

А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616-006

Вопросы онкологии, 2018. Том 64, № 4

*В.Н. Польшалов, А.Ч. Габбаров, А.С. Полехин, Д.А. Гранов***Комбинированное лечение нерезектабельной опухоли Клатскина с использованием внутривисцеральной фотодинамической терапии и регионарной химиотерапии**

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Обобщен опыт лечения 28 пациентов с опухолью Клатскина. У 25 пациентов опухоль желчных протоков была диагностирована в III-IV стадиях. Всего проведено 97 сеансов внутривисцеральной фотодинамической терапии (ФДТ) и 74 курса РХТ. Одному пациенту в связи с полным ответом на лечение была выполнена ортотопическая трансплантация печени от трупного донора. Во всех наблюдениях диагноз подтвержден морфологически путем внутривисцеральной биопсии или после исследования удаленного препарата. Всем пациентам на момент начала лечения было выполнено чрескожное холангиодренирование. Внутривисцеральная ФДТ проводилась в режиме дозированного фракционирования излучения диодным лазерным аппаратом «ЛАХТА-МИЛОН» с использованием кварцевых оптоволоконных систем и катетера с цилиндрическим диффузором при мощности излучения на выходе волокна в один ватт. Плотность подведенной энергии составляла 200 Дж/см². В качестве фотосенсибилизаторов использовались препараты Радахлорин или Фотолон. В последующем, через 2-4 дня, проводилась висцеральная ангиография гепатопанкреатодуоденальной зоны с установкой артериального катетера в чревный ствол или общую печеночную артерию для проведения РХТ по схеме GemOx. Умерли в сроки от 8 до 42 мес. 21 (71,4%) пациент. Живы и находятся под наблюдением от 10 до 26 мес. 7 (28,6%) больных, которым проводятся повторные курсы комбинированного лечения с интервалом от 1,5 до 3 мес. Медиана выживаемости составила 21 мес., средняя продолжительность жизни 15,4±0,8 мес. Однолетняя выживаемость—78%, двухлетняя—18%, трехлетняя—4 %. Выживаемость пациентов (по Kaplan-Meier) 18 мес.

Ключевые слова: желчные протоки, опухоль Клатскина, холангиодренирование, фотодинамическая терапия, регионарная химиотерапия, ортотопическая трансплантация печени

Введение

Разработка и внедрение новых, высокотехнологических методов ранней диагностики и лечения рака является актуальной проблемой современной медицины. Одним из таких методов является флюоресцентная диагностика (ФД) и фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ зарекомендовала себя как способ лечения опухолей практически всех основных локализаций как самостоятельный метод, так и в сочетании с традиционными видами лечения (хирургическое, химио— и лучевая терапия). В зависимости от стадии, характера и формы роста опухоли, для повышения эффективности ФДТ, разработаны различные варианты лазерного облучения: одно— и многопозиционное, инвазивное и неинвазивное, внутритканевое и внутривисцеральное и другие [4, 12].

Злокачественные опухоли желчных протоков являются актуальной проблемой билиарной хирургии [5]. Опухоль Клатскина (ОК) составляет 70–80 % наблюдений рака желчных протоков и около 15 % всех злокачественных опухолей печени [13]. Опухоли конfluence желчных протоков представляют определенные трудности для хирургов, что связано со сложностью выполнения операции, особенно при распространении новообразования на печеночную артерию и воротную вену. Вследствие этого радикальные операции возможны лишь в единичных случаях. Распространение опухоли общего печеночного протока на область конfluence с захватом обоих долевых протоков печени, как правило, не позволяет достигнуть «чистого» края резекции [2, 9, 15]. В ближайшее время после хирургического лечения как правило регистрируются рецидивы опухоли или продолжение ее роста, а паллиативное лечение (ЛТ, СХТ) малоэффективно [6]. Использование эндобилиарных операций в сочетании с регионарной химиотерапией улучшает качество и продолжительность жизни больных. С целью реканализации просвета

протока и улучшения качества жизни таким пациентам выполняется дренирование или стентирование гепатикохоледоха [1, 3, 7]. Пятилетняя выживаемость в случаях изолированной резекции конfluence печеночных протоков при опухолях Клатскина IV типа по Bismuth-Corlett отсутствует [16].

Цель работы — оценить результаты лечения пациентов с нерезектабельной опухолью Клатскина с применением ФДТ и РХТ.

Материалы и методы

В РНЦРХТ с сентября 2013 г по сентябрь 2017 г пролечено 28 пациентов с опухолью Клатскина. Средний возраст составил 60 ± 3 года. Мужчин было 15, женщин 13. У 25 пациентов (89 %) опухоль внепеченочных желчных протоков была диагностирована в III и IV стадиях (TNM Классификация, 7-е издание). При этом по расположению и распространенности поражения желчных протоков (классификация Bismuth-Corlett) опухоли подразделялись на следующие варианты: II тип — 2 пациента, III (a, b) тип — 9, IV тип — 17. Двум пациентам лечение выполнялось по поводу рецидива опухоли после резекции внепеченочных желчных протоков и печени, проявившегося механической желтухой. В четырех случаях проводилась только внутрипротоковая ФДТ (19 сеансов) в связи с длительным холестазом и рецидивирующим холангитом. Радикальные оперативные вмешательства не проводились в связи с тяжестью соматического состояния больных или опухолевой инвазией магистральных сосудов ворот печени, установленной по данным прямой висцеральной ангиографии. Морфологическая верификация опухолей осуществлялась путем выполнения внутрипротоковой биопсии новообразований эндоскопическими щипцами, заведенными до уровня обструкции под рентгеноскопическим контролем, с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

Методика лечения включала следующие этапы:

Выполнение прямой холангиографии для определения протяженности опухолевой стриктуры.

Удаление ранее установленных холангиодренажей под рентгеноскопическим контролем.

Проведение внутрипротоковой фотодинамической терапии опухоли желчных протоков под рентгеноскопическим контролем, с использованием полупроводникового лазерного терапевтического аппарата «ЛАХТА-МИЛЮН».

Восстановление наружно-внутреннего холангиодренажирования с наружным оттоком желчи на два-три дня.

Проведение регионарной внутриартериальной химиотерапии.

После выполнения диагностической холангиографии определялась локализация опухоли желчных протоков (рис. 1). В большинстве случаев опухолевое поражение распространялось либо на один из долевого протоков, либо вовлекало конfluence. На контролируемых проводниках выполнялось удаление холангиодренажей. По пункционному каналу, под рентгеноскопическим контролем заводилось оптическое волокно параллельно проводнику до уровня обструкции (рис. 2). Затем металлические проводники удалялись для избежания экранирования лазерного излучения.

После окончания облучения восстанавливалось холангиодренажирование с наружным оттоком желчи на 2-3 сут. Длительность и число точек облучения устанавливалось индивидуально в зависимости от уровня и протяженности поражения протоков (с учетом достижения требуемых параметров). Внутрипротоковая ФДТ проводилась спустя 2-4 часа после внутривенного введения фотосенсибилизатора

из расчета 1 мг/кг для Радахлорина или 3 мг/кг для Фотолон в режиме дозированного фракционирования излучения по 1000 мсек, с интервалом в 250 мсек, мощностью излучения на выходе волокна 1 Вт. Плотность подведенной энергии составляла 200 Дж/см².

Спустя 2-4 сут в рентгеноперационной под местной анестезией выполнялась катетеризация бедренной артерии по Сельдингеру. В просвет аорты по J-образному проводнику заводился ангиографический катетер для выполнения висцеральной ангиографии. Затем поочередно катетеризировались верхняя брыжеечная артерия, чревный ствол и, в ряде случаев, общая печеночная артерия с последующим выполнением серий прямых ангиографических снимков в режиме субтракции и с введением водорастворимого контрастного вещества иньектором. В 70% исследованных (20 пациентов) прямая ангиография позволила выявить опухолевые изменения сосудов гепатопанкреатодуоденальной зоны: узурация и стеноз артерий (рис. 3), сужение просвета или кавернозную трансформацию воротной вены (рис. 4). В последующем, артериальный катетер устанавливался в чревном стволе или общей печеночной артерии, дистальная часть его фиксировалась пластырем к передней поверхности бедра. Далее перфузором в течение 3-4 часов проводилась регионарная химиотерапия по схеме Gemox (Гемцитабин 1000 мг/м² + Оксалиплатин 75 мг/м²). По завершении химиотерапии артериальный катетер удалялся.

Результаты и обсуждение

При проведении регионарной химиотерапии побочные действия были обусловлены неравномерностью перфузии и распределения препарата, спазмом артерий и выражались в появлении тошноты и рвоты в 2 случаях (7%), различной интенсивности абдоминальных болей в течение первых трех суток в 8 случаях (28%), купирующихся введением антиэметиков, анальгетиков, спазмолитиков. При внутрипротоковой ФДТ у 1 пациента (3%), ввиду нарушения светового режима, отмечалась длительная кожная фототоксичность, по типу витилиго.

Все пациенты перенесли лечение удовлетворительно, без осложнений. Для купирования холангита, связанного со сменой холангиодренажей, проводилась инфузионная, детоксикационная, антибактериальная терапия с сохранением наружного оттока желчи на двое-трое суток. При соблюдении светового режима фототоксических реакций отмечено не было.

Умерли в сроки от 8 до 42 мес. 21 (71.4%) пациент. Одна пациентка прожила 42 мес. от момента выявления механической желтухи и проведенной эксплоративной лапаротомии. Как правило, причинами смерти являлись тотальный гнойный холангит, вызванный полирезистентной к антибактериальным и противогрибковым препаратам микрофлорой (*Klebsiella Pneumonia spp*, *E. Coli*, *Candida Albicans*), полиорганная недостаточность на фоне острой печеночной недостаточности, развивавшейся вследствие длительного холестаза и позднего обращения пациента за медицинской помощью. Живы в сроки от 10 до



Рис. 1. Прямая холангиограмма пациента с опухолевым поражением обоих долевых желчных протоков (Bis IV). Определяются дефекты контрастирования желчных протоков (стрелки)

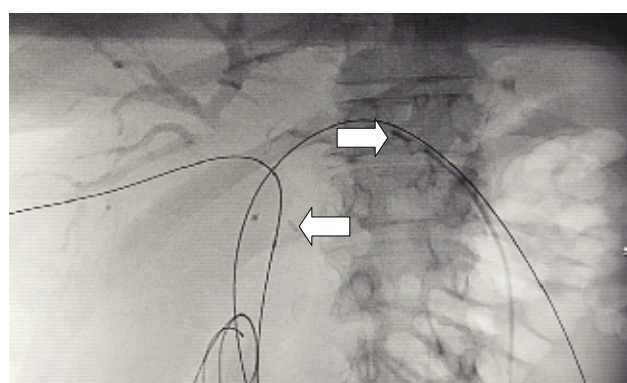


Рис. 2. Прямая рентгенограмма пациента после удаления холангиодренажей с сохранением металлических проводников в просвете желчных ходов. Стрелками указана проксимальная и дистальная части цилиндрического диффузора после контрастирования



Рис. 3. Прямая внутриаартериальная ангиограмма пациентки с опухолевым поражением протоков Bis IV. Имеется узурация правой печеночной артерии (стрелка)

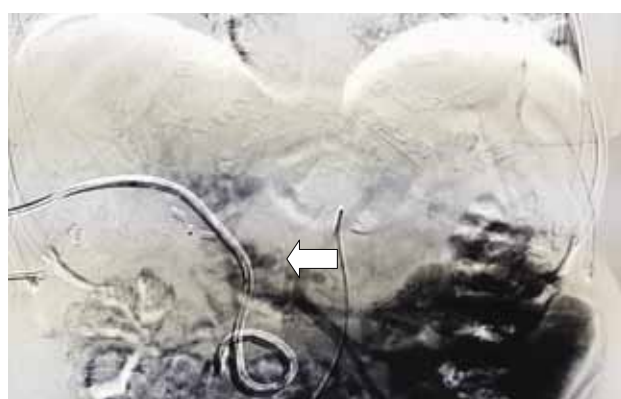


Рис. 4. Возвратная портограмма пациентки с опухолевым поражением Bis II. Выявлена кавернозная трансформация ствола воротной вены (стрелка)

26 мес. 7 (28.6%) больных. Они находятся под динамическим наблюдением и проходят повторные курсы комбинированного лечения с интервалом от 1,5 до 3 мес. Одному пациенту в связи с полным ответом на комбинированное лечение, после ранее выполненных двух эксплоративных лапаротомий по поводу опухоли Клатскина (Bis IV) (одна из которых выполнена в РНЦРХТ, с повторной интраоперационной биопсией опухоли желчных протоков и повторной гистологической верификацией холангиокарциномы) спустя 13 мес. проводимого лечения, с использованием ФДТ и РХТ, была выполнена ортотопическая трансплантация печени от трупного донора. При осмотре удаленной печени отсутствовали признаки инвазии магистральных сосудов и пальпаторно определялись интактные желчные протоки. При плановом морфологическом исследовании удаленного препарата были обнаружены мелкие фокусы холангиокарциномы на фоне тотального склерозирующего холангита (патоморфоз IV степени). Спустя 10 мес. после проведенной операции признаков прогрессирования

основного заболевания отмечено не было. Медиана выживаемости составила 21 мес., средняя продолжительность жизни 15.4 ± 0.8 мес. Однолетняя выживаемость — 78%, двухлетняя — 18%, трехлетняя — 4%. Выживаемость пациентов (по Kaplan-Meier) 18 мес. (рис. 5).

Внедрению методов ФДТ в России способствовало создание отечественной диагностической и терапевтической аппаратуры. Последний фактор наряду с наличием отечественных фотосенсибилизаторов делает метод ФДТ не только высокоэффективным, но также и экономически целесообразным. Использование препаратов на основе хлорина Е-6 позволяет применять их при каждом сеансе лечения на протяжении длительного времени. Связано это с быстрым накоплением фотосенсибилизатора в опухолевой ткани, быстрым выведением его из организма (до 48 часов) и небольшим сроком соблюдения светового режима [11]. Диагностика опухолей Клатскина с использованием видеофлюоресцентного модуля или гибкого эндоскопа может улучшить визуализацию самой опухоли, определить кон-

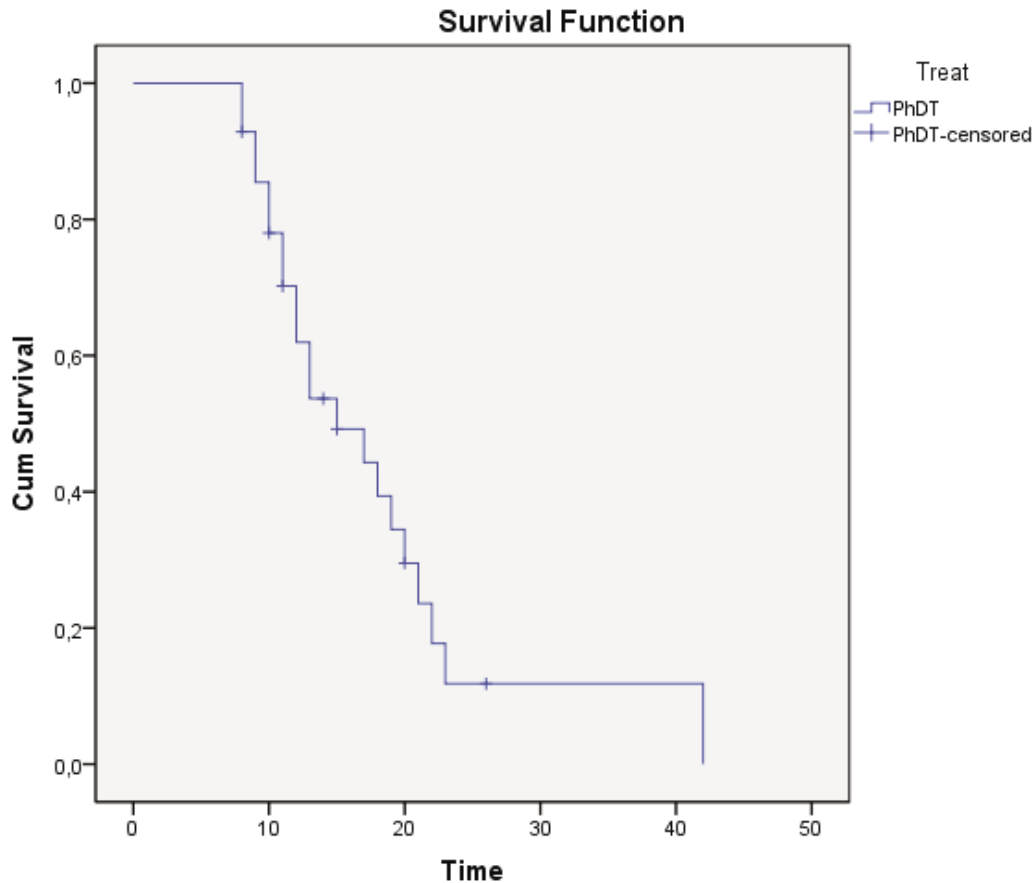


Рис. 5. Выживаемость пациентов (по Kaplan-Meier) пролеченных с применением ФДТ+РХТ

центрацию препарата в ткани и оптимизировать процедуру проведения лечения, что представляется перспективным направлением для дальнейшего усовершенствования методики ФДТ.

Основной причиной развития холангитов является наличие наружно-внутреннего холангиодренажа, который пациент самостоятельно промывает в домашних условиях, с целью предотвращения обтурации его просвета пищей. Недостаточное соблюдение правил асептики и антисептики, вызывает присоединение условно-патогенной микрофлоры, которая со временем становится резистентной к используемым антибактериальным препаратам и может приводить к развитию бактеремии, полиорганной недостаточности, сепсису. Методами лечения в таких случаях являлся временный перевод холангиодренажей в наружное положение, проведение активной антибактериальной терапии до полной санации микрофлоры с последующим восстановлением наружно-внутреннего холангиодренирования или постоянного стентирования желчных протоков нитиновым стентом. При проведении внутрипротоковой ФДТ основным недостатком считаем повреждение дистальной части оптоволокну при его контакте с тка-

нями или биологическими жидкостями. Использование одноразовых катетеров с цилиндрическим диффузором для рассеивания света на 360 градусов позволило снизить процент повреждения световода. При этом, экспериментальным путем, удалось контрастировать проксимальный и дистальный конец диффузора в рентгено-негативном катетере и позиционировать волокно точно в просвете пораженного опухолью желчного протока. Проведение регионарной химиотерапии и внутриартериальное введение химиопрепаратов имеет ряд преимуществ перед системной химиотерапией. Введение цитостатика в сосуды кровоснабжающие опухоль позволяет увеличить концентрацию препарата непосредственно в ткани опухоли, избежать проявления системных токсических реакций, уменьшить кратность необходимых инфузий, избежать флебитов.

Заключение

Комбинация методов локорегионарного лечения нерезектабельных опухолей Клатскина с применением внутрипротоковой ФДТ и РХТ улучшает прогноз заболевания и качество жизни пациен-

тов, а также увеличивает медиану выживаемости, среднюю продолжительность жизни, а в некоторых случаях позволяет достигнуть опухолевого патоморфоза IV степени. Внутрипротоковая ФДТ может являться единственным безопасным методом противоопухолевого воздействия при выраженной сопутствующей патологии или наличии осложнений основного заболевания (холестаз, холангит, дисфункция печени). Следует отметить, что первые результаты комбинированного лечения обнадеживают и заставляют совершенствовать саму методику проведения внутрипротоковой ФДТ, искать новые варианты локального воздействия на опухоли данной локализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветшев П.С. Диагностический подход при обтурационной желтухе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1999. — № 6. — С. 18-24.
2. Вишневский В.А., Тарасюк Т.И. Диагностика и хирургическое лечение рака проксимальных печеночных протоков (опухоль Клатскина) // Практическая онкология. — 2004. — Т. 5. — № 2. — С. 126-134.
3. Кулезнева Ю.В., Бруслик С.В., Мусаев Г.Х. и др. Антеградные методы декомпрессии желчных протоков: эволюция и спорные вопросы // Анналы хирург. гепатологии. — 2011. — Т. 16. — № 3. — С. 35-43.
4. Лобаков А.И., Странадко Е.Ф., Мокин М.В. и др. Возможности фотодинамической терапии в лечении рака большого дуоденального сосочка // Анналы хирург. гепатологии. — 2005. — Т. 10. — № 1. — С. 86-89.
5. Майстренко Н.А., Шейко С.Б., Алентьев А.В., Флимов Ф.Х. Холангиоцеллюлярный рак (особенности диагностики и лечения) // Практическая онкология. — 2008. — Т. 9. — № 4. — С. 229-236.
6. Макаров Е.С., Нечушкин М.И., Долгушин Б.И., Файнштейн И.А. Внутрипросветная лучевая терапия местнораспространенного рака внепеченочных желчных протоков // Анналы хирург. гепатологии. — 2006. — Т. 11. — № 1. — С. 45-53.
7. Нечипай А.М., Бурдюков М.С., Юричев И.Н. Эндоскопическая ультрасонография при опухолях печени, желчных путей, поджелудочной железы (солидные опухоли), двенадцатиперстной кишки и большого дуоденального сосочка // ЭУСбука: Руководство по эндоскопической ультрасонографии. — М.: Практическая медицина, 2013. — С. 336-353.
8. Охотников О.И., Григорьев С.Н., Яковлева М.В. Антеградные билиарные вмешательства при синдроме механической желтухи // Анналы хирург. гепатологии. — 2011. — Т. 16. — № 3. — С. 44-49.
9. Руководство по хирургии желчных путей / под ред. Гальперина Э.И., Ветшева П.С. — 2-е изд. М.: Видар, 2009. — 568 с.
10. Сергеева О.Н., Долгушин Б.И., Кукушкин А.В. и др. Первый опыт внутрипротоковой фотодинамической терапии в лечении больных опухолями Клатскина // XVI Международный конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии»: Тез. докл. конф. хирургов. — Екатеринбург, 2009. — С. 35.
11. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романенко Ю.С., Попучиев В.В. Клинические аспекты фотодинамической терапии. — Калуга: Изд-во научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2009. — 204 с.
12. Чиссов В.И., Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в клинической онкологии. — М.: Изд-во Триумф, 2012. — С. 272-274.
13. Чистяков С.С. Онкология для практикующих врачей. — М.: Товарищество научных изданий КМК, 2009. — 634 с.
14. Huel T. Malignant biliary obstruction // Cas. Lek. Ceck. — 2016. — Vol. 155. — № 1. — P. 30-37.
15. Khan S.A., Thomas H.C., Davidson B.R., Taylor-Robinson S.D. Cholangiocarcinoma // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — № 9493. — P. 1303-1305.
16. Nuzzo G., Giuliani F., Ardito F., Giovannini U. Et al. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients // Archives of surgery. — 2012. — Vol. 147. — № 1. — P. 26-34.

*V.N. Polysalov, A.Ch. Gapbarov, A.S. Polekhin,
D.A. Granov*

Combined treatment for Klatskin non-resectable tumor using intra-flow photodynamic therapy and regional chemotherapy

A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies
St. Petersburg

The experience of treatment of 28 patients with Klatskin tumor is summarized. Bile ducts tumor of stages III-IV was diagnosed in 25 patients. A total of 97 sessions of intra-flow photodynamic therapy and 74 courses of regional chemotherapy were conducted. One patient due to a full response to treatment there was performed orthotopic liver transplantation from a cadaver donor. In all observations the diagnosis was confirmed morphologically by means of intra-flow biopsy or after investigation of the removed specimen. All patients at the time of the beginning of treatment underwent percutaneous cholangiodrainage. Intra-flow photodynamic therapy was performed in the dose-fractionation mode by the "LAKHTA-MILON" diode laser device using quartz optic fiber systems and a catheter with a cylindrical diffuser at a radiation power at the fiber output of one watt. The density of the supplied energy was 200 J/cm². Radachlorin or Photon preparations were used as photosensitizers. Subsequently, in 2-4 days, visceral angiography of the hepatopancreatoduodenal zone with the arterial catheter inserted into the celiac trunk or the common hepatic artery to carry out regional chemotherapy by GemOx mode was performed. 21 (71,4%) patients died at the time from 8 to 42 months. 7 (28,6%) patients who undergo repeated courses of combined treatment at intervals of 1,5 to 3 months are alive and under observation from 10 to 26 months. The median survival is 21 months, the average life span is 15,4 + 0,8 months. A one-year survival rate is 78%, a two-year survival rate - 18%, a three-year survival rate - 4%. Survival of patients (according to Kaplan-Meier) is 18 months.

Key words: bile ducts, Klatskin tumor, cholangiodrainage, photodynamic therapy, regional chemotherapy, orthotopic liver transplantation