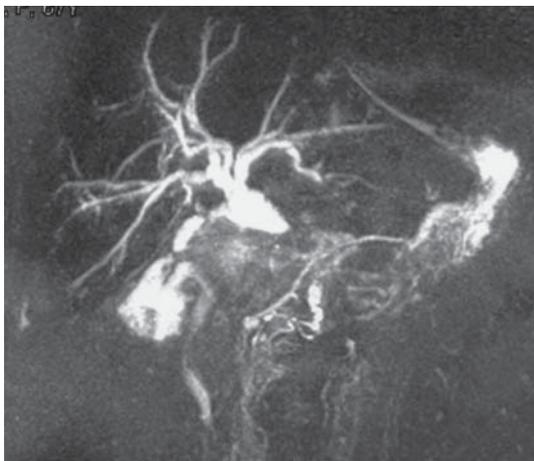


**Рис. 3.** Фистулохолангиограмма. Реканализированный наружно-внутренним дренажом ОПП, расширен левый долевой проток.

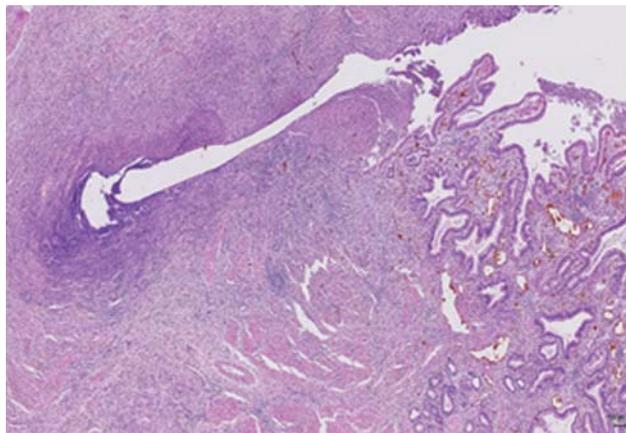
в воротах печени ниже слияния долевых протоков. Через 7 дней при контрольной фистулохолангиографии сохранялась картина умеренного расширения левого долевого протока (рис. 3). При контрольном лабораторном исследовании общий билирубин уменьшился до 240 мкмоль/л, прямой билирубин — до 92 мкмоль/л. При повторной госпитализации в конце августа — сентябре проведена консервативная инфузионная спазмолитическая терапия. По данным лабораторного обследования общий билирубин уменьшился до 69,9 мкмоль/л, прямой — до 37,2 мкмоль/л. Дальнейшее обследование и лечение проведены в РНЦРХТ. Выполнена селективная ангиография правой печеночной артерии. В S<sub>V-VI-II-VIII</sub> выявлены множественные участки усиленного накопления контрастного препарата, от 5 до 40 мм, без явных опухолевых сосудов. Эти изменения не позволяли исключить опухоль желчных протоков без сосудистой инвазии и метастатическое поражение печени. По данным фистулохолангиографии в октябре выявлены призна-



**Рис. 4.** Микрофото. Срез протока. Избыточное разрастание соединительной ткани, пролиферация желчных протоков с формированием “ложных ходов” Люшка, выраженное воспаление. Хронический холангит. Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 5.** Магнитно-резонансная холангиограмма. Просвет средней и нижней трети ОЖП отсутствует.



**Рис. 6.** Микрофото. Крупноочаговый некроз стенки ОЖП. Окраска гематоксилином и эозином.

ки частичного дренирования протоков правой доли печени. Протоки левой доли и S<sub>IV</sub> умеренно расширены, дренируются адекватно. От уровня ОПП с вовлечением правого долевого протока определяется дефект наполнения на протяжении 30 мм. Учитывая жалобы, анамнез заболевания, результаты лечения, наличие стриктуры по результатам предыдущих исследований (МРТ, холангиография), а также инфильтративные изменения правой доли печени по данным ангиографии, установлен диагноз: опухоль Клацкина, IIIa по Bismuth. Биопсия не проводилась. Операция в октябре. Выполнены лапаротомия по Рио-Бранко, правосторонняя расширенная гемигепатэктомия (I, V, VI, VII, VIII), холецистэктомия, лимфаденэктомия из печеночно-двенадцатиперстной связки, резекция ОПП и общего желчного протока (ОЖП), левая бигепатикоеюностомия, дренирование поддиафрагмального пространства. Заключение планового гистологического исследования: хронический холангит; хронический холецистит вне обострения; исследованные лимфоузлы (2) без опухолевых элементов (рис. 4). Послеоперационный период без особенностей, проводится амбулаторное наблюдение.

Пациентка 68 лет госпитализирована в ноябре с жалобами на периодическую боль в правом подреберье, эпигастрии. Ранее в связи с иктеричностью склер и кожного покрова, появившейся в сентябре, была госпитализирована в хирургическое отделение городской клинической больницы. Диагностированы внутрипротоковое новообразование ОЖП, гнойный холангит, желчнокаменная болезнь, холедохолитиаз. В сентябре выполнены ЭРХПГ, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, назобилиарное дренирование. При магнитно-резонансной холангиографии ОЖП расширен до 1,1 см, в средней и нижней трети равномерное сужение ОЖП до 0,2 см на протяжении 4 см (рис. 5). Также в сентябре – повторная ЭРХПГ, при которой заподозрена опухоль ОЖП (дистальная холангиокарцинома?). Попытка биопсии технически безуспешна ввиду невозможности провести биопсионные щипцы в просвет протока. Выполнено стентирование ОЖП. По данным контрольной холангиографии – признаки инфильтративного поражения стенки ниже отхождения пузырного протока на 3 см. В ноябре обследована в РНЦРХТ. В анализах при госпитализации лейкоциты –  $7,9 \times 10^9$ /л, общий билирубин – 8,9 мкмоль/л, АсАТ – 11 Ед/л, АлАТ – 10 Ед/л, активированное частичное тромбопластиновое время – 32,9, протромбин – 107%, фибриноген – 5,2. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ). В головке поджелудочной железы, ближе к крючковидному отростку, гипоехогенное новообразование  $34 \times 16$  мм. Проток поджелудочной железы не расширен. Учитывая клинко-рентгенологические проявления заболевания, невозможность исключить дистальную холангиокарциному, определены показания к оперативному вмешательству. Выполнены панкреа-

тодуоденальная резекция с сохранением привратника, холецистэктомия. В послеоперационном периоде проявления острого панкреатита устранены консервативно в течение 7 сут. Плановое гистологическое исследование: признаки диффузного воспаления терминального отдела ОЖП с атрофией поверхностного эпителия, развитием ходов Люшка и резко выраженной гиперплазией мышечного слоя. Очаговая гиперплазия слизистой двенадцатиперстной кишки. В исследованных лимфатических узлах — фолликулярная гиперплазия. Ткань поджелудочной железы без особенностей (рис. 6).

### ● Обсуждение

В первом наблюдении первичный диагноз не вызывал сомнений. Помимо клинико-рентгенологических проявлений выявлен высокий титр онкомаркера СА 19-9, заключение о злокачественной опухоли по результатам браш-биопсии и цитологического исследования желчи, взятой из наружного дренажа. Интраоперационная картина также свидетельствовала о новообразовании, выполнена радикальная операция. К нашему удивлению, морфологического подтверждения не получено. Повторный пересмотр в другом учреждении также дал отрицательный результат. Конечно, результаты окончательного морфологического исследования удаленного препарата более весомы, чем данные браш-биопсии. Как тогда объяснить столь высокий уровень онкомаркера СА 19-9 (1006,7 ЕД/мл)? К сожалению, наши сомнения в окончательном морфологическом диагнозе скоро подтвердились. В течение 4 мес после операции был отмечен быстрый рост онкомаркера СА 19-9. Проведенные УЗИ, МСКТ брюшной полости и МРТ печени с реконструкцией желчных протоков не обнаружили рецидивную опухоль. Лишь при ПЭТ выявлены два метаболически высокоактивных очага, которые свидетельствовали о злокачественной природе заболевания и, к сожалению, о его быстром прогрессировании. Главный вывод из этого наблюдения — при подозрении на опухоль Клацкина отсутствие морфологического подтверждения не всегда может перевесить клинические данные и являться доминирующим при выборе активной хирургической тактики. По данным ряда авторов, опухоль не определяется в 5–10% наблюдений при хирургическом лечении больных с предварительным диагнозом холангиокарциномы ворот печени [7, 8]. Это наглядно подтверждают два других наблюдения.

У второго больного, оперированного по поводу опухоли Клацкина, в пользу заболевания свидетельствовали желтуха, развившаяся на фоне практически полного здоровья, картина холангиокарциномы по данным МРТ, клиническая картина холангита, прогрессирующее похудание.

Браш-биопсия не выявила опухоль, и онкомаркер СА 19-9 был в пределах нормы. Возникает вопрос: достаточно ли было исходных данных для определения показаний к операции? На наш взгляд — достаточно, поскольку помимо клинических признаков опухоли имели место и другие аспекты. В первую очередь неконтролируемый холангит, неадекватное дренирование правой доли и очаговые изменения печени, характерные для этого заболевания. При плановом морфологическом исследовании удаленного препарата последние часто являются холангиогенными инфильтратами или абсцессами. Дальнейшая жизнеспособность такой доли печени крайне проблематична. Поэтому оправдана ее резекция, вне зависимости от того, имеет ли место доброкачественный или злокачественный генез поражения протоков. По своей сути выбранный объем операции, несмотря на доброкачественную природу поражения, позволил избавить больного от опасного для жизни заболевания.

Похожая ситуация сложилась у больной дистальной холангиокарциномой. Клинико-рентгенологические данные свидетельствовали в пользу опухоли. Они не были подтверждены морфологически ввиду невозможности браш-биопсии. Поэтому следует расширять показания к проведению прицельной биопсии новообразования с помощью холангиоскопии. Диагностическая точность этого метода достигает 95–100% [9, 10].

Но возникает вопрос: а если бы биопсия удалась, но не показала наличие опухоли — можно ли было исключить злокачественную опухоль и отказаться от радикальной операции в пользу парциальной резекции головки поджелудочной железы или минимально инвазивных методов? Однозначного ответа нет. В конечном итоге лечение столь протяженной стриктуры миниинвазивными методами представляется довольно проблематичным. Кроме того, весомый вклад в эти сомнения вносит первое представленное наблюдение.

### ● Заключение

Выбор объема операции не должен опираться только на морфологические, особенно дооперационные, данные. Следует учесть, что предоперационная морфологическая диагностика не всегда возможна. При этом значимое повышение уровня СА 19-9 позволяет судить о характере холангиокарциномы, но его нормальные значения также не исключают опухоль. Обязательно учитывать функциональное состояние печени и морфологические изменения удаляемой доли. Поэтому выбор объема операции в сложившейся ситуации считаем верным.

При дистальной холангиокарциноме несколько проще. Важным представляется решение о воз-

возможности сохранения головки поджелудочной железы, что непосредственно влияет на объем операции. Поэтому предоперационная морфологическая диагностика играет ведущую роль.

В конечном итоге адекватная и качественно выполненная радикальная операция при подозрении на опухоль Клацкина или дистальную холангиокарциному имеет главное бесспорное преимущество. Она позволяет вылечить больного при доброкачественном заболевании и дает шанс на хороший отдаленный прогноз при раке. Подобный подход должен быть сугубо индивидуален и применим в центрах, широко и всесторонне оперирующих больных с новообразованиями гепатопанкреатодуоденальной зоны.

### ● Список литературы / References

1. Бурякина С.А., Кармазановский Г.Г. Опухоль Клацкина: современные аспекты дифференциальной диагностики. *Анналы хирургической гепатологии*. 2012; 17 (1): 100–109. Buryakina S.A., Karmazanovsky G.G. Klatskin tumor: modern aspects of the differential diagnosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2012; 17 (1): 100–109. (In Russian)
2. Are C., Gonen M., D'Angelica M., DeMatteo R.P., Fong Y., Blumgart L.H., Jarnagin W.R. Differential diagnosis of proximal biliary obstruction. *Surgery*. 2006; 140 (5): 756–763.
3. Ahrendt S.A., Nakeeb A., Pitt H.A. Cholangiocarcinoma. *Clin. Liver Dis*. 2001; 5 (1): 191–218.
4. Вишневецкий В.А., Тарасюк Т.И., Икрамов Р.З. Радикальные операции при раке проксимальных желчных протоков. *Анналы хирургической гепатологии*. 2005; 10 (3): 35–42. Vishnevsky V.A., Tarasyuk T.I., Ikramov R.Z. Radical surgery for proximal bile duct cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2005; 10 (3): 35–42. (In Russian)
5. Щеголев А.И., Дубова Е.А., Павлов К.А. Современная TNM-классификация опухолей печени и желчных протоков. *Медицинская визуализация*. 2011; 2: 8–12. Shchegolev A.I., Dubova E.A., Pavlov K.A. Modern TNM-classification of liver and bile ducts tumors. *Meditinskaya vizualizatsiya*. 2011; 2: 8–12. (In Russian)
6. Kawasaki S., Imamura H., Kobayashi A., Noike T., Miwa S., Miyagawa S. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer. *Ann. Surg*. 2003; 238 (1): 84–92.
7. Corvera C.U., Blumgart L.H., Darvishian F., Klimstra D.S., DeMatteo R., Fong Y., D'Angelica M., Jarnagin W.R. Clinical and pathologic features of proximal biliary strictures masquerading as hilar cholangiocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg*. 2005; 201 (6): 862–869.
8. Jarnagin W.R., Fong Y., DeMatteo R.P., Gonen M., Burke E.C., Bodniewicz B.S. J., Youssef B.A.M., Klimstra D., Blumgart L.H. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg*. 2001; 234 (4): 507–517.
9. Tamada K., Ushio J., Sugano K. Endoscopic diagnosis of extrahepatic bile duct carcinoma: Advances and current limitations. *World. J. Clin. Oncol*. 2011; 2 (5): 203–216. doi: 10.5306/wjco.v2.i5.203.
10. Kim H.M., Park J.Y., Kim K.S., Park M.S., Kim M.J., Park Y.N., Bang S., Song S.Y., Chung J.B., Park S.W. Intraductal ultrasonography combined with percutaneous transhepatic cholangioscopy for the preoperative evaluation of longitudinal tumor extent in hilar cholangiocarcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 25 (2): 286–292. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05944.x.

Статья поступила в редакцию журнала 20.03.2015.  
Received 20 March 2015.