

## Внутрипросветная лучевая терапия в комбинированном лечении больных опухолью Клацкина

Макаров Е.С., Нечушкин М.И., Кукушкин А.В., Молодикова Н.Р.  
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН  
(директор – акад. РАН и РАМН М.И. Давыдов), Москва, Российская Федерация

**Цель.** Оценить возможности внутрипросветной лучевой терапии в комбинированном лечении больных раком внепеченочных желчных протоков.

**Материал и методы.** Комбинированное лечение проведено 53 пациентам со злокачественными стриктурами внепеченочных желчных протоков, осложненными механической желтухой. Лечение включало чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков, внутрипросветную лучевую терапию с последующей реконструкцией билиарной системы. Внутрипросветную лучевую терапию проводили специальным аппаратом на расстоянии 10 мм от центра опухоли. Суммарная очаговая доза составила 60 Гр. Последующую реконструкцию желчных протоков осуществляли стентированием желчных протоков, оставлением чреспеченочного дренажа либо формированием холангиогастротомы. В группу контроля включили 55 больных, которым выполнили только паллиативное дренирование желчных протоков.

**Результаты.** Проведена внутрипросветная терапия суммарной очаговой дозой 60 Гр. В 4 наблюдениях внутрипросветная терапия суммарной дозой 42 Гр дополнена дистанционной гамма-терапией суммарной дозой 30–35 Гр. В 36 наблюдениях оставили постоянный чреспеченочный катетер, 16 больным установлены эндопротезы, чреспеченочный катетер удален. Одному больному выполнена пункционная холангиогастротомия. Выживаемость в группе анализа составила 100, 91,4, 72,8, 47,2, 36,3% за 3, 6, 9, 12 и 24 мес соответственно. Выживаемость в группе контроля составила соответственно 94,5, 56,4, 47,3, 7,3, 0%.

**Заключение.** Разработанный метод комбинированного лечения при раке внепеченочных желчных протоков позволил достоверно увеличить продолжительность жизни больных.

**Ключевые слова:** внутрипросветная лучевая терапия, опухоль Клацкина, аденокарцинома желчных протоков, чрескожная холангиостомия, стентирование.

## Intraluminal Radiotherapy in Combined Treatment of Patients with Klatskin Tumors

Makarov E.S., Nechushkin M.I., Kukushkin A.V., Molodikova N.R.  
N.N. Blokhin Russian Cancer Scientific Center of RAMSci (Director – academician of RAMSci and RAMSci M.I. Davidov), Moscow, Russian Federation

**Aim.** To estimate capabilities of intraluminal radiotherapy (IR) as a part of combined treatment of extrahepatic bile duct cancer patients.

**Materials and methods.** 53 extrahepatic bile duct malignant stricture patients complicated with obstructive jaundice underwent a combined treatment including percutaneous transhepatic bile ducts drainage and IR with the followed by biliary tract reconstruction. Extrahepatic bile duct IR was performed by means of device on 10 mm distance from the source center. Total radiation dose was 60 iGr. The subsequent bile duct reconstruction was realized in 3 ways: bile duct stenting, leaving a transhepatic drainage and performing a cholangiostoma. 55 patients of a control group underwent palliative biliary drainage only.

**Results.** Patients underwent IR, total radiation dose, 60 iGr. 4 patients underwent IR (total dose 42 iGr) plus distant gamma therapy (total dose, 30–35 Gr). In 36 patients were left with a constant transhepatic catheter, in 16 patients installed endoprosthesis, the transhepatic catheter was removed, in 1 provided a puncture cholangiostomy. Survival rate in the analytic group ( $n = 53$ ) came to 100, 91.4, 72.8, 47.2, 36.3% for 3, 6, 9, 12 and 24 months, respectively. Survival rate in the control group was 94.5, 56.4, 47.3, 7.3, 0%.

**Conclusion.** The developed technique let reliably increased the life expectancy of patients.

**Key words:** intraluminal brachytherapy, Klatskin's tumors, bile duct adenocarcinoma, percutaneous cholangiostomy, stenting.

## ● Введение

Проблема диагностики и лечения рака проксимальных желчных протоков (опухолей Клацкина) представляет большой интерес. Термин “рак проксимальных желчных протоков” – собирательный и включает злокачественные новообразования следующих анатомических структур: долевых протоков печени, конfluence желчных протоков и общего печеночного протока. Анатомическая и физиологическая общность, сходная клиническая картина этих опухолей, а в ряде ситуаций и одинаковая тактика лечения позволили объединить их одним понятием. Исторически рак внепеченочных желчных протоков (ВЖП) относили к редким новообразованиям. Современные статистические данные свидетельствуют о значительно большей его частоте в популяции.

Клиническая картина карцином ВЖП характеризуется длительным латентным периодом и ранним появлением механической желтухи, являющейся зачастую единственным симптомом заболевания. Поэтому диагностика этих опухолей трудна и во многих наблюдениях несвоевременна.

Гепатопанкреатодуоденальная зона является одной из наиболее труднодоступных для оперативного вмешательства локализаций злокачественных опухолей. Тесное соседство многих жизненно важных органов, магистральных сосудов, быстро вовлекаемых в опухолевый инфильтрат, является частой причиной невозможности радикального оперативного вмешательства. Химиотерапия при раке ВЖП оказалась неэффективной вследствие характерных морфологических особенностей холангиоцеллюлярной карциномы. Слабо развитая сосудистая сеть опухоли не позволяет накопить химиопрепарат в концентрации, необходимой для получения цитостатического эффекта, даже при введении его в регионарную артерию. Дистанционная лучевая терапия, в силу непосредственного анатомического соседства опухоли с двенадцатиперстной кишкой, поджелудочной железой, желудком, печенью, имеющими

низкую толерантность, не позволяет подвести к этой зоне высокую дозу, необходимую для достижения эффекта, и имеет ограниченное применение.

Неудовлетворительные результаты лечения больных раком ВЖП обуславливают необходимость детального изучения клинической картины этого заболевания, совершенствования методов диагностики и разработки новых способов лечения.

**Эпидемиология.** Среди всех злокачественных опухолей человека доля рака ВЖП составляет 2–4,5%, поражая в 2–3 раза чаще мужчин, чем женщин [1–3]. Возрастной пик заболеваемости составляет 55–65 лет. В структуре новообразований гепатопанкреатодуоденальной зоны рак ВЖП занимает второе место после опухолей поджелудочной железы и составляет 15% [4]. Наибольшая частота рака ВЖП отмечается в Японии, Малайзии, Таиланде, странах Средней Азии, где частота достигает 25% от всех опухолей. По данным Т. Sato и соавт., частота поражения раком различных отделов ВЖП выглядит следующим образом: рак общего печеночного протока (ОПП) – 15%, рак области слияния пузырного и печеночного протоков – 26%, пузырного протока – 6,4%, общего желчного протока (ОЖП) – 38,5% [5]. А.В. Hsing, Y.T. Gao и соавт., проанализировав наблюдения рака ВЖП в Шанхае с 1972 по 1994 г., установили статистически достоверный рост заболеваемости среди населения на 119% среди мужчин и 124% среди женщин [6]. В США ежегодно регистрируется 20 000 новых наблюдений рака печени и желчных протоков. Рак желчных протоков занимает второе место после гепатоцеллюлярного рака. В год выявляют порядка 7500 новых больных раком желчных протоков, из них у 5000 диагностировали рак желчного пузыря и у 2000–3000 – рак желчных протоков [7]. Средневозрастная смертность от внутривенной холангиокарциномы в Англии и Уэльсе за 1979–1996 гг. возросла почти в 2 раза (на 100 тыс. населения) [8].

---

*Макаров Евгений Сергеевич* – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения радиохирургии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” РАМН. *Нечушкин Михаил Иванович* – доктор мед. наук, проф., зав. отделением радиохирургии того же центра. *Кукушкин Андрей Всеволодович* – канд. мед. наук, врач-рентгенолог лаборатории интервенционной радиологии отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии того же центра. *Молодикова Наталья Робертовна* – канд. мед. наук, врач-хирург отделения радиохирургии того же центра.

**Для корреспонденции:** Макаров Евгений Сергеевич – Москва, Каширское шоссе, д. 23, ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” РАМН. Тел.: 8-903-148-79-04. E-mail: evgenimakarov@yandex.ru

*Makarov Evgeniy Sergeevich* – cand. of med. sci., senior researcher, Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Scientific Center. *Nechushkin Mikhail Ivanovich* – professor, Head of Department of Radiosurgery, the same center. *Kukushkin Andrei Vsevolodovich* – cand. of med. sci., radiologist, Laboratory of Interventional Radiology, Department of Beam Diagnostics and Interventional Radiology, the same center. *Molodikova Natal'ya Robertovna* – cand. of med. sci., physician-surgeon, Department of Radiosurgery, the same center.

**For correspondence:** Makarov Evgeniy Sergeevich – 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, Russian Federation, N.N. Blokhin Russian Cancer Scientific Center of RAMSci. Phone: +7-903-148-79-04. E-mail: evgenimakarov@yandex.ru

В Российской Федерации рак проксимальных желчных протоков особенно распространен на Дальнем Востоке, где доля его достигает 20% в общей структуре опухолевых заболеваний.

В большинстве публикаций отмечено некоторое преобладание мужчин, заболевших холангиокарциномой. Средний ежегодный процент изменения смертности у мужчин составил  $6,9 \pm 1,5$ , у женщин —  $5,1 \pm 1,0$ . Тенденция к большему росту смертности от холангиокарциномы среди мужчин была также отмечена и в публикациях из США [9]. Небезынтересным фактом является различие в динамике заболеваемости и смертности от холангиокарциномы в зависимости от локализации опухоли в протоках. Установлено, что смертность от рака, локализующегося в проксимальных желчных протоках, повсеместно возрастает, а при поражении дистальных отделов — имеет тенденцию к снижению, особенно среди женщин.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о всеобщем увеличении смертности от злокачественных новообразований проксимальных желчных протоков в последние десятилетия. Негативная динамика отмечается как в индустриальных регионах, так и в развивающихся странах. Рост смертности от холангиокарциномы отмечен у людей обоего пола, с тенденцией к большему росту среди мужчин.

**Факторы прогноза.** Первичный склерозирующий холангит — хроническое холестатическое заболевание печени, нередко осложняющее хронические воспалительные заболевания кишечника. Медиана выживаемости у пациентов с первичным склерозирующим холангитом с момента постановки диагноза составляет 12–16 лет, однако она значительно ниже у симптоматичных больных. Кроме печеночной недостаточности, причиной смерти этих пациентов является холангиокарцинома, риск развития которой достигает, по данным различных авторов, от 10–15 до 30% [10–12]. Факторы, обуславливающие исход первичного склерозирующего холангита в холангиокарциному, не определены. Не выявлено статистически достоверной разницы частоты трансформации первичного склерозирующего холангита в холангиокарциному в зависимости от демографического положения, отношения к курению, жалоб или симптомов, тяжести заболевания, воспалительных заболеваний толстой кишки, частоты оперативных вмешательств на желчных протоках и эндоскопических манипуляций. Только злоупотребление алкоголем показало достоверно худший прогноз в исходе трансформации первичного склерозирующего холангита в аденокарциному [12, 13].

Воспалительная реакция в желчных протоках при паразитарных заболеваниях и глистной инвазии (амебиаз, шистосомоз, описторхоз и др.)

снижает резистентность слизистой оболочки к канцерогенному влиянию компонентов желчи, что доказано в эксперименте. В Юго-Восточной Азии высокий риск развития холангиокарциномы (от 25 до 50%) связан с *Opisthorchis viverrini* (в Таиланде, Лаосе и Малайзии) и *Clonorchis sinensis* (в Японии, Корее и Вьетнаме) [12, 14–16].

Неспецифический язвенный колит увеличивает риск заболевания раком желчных протоков на 10% [12]. Такая же закономерность отмечена при других тотальных патологических состояниях толстой кишки. Возможно, это объясняется массивным выбросом канцерогенных веществ или их неканцерогенных предшественников из патологически измененной кишки по воротной вене в печень.

Аномальное соединение желчных протоков и протоков поджелудочной железы — редкое состояние, иногда ассоциирующееся с холедохальной кистой и выявляющееся преимущественно у лиц монголоидной расы, — ассоциируется с явным увеличением риска рака желчных протоков [17].

Другими редкими состояниями, ассоциирующимися с развитием холангиокарциномы, являются протоковая аденома, мультицентрический билиарный папилломатоз, холедохеальные кисты, болезнь Кароли (кистозная дилатация внутрипеченочных желчных протоков) и экспозиция контрастным диоксидом тория (Торотраст) [12, 18].

**Морфология.** Термин “холангиокарцинома” первоначально был предназначен для определения только первичного рака внутрипеченочных желчных протоков и не использовался для обозначения опухолей внепеченочных желчных протоков [19]. Позднее термин стали использовать для обозначения опухолей внутрипеченочных протоков, конfluence и дистальных отделов внепеченочных желчных протоков.

Макроскопически рак желчных протоков подразделяется на узловую, инфильтративную и папиллярную формы. Инфильтративная форма рака характеризуется поздним развитием блока желчных протоков и сравнительно ранним метастазированием, что снижает возможность выполнения радикальных операций. Более прогностически благоприятной формой считается папиллярный рак.

Источниками развития холангиокарциномы являются поверхностный эпителий слизистых желез желчных протоков, а также аденомы, развивающиеся из эпителия протоков (1–2%). Рак желчных протоков в подавляющем большинстве наблюдений бывает представлен аденокарциномой различной степени дифференцировки с хорошо или умеренно развитой стромой. Холангиокарциномы характеризуются стелющимся ростом и преимущественным распространением по стен-

ке желчных протоков, что приводит к достаточно ранней их обструкции. В протоках опухоль чаще располагается в области их ветвления. Развивающаяся стойкая гипертензия в системе желчных протоков в конечном итоге обуславливает развитие вторичного билиарного цирроза. Другой морфологической особенностью холангиокарциномы является слабо развитая капиллярная сеть опухоли и преобладание в ней стромальных элементов. Аденокарцинома желчных протоков растет медленнее, чем аденокарцинома поджелудочной железы, но даже незначительная инвазия обычно отсекает пути к радикальной операции. Прорастание опухоли в окружающие органы и ткани отмечено у 57% больных [4, 20].

Метастазирование опухоли — преимущественно лимфогенное. Регионарным лимфатическим коллектором являются лимфатические узлы, расположенные около пузырного и общего желчного протока, ворот печени, головки поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, воротной, чревной и верхней брыжеечной артерий [1–3]. Органом-мишенью при метастазировании рака ВЖП чаще всего является печень. Реже наблюдается гематогенный и интрадуктальный характер метастазирования [2].

**Молекулярная биология.** Превращение нормальной клетки желчного эпителия в опухолевую обусловлено определенным количеством геномных мутаций, подобно последовательности мутаций для других типов гастроинтестинального рака, хотя представления о раке желчных протоков менее полные, чем о большинстве других опухолей. Самые разнообразные мутации онкогенов, так же как и генов-супрессоров опухоли, могут быть у больного холангиокарциномой. Они включают мутации онкогенов *K-ras*, *c-myc*, *c-neu*, *c-erb-b2* и *c-met* и опухолевых супрессорных генов *p53* и *bcl-2* [21, 22]. Эти мутации могут привести к пуску фенотипических изменений. Например, эпителиальные клетки желчных протоков в результате экспрессии превращают MUC-1 аромусин в MUC-3. Злокачественная трансформация может извратить этот процесс, и, как было упомянуто выше, большинство холангиокарцином выявляют с антителами к MUC-1. Также ядерный углеводный муцин Tn- и sialyl-Tn-антигены были выражены у большинства внутрипеченочных карцином желчных протоков. Однако, как и при других типах опухоли, мутации и фенотипические изменения характерны и при незлокачественных состояниях, что препятствует их рутинному использованию в клинической практике. Хотя большинство размышлений касательно факторов, индуцирующих различные мутации, такие как хроническая инфекция, этническая принадлежность, диета и экспозиция канцерогенами, остаются не исследованными применительно к раку желчных протоков.

**Диагностика и лечение.** Ведущим и, как правило, первым клиническим симптомом при раке проксимальных желчных протоков является желтуха, которая носит чаще всего безболевого характер и быстро достигает значительной интенсивности. Желтуха носит механический характер и развивается, как правило, на поздних стадиях развития холангиокарциномы вследствие инфильтрации и сдавления магистрального желчного протока опухолью. Зачастую механическая желтуха является единственным клиническим проявлением заболевания. Это значительно осложняет раннюю диагностику и возможность радикального лечения. С увеличением длительности желтухи и нарастанием интенсивности ее прогрессивно претерпевают качественные изменения все основные системы организма. Развивается холемия, ахолия, расстройство функций печени и почек, свертывающей системы крови, нервной системы. Механическая желтуха является непосредственной угрозой для жизни больного и требует неотложного лечения.

В правильной постановке диагноза опухоли Клацкина наибольшее значение имеют УЗИ, КТ, МР-холангиография, ЭРХПГ. Лежащая в основе эндобилиарных методов чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) не только обеспечивает доступ к протокам печени, позволяя выполнять различные диагностические и лечебные манипуляции в зоне опухолевого поражения, но и самим фактом своего выполнения уже означает начало лечения этих тяжелых больных. ЧЧХС фактически представляет собой наружное дренирование желчных протоков — простой и эффективный способ их декомпрессии, обеспечивает в дальнейшем успех уточняющей диагностики и, в зависимости от ее результатов, последующего лечения [23].

Лечение больных раком ВЖП — одна из наименее разработанных проблем современной онкологии. При локализации опухоли в ОЖП и большом сосочке двенадцатиперстной кишки выполняют гастропанкреатодуоденальную резекцию (ГПДР), при поражении проксимальных протоков — резекцию ОЖП и ОПП с гепатикоэюностомией на выключенной по Ру петле тощей кишки. Радикальные операции по поводу рака органов гепатопанкреатодуоденальной зоны сложны, весьма травматичны и продолжительны, поэтому показания к ним ограничены [24]. Послеоперационная летальность достигает 15–40%, а средняя продолжительность жизни — 15–18 мес (табл. 1). По данным литературы, радикальные операции при раке ВЖП оказались возможны у 3–15% больных. В остальных наблюдениях ограничивались диагностическим вмешательством или билиодигестивным анастомозом. Эффективность лечения этих опухолей невысока [24, 25].

**Таблица 1.** Средняя продолжительность жизни больных раком органов гепатопанкреатодуоденальной зоны после специального или симптоматического лечения (данные литературы)

Способ лечения	Средняя продолжительность жизни, мес
Радикальная операция	32
Дистанционная лучевая терапия	11,1
Химиолучевая терапия	9,2
Обходной анастомоз	6,3
Химиотерапия	5,2
Симптоматическое лечение	4,6
Диагностическая лапаротомия	3,4

В связи с изложенным обоснованным является поиск новых путей и методов лечения больных опухолями ВЖП.

### ● Материал и методы

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН разработан и внедрен в клиническую практику метод внутривидеоскопической лучевой терапии местнораспространенного рака ВЖП. Он представляет собой многоэтапную процедуру. На первом этапе выполняют чрескожное чреспеченочное рентгеноэндобилиарное дренирование для срочной декомпрессии билиарной системы. Метод является одновременно важнейшей диагностической процедурой и обеспечивает удобный доступ к опухоли для подведения источника облучения. Вмешательство выполняли стандартным способом. Вторым этапом проводят топометрическую подготовку и дозиметрическое планирование облучения опухоли желчных протоков. Далее выполняют внутривидеоскопическую лучевую терапию. Следующим этапом восстанавливают естественный пассаж желчи (реконструкцию желчных протоков). Это обеспечивает восстановление физиологических процессов пищеварения и удовлетворительное качество жизни больных. В дальнейшем проводят динамическое наблюдение.

Предлучевое исследование преследует несколько целей: определение локализации центра и границ облучаемого объема, используя данные холангиографии, КТ, холангиоскопии, внутрипротокового УЗИ. Информация об общем объеме имплантата и его позиции, полученная в результате топометрического исследования, является обязательной частью предлучевой подготовки для всех видов контактного облучения.

Для проведения пространственной реконструкции имплантата в ранее установленный в протоке катетер  $^{125}\text{I}$  помещается гибкий интрастат с запаянным дистальным сегментом. На проксимальный сегмент интрастата ставится ограничительная метка. В интрастат вводится имитатор источника — специальный металли-

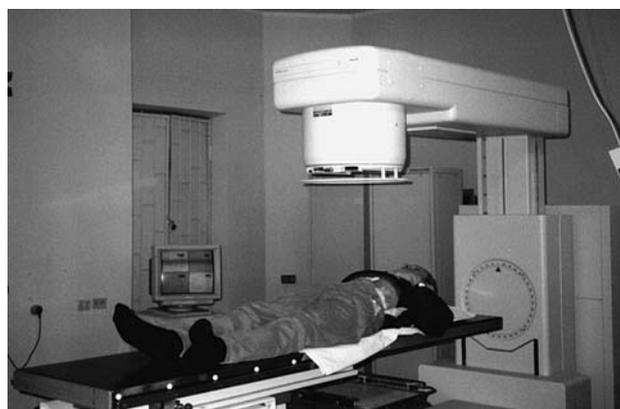


Рис. 1. Рентгеновский симулятор.



Рис. 2. Рентгенограмма. Чреспеченочный катетер с имитатором источника в двух ортогональных проекциях. а — прямая проекция; б — проекция под углом  $45^\circ$ .

ческий проводник с рентгеноконтрастными метками, соответствующими активным позициям источника ( $^{192}\text{Ir}$ ). На рентгеновском симуляторе (рис. 1) получают рентгеновские изображения в двух ортогональных проекциях (рис. 2). В результате топометрического исследования определяют позиции начала и конца активной линии, необходимые поперечные размеры облучаемого объема и расстояние до критических органов.

Дозиметрическое планирование внутривидеоскопического облучения осуществляют каждому больному с учетом всех особенностей имплантата и его положения относительно нормальных тканей и критических органов, полученных при топометрическом исследовании. Система дозирования для внутривидеоскопического облучения отличается от традиционно используемых систем (парижской и манчестерской) как по размещению точек дозирования, так и по способам оценки качества дозного поля. Точки планируемой дозы размещаются относительно центра активной линии, а качество дозного поля контролируется по значению относительной величины объема, получающего дозу не ниже двойной рефе-

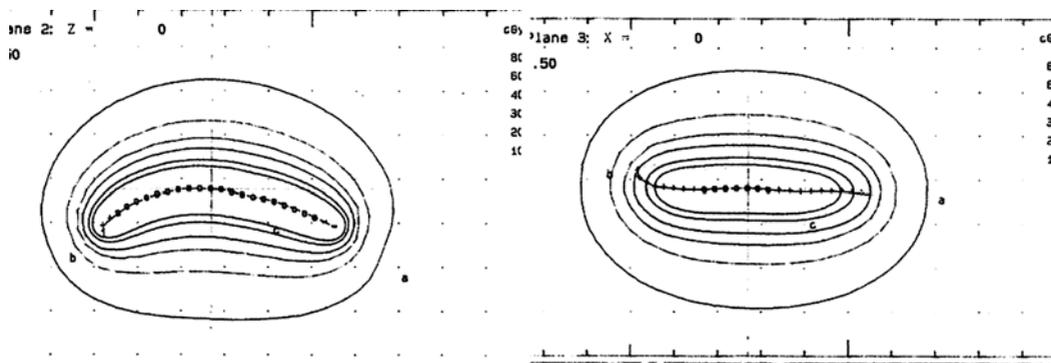


Рис. 3. Диаграмма. Дозные поля для внутриспросветного облучения опухоли желчных протоков простого контура.

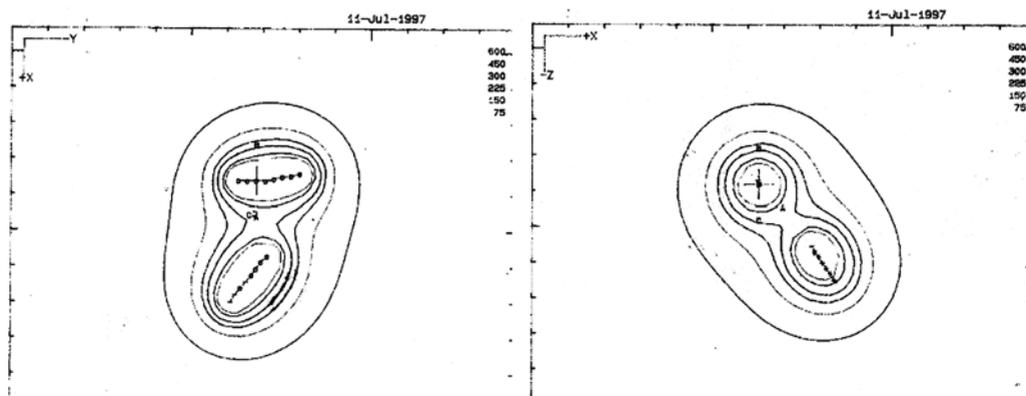


Рис. 4. Диаграмма. Дозные поля для внутриспросветного облучения опухоли желчных протоков сложного контура.

ренской (объем “сверхдозы”). Выбор именно этого параметра как критерия качества дозного поля обусловлен необходимостью контролировать объем тканей, непосредственно прилегающих к катетеру с источником излучения и получающих дозу значительно выше референсной.

Дозные поля, создаваемые для внутриспросветного облучения, формируются с применением оптимизации для конформного охвата мишени сложной формы. Точки планируемой дозы размещаются относительно центра активной линии на расстоянии 10 мм (рис. 3). Дозные поля, создаваемые для внутриспросветного облучения объема сложного контура, формировали с помощью оптимизации по дозным точкам (рис. 4). Дозиметрическое планирование выполняли на персональном компьютере с программным комплексом NPS (Nucletron Planning System), позволяющим проводить планирование контактного облучения, на аппаратах “Selectron”, “microSelectron LDR” и “microSelectron HDR” (рис. 5).

Для внутриспросветной лучевой терапии используется 18-канальный аппарат высокой мощности дозы “microSelectron-HDR” (Nucletron). Дистанционное управление аппаратом осуществляется с пульта. Программирование облучения осуществляли двумя способами: ручным набором программы (катетер, активная позиция, время нахождения источника в каждой активной позиции) или загрузкой информации

с программной карты, переносящей результаты планирования с планирующей системы компьютера в управляющий процессор. Аппарат имеет один источник  $^{192}\text{Ir}$ , который можно перемещать по гибким или жестким интрастатам с шагом в 2,5 или 5 мм. Максимальное число активных позиций в катетере – 48. Номинальная активность источника – 10 Ки. Непосредственно перед сеансом облучения в установленный в протоке катетер вводили интрастат до ограничительной метки. Наружный конец интрастата через специальный металлический переходник подключали к аппарату (рис. 6). С дистанционного пульта управления при помощи программной карты либо вручную производится загрузка информации, полученной в результате дозиметрического планирования. Необходимыми параметрами программы внутриспросветного облучения являются: номер активного канала аппарата, шаг источника 2,5 или 5 мм, индекс первой позиции источника, длина активной линии (зависит от протяженности опухолевого поражения протока), количество активных позиций (определяется длиной активной линии и шагом источника), время нахождения источника в каждой активной позиции (определяется необходимой разовой очаговой дозой на заданном расстоянии от позиции активной линии).

После установки всех необходимых параметров и предварительной проверки проходимости



Рис. 5. Система для планирования.

интрастата аппарат автоматически подает источник в заданную первую позицию, а затем в соответствии с установленным шагом и временем экспозиции перемещается по интрастату. Необходимая конфигурация дозного поля создается путем различного времени нахождения источника в каждой активной позиции, рассчитанного при дозиметрическом планировании. После окончания облучения источник автоматически убирается в контейнер аппарата. Интрастат извлекается из чреспеченочного катетера, наружный конец катетера перекрывается, восстанавливая тем самым систему внутреннего дренирования желчных протоков.

Внутрипросветную лучевую терапию проводят ежедневно по 4–5 Гр за фракцию до суммарной очаговой дозы 36–48 Гр (49–72 иГр). Внутрипросветная лучевая терапия рака конfluence желчных протоков (опухолей Клацкина) осуществляется с использованием двух чреспеченочных каналов, сформированных через правую и левую доли печени. Процедура облучения осуществляется одним из следующих способов. Первый способ включает два последовательных этапа. Сначала облучаются правый долевого и общий печеночный протоки, затем отдельно производится дозиметрическое планирование и облучение левого долевого протока с учетом “пересечения” его дозного поля с полем для облучения правого долевого протока. Второй способ подразумевает одномоментное облучение и включает дозиметрическое планирование и облучение одновременно обоих долевого протоков печени, используя для этой цели два интрастата и два канала аппарата “microSelectron HDR”. Источник последовательно, в соответствии с заданной программой, после окончания облучения правого долевого протока автоматически перемещается в левый долевого проток.

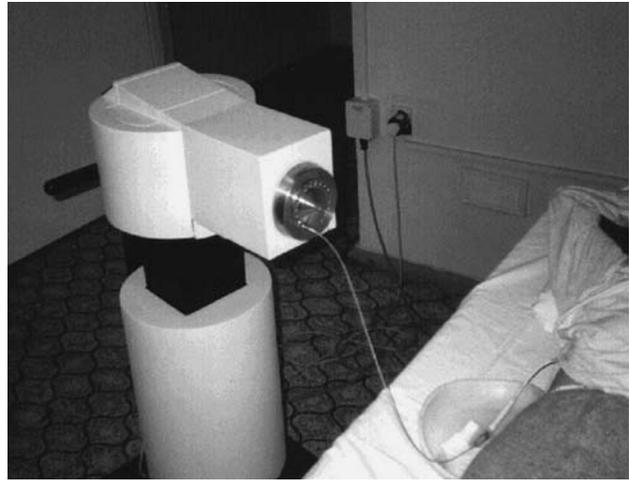


Рис. 6. Внутрипросветное облучение на аппарате “MicroSelectron HDR”.

При наличии большого опухолевого массива (метастатическое поражение ворот печени, метастазы в лимфоузлы ворот печени и печеночно-двенадцатиперстной связки) внутрипросветная лучевая терапия дополняется дистанционным облучением узким полем, фракционно, ежедневно по 2 Гр за фракцию до суммарной очаговой дозы 20–30 Гр, что представляет сочетанную лучевую терапию.

Реконструкция желчных протоков представляет отдельную самостоятельную область гепатологии и длительное время являлась эффективным методом лечения стриктур желчных протоков различного генеза. Среди причин, вызывающих возникновение подобных стриктур, следует отметить ятрогенные повреждения желчных протоков, первичный склерозирующий холангит и опухоли. Применение эндопротезирования в связи с первыми двумя причинами является весьма эффективным методом лечения, обеспечивающим адекватное внутреннее дренирование системы желчных протоков в течение длительного периода времени. При стриктуре опухолевого генеза только лишь установка эндопротеза может оказаться неэффективной, поскольку растущая опухоль быстро прорастает эндопротез и обтурирует его. С появлением внутрипросветной лучевой терапии установка эндопротезов при опухолевых обструкциях желчных протоков стала вновь актуальной, позволяя значительно улучшить качество жизни пациентов. Установку стентов в желчные протоки осуществляли стандартным способом.

Спустя месяц после процедуры внутрипросветной лучевой терапии всем больным выполняли контрольную биопсию из зоны облучения протоков с целью оценки лучевого патоморфоза опухоли. При отсутствии данных за продолженный рост опухоли и по желанию пациента выполняли эндопротезирование желчных протоков, наружный дренаж извлекали. В дальнейшем за все-

**Таблица 2.** Распределение больных раком ВЖП по локализации опухоли

Группа больных	Число наблюдений, абс. (%)				
	Конфлюенс	ОПП	ОЖП	Желчный пузырь	Метастаз в ворота печени
Основная	19 (35,8)	17 (32,1)	9 (17)	3 (5,7)	5 (9,4)
Контрольная	15 (27,3)	17 (30,9)	11 (20)	6 (10,9)	6 (10,9)
Всего	34 (31,5)	34 (31,5)	20 (18,5)	9 (8,3)	11 (10,2)

**Таблица 3.** Чрескожное чреспеченочное дренирование у больных раком ВЖП

Группа	Всего, абс.	Число наблюдений, абс. (%)		
		Дренирование протока правой доли	Дренирование протока левой доли	Дренирование обоих протоков
Основная	53	30 (56,6)	3 (5,6)	20 (37,7)
Контрольная	55	39 (70,9)	3 (5,5)	13 (23,6)

ми больными осуществляли наблюдение по стандартной схеме с использованием неинвазивных диагностических методов (УЗИ, КТ, МРТ).

### ● Результаты

С 1988 по 2010 г. проведен анализ лечения 53 больных (в том числе 27 женщин) раком ВЖП, осложненным механической желтухой. Применен разработанный метод лечения (группа анализа). Критериями отбора больных раком ВЖП для лечения разработанным способом считали местнораспространенный опухолевый процесс, не позволяющий выполнить радикальную операцию, отсутствие на момент обследования отдаленных метастазов. В группу контроля вошли больные местнораспространенным раком ВЖП, которым был выполнен тот или иной вариант симптоматического желчеотводящего вмешательства. Число их составило 55 (из них 22 женщины).

У всех больных в группе анализа и контроля диагноз рака ВЖП был морфологически верифицирован. У большинства из них в обеих группах опухоль была представлена аденокарциномой различной степени дифференцировки. Преобладающей формой в обеих группах была умеренно дифференцированная аденокарцинома. В одном наблюдении опухоль в области ворот печени была представлена метастазом аденокарциномы прямой кишки, в другом – метастазом рака молочной железы. В большинстве наблюдений опухоль в протоках локализовалась в ОПП и в области конfluence долевых протоков (табл. 2).

Данные статистически сопоставимы в обеих группах, хотя не отражают истинного состояния частоты поражения ВЖП, поскольку из исследования выбыли больные резектабельными опухолями ОЖП и фатерова соска.

На первом этапе всем больным в группе анализа было выполнено наружное ЧЧБД. Из них 30 пациентам чрескожный чреспеченочный катетер проведен через правый долевой проток,

3 пациентам – через левый, 20 больным выполнено раздельное наружное дренирование правого и левого долевых протоков печени (табл. 3).

Биопсию выполнили всем больным обеих групп с помощью эндоскопических биопсийных щипцов и щеточки для браш-биопсии через сформированный для наружно-внутреннего дренирования ВЖП чрескожный чреспеченочный канал. При необходимости для этой цели использовали холедохоскоп. При этом канал приходилось расширять до диаметра катетера 14F. У всех больных, таким образом, диагноз рака ВЖП был установлен морфологически.

После разрешения механической желтухи и восстановления функциональных показателей печени, обычно спустя 2–3 нед, создавались благоприятные технические и функциональные предпосылки для проведения следующего этапа – лечения первичного опухолевого очага.

Из 108 больных с первичной местнораспространенной нерезектабельной опухолью желчных протоков 55 (группа контроля) проведено только чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков (табл. 4). У 53 больных (группа анализа) проведено чрескожное чреспеченочное дренирование с последующим внутривисцеральным облучением. Лучевая терапия проводилась в двух основных режимах (табл. 5). При локализации опухоли в зоне конfluence долевых протоков внутривисцеральную лучевую терапию проводили с использованием двух активных линий. Одна из них располагалась по ходу ОПП и правого долевого протока, вторая – только по ходу левого долевого протока. После завершения лучевой терапии всем больным для профилактики постлучевой рубцовой стриктуры и рецидива желтухи проводили тот или иной вид протезирования (табл. 6).

Постоянный чрескожный чреспеченочный катетер обеспечивает возможность постоянного морфологического контроля облученной опухоли и легко заменяем при его обтурации. В то же время он ухудшает качество жизни пациентов после

**Таблица 4.** Распределение больных по виду лечения и локализации опухоли

Метод лечения	Число наблюдений, абс. (%)					
	Всего	Конфлюенс	ОПП	ОЖП	Желчный пузырь	Метастаз в ворота печени
ЧЧБД	55	15 (27,3)	17 (30,9)	11 (20)	6 (10,9)	6 (10,9)
ЧЧБД + ВЛТ	53	19 (35,8)	17 (32,1)	9 (17)	3 (5,7)	5 (9,4)

*Примечание:* ЧЧБД – чрескожное чреспеченочное билиарное дренирование; ВЛТ – внутриспросветная лучевая терапия.

**Таблица 5.** Режим дозирования внутривидеотерапии

Число больных, абс.	Разовая очаговая доза, Гр	Число фракций	Интервал между фракциями, ч	Суммарная очаговая доза, Гр	Суммарная очаговая доза по изодозе, иГр
16	4	7–8	24	28–32	42–48
37	4	10–13	24	40–52	60–78

**Таблица 6.** Способ профилактики постлучевой стриктуры желчных протоков

Вид протезирования	Число наблюдений, абс. (%)	
	Основная группа	Контрольная группа
Постоянный чрескожный чреспеченочный катетер	36 (67,9)	49 (89,1)
Нитиноловые эндопротезы (Патрош и соавт.)	4 (7,5)	4 (7,3)
Эндопротезы Wallstent (Shneider, Швейцария)	12 (22,6)	1 (1,8)
Магнитный анастомоз	1 (1,9)	1 (1,8)

лечения. Эндопротезы позволяют полностью реабилитировать больного как в физическом, так и в социальном плане, однако при их obturation восстановление пассажа желчи сопряжено с определенными техническими трудностями.

В группе анализа 36 больным оставлен постоянный чреспеченочный катетер, 12 больным установлен сетчатый саморасправляющийся эндопротез Wallstent с удалением чреспеченочного катетера, 4 – саморасправляющийся нитиноловый эндопротез отечественного производства, 1 – сформирован магнитный компрессионный анастомоз. В группе контроля преобладали постоянные чреспеченочные катетеры. Объясняется это отсутствием эндопротезов на этапе освоения метода и высоким риском obturation опухоли.

Выживаемость в анализируемой группе составила 100, 91,4, 72,8, 47,2, 36,3% за 3, 6, 9,

12 и 24 мес соответственно (табл. 7). Выживаемость в группе больных, получавших только паллиативное желчеотведение, составила соответственно 94,5, 56,4, 47,3, 7,3 и 0%.

Проведен также анализ результатов лечения больных, получавших только внутривидеотерапию лучевую терапию в комбинации с ЧЧБД в зависимости от суммарной очаговой дозы облучения (табл. 8). Полученные данные показывают, что оптимальной дозой облучения является 60–70 иГр. Это не противоречит данным ряда зарубежных ученых (М.Е. Alden, М. Mohiuddin, 1994; табл. 3).

### Заключение

Таким образом, отдаленные результаты исследования подтверждают эффективность внутриспросветной лучевой терапии в лечении боль-

**Таблица 7.** Общая выживаемость больных раком ВЖП в зависимости от вида проведенного лечения

Вид лечения	Число выживших больных, абс. (%)				
	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	24 мес
ЧЧБД	52 (95)	31 (56)	26 (47)	4 (7)	–
ЧЧБД + ВЛТ	53 (100)	48 (91)	39 (73)	25 (47)	14 (36)

**Таблица 8.** Общая выживаемость больных раком ВЖП, подвергнутых ЧЧБД и ВЛТ, в зависимости от дозы облучения

Доза облучения, иГр	Всего наблюдений, абс.	Число выживших больных, абс. (%)		
		6 мес	12 мес	24 мес
42	16	12 (75)	3 (18,8)	2 (12,5)
60–72	37	36 (97,3)	22 (59,5)	12 (32,4)

ных местнораспространенным раком ВЖП. В стадии изучения находятся комбинированные методы лечения холангиокарциномы с использованием условно радикальных операций и внутрипросветного облучения желчных протоков. Предварительные результаты являются весьма обнадеживающими. Возможно, результаты проводимых исследований позволят пересмотреть устоявшееся пессимистическое мнение клиницистов о безнадежности этого контингента больных.

### ● Список литературы

1. *Bismuth H., Malt R.A.* Current Concepts in cancer. Carcinoma of the Biliary tract. N. Engl. J. Med. 1979; 301 (13): 704–706.
2. *Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов Д.С.* Патолого-анатомическая диагностика опухолей человека. Т. 2. М.: Медицина, 1993. 688 с.
3. *Подымова С.Д.* Болезни печени. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1993. 544 с.
4. *Блохин Н.Н., Итин А.Б., Клименков А.А.* Рак поджелудочной железы и внепеченочных желчных путей. М.: Медицина, 1982. 272 с.
5. *Sato T., Saiton J., Koyama K., Watanabe K.* Preoperative determination of operability in carcinomas of the pancreas and periampullary region. Ann. Surg. 1968; 168 (5): 876–886.
6. *Hsing A.W., Gao Y.T., Devesa S.S., Jin F., Fraumeni J.F. Jr.* Rising incidence of biliary tract cancers in Shanghai, China. Int. J. Cancer. 1998; 75 (3): 368–370.
7. *Landis S.H., Murray T., Bolden S., Wingo P.A.* Cancer statistics, 1998. CA Cancer J. Clin. 1998; 48 (1): 6–29.
8. *Taylor-Robinson S.D., Toledano M.B., Arora S., Keegan T.J., Hargreaves S., Beck A., Khan S.A., Elliott P., Thomas H.C.* Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968–1998. Gut. 2001; 48 (6): 816–820.
9. *Patel T.* Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. BMC Cancer. 2002; 2: 10.
10. *Olsson R., Boberg K.M., de Muckadell O.S., Lindgren S., Hultcrantz R., Folvik G., Bell H., Gangsoy-Kristiansen M., Matre J., Rydning A., Wikman O., Danielsson A., Sandberg-Gertzen H., Ung K.A., Eriksson A., Loof L., Prytz H., Marschall H.U., Broome U.* High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A 5-year multicenter, randomized, controlled study. Gastroenterology. 2005; 129 (5): 1464–1472.
11. *Kornfeld D., Ekbohm A., Ihre T.* Survival and risk of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a population-based study. Scand. J. Gastroenterol. 1997; 32 (10): 1042–1045.
12. *Senthil Kumar M.P., Marudanayagam R.* Klatskin-like lesions. HPB Surg. 2012; 2012: 107519.
13. *Chalasanani N., Baluyut A., Ismail A., Zaman A., Sood G., Ghalib R., McCashland T.M., Reddy K.R., Zervos X., Anbari M.A., Hoen H.* Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. Hepatology. 2000; 31 (1): 7–11.
14. *Shin H.R., Lee C.U., Park H.J., Seol S.Y., Chung J.M., Choi H.C., Ahn Y.O., Shigemastu T.* Hepatitis B and C virus, Clonorchis sinensis for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. Int. J. Epidemiol. 1996; 25 (5): 933–940.
15. *Watanapa P.* Cholangiocarcinoma in patients with opisthorchiasis. Br. J. Surg. 1996; 83 (8): 1062–1064.
16. *Cai W.K., Sima H., Chen B.D., Yang G.S.* Risk factors for hilar cholangiocarcinoma: a case-control study in China. Wld J. Gastroenterol. 2011; 17 (2): 249–253.
17. *Sandoh N., Shirai Y., Hatakeyama K.* Incidence of anomalous union of the pancreaticobiliary ductal system in biliary cancer. Hepatogastroenterology. 1997; 44 (18): 1580–1583.
18. *Callea F., Sergi C., Fabbretti G., Brisigotti M., Cozzutto C., Medicina D.* Precancerous lesions of the biliary tree. J. Surg. Oncol. Suppl. 1993; 3: 131–133.
19. *Albores-Saavedra J., Henson D.E., Sobin L.H.* Histological typing of tumours of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1991. 75 p.
20. *Esposito I., Schirmacher P.* Pathological aspects of cholangiocarcinoma. HPB (Oxford). 2008; 10 (2): 83–86.
21. *Sato T., Saiton J., Koyama K., Watanabe K.* Preoperative determination of operability in carcinomas of the pancreas and periampullary region. Ann. Surg. 1968; 168 (5): 876–886.
22. *Terada T., Nakanuma Y., Sirica A.E.* Immunohistochemical demonstration of MET overexpression in human intrahepatic cholangiocarcinoma and in hepatolithiasis. Hum. Pathol. 1998; 29 (2): 175–180.
23. *Kennedy T.J., Yopp A., Qin Y., Zhao B., Guo P., Liu F., Schwartz L.H., Allen P., D'Angelica M., Fong Y., DeMatteo R.P., Blumgart L.H., Jarnagin W.R.* Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. HPB (Oxford). 2009; 11 (5): 445–451.
24. *Aljiffry M., Walsh M.J., Molinari M.* Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990–2009. Wld J. Gastroenterol. 2009; 15 (34): 4240–4262.
25. *Isayama H., Tsujino T., Nakai Y., Sasaki T., Nakagawa K., Yamashita H., Aoki T., Koike K.* Clinical benefit of radiation therapy and metallic stenting for unresectable hilar cholangiocarcinoma. Wld J. Gastroenterol. 2012; 18 (19): 2364–2370.

### ● References

1. *Bismuth H., Malt R.A.* Current Concepts in cancer. Carcinoma of the Biliary tract. N. Engl. J. Med. 1979; 301 (13): 704–706.
2. *Kraevskij N.A., Smol'jannikov A.V., Sarkisov D.S.* Pathologic diagnosis of human tumors. Vol. 2. М.: Meditsina, 1993. 688 p. (in Russian)
3. *Podymova S.D.* Diseases of the liver. A guide for physicians. Moskva: Meditsina, 1993. 544 p. (in Russian)
4. *Blokhin N.N., Itin A.B., Klimentov A.A.* Pancreas and extrahepatic biliary duct cancer. Moskva: Meditsina, 1982. 272 p. (in Russian)
5. *Sato T., Saiton J., Koyama K., Watanabe K.* Preoperative determination of operability in carcinomas of the pancreas and periampullary region. Ann. Surg. 1968; 168 (5): 876–886.
6. *Hsing A.W., Gao Y.T., Devesa S.S., Jin F., Fraumeni J.F. Jr.* Rising incidence of biliary tract cancers in Shanghai, China. Int. J. Cancer. 1998; 75 (3): 368–370.
7. *Landis S.H., Murray T., Bolden S., Wingo P.A.* Cancer statistics, 1998. CA Cancer J. Clin. 1998; 48 (1): 6–29.
8. *Taylor-Robinson S.D., Toledano M.B., Arora S., Keegan T.J., Hargreaves S., Beck A., Khan S.A., Elliott P., Thomas H.C.* Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968–1998. Gut. 2001; 48 (6): 816–820.
9. *Patel T.* Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. BMC Cancer. 2002; 2: 10.
10. *Olsson R., Boberg K.M., de Muckadell O.S., Lindgren S., Hultcrantz R., Folvik G., Bell H., Gangsoy-Kristiansen M., Matre J., Rydning A., Wikman O., Danielsson A., Sandberg-Gertzen H.,*

- Ung K.A., Eriksson A., Loof L., Prytz H., Marschall H.U., Broome U. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology*. 2005; 129 (5): 1464–1472.
11. Kornfeld D., Ekblom A., Ihre T. Survival and risk of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a population-based study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997; 32 (10): 1042–1045.
  12. Senthil Kumar M.P., Marudanayagam R. Klatskin-like lesions. *HPB Surg.* 2012; 2012: 107519.
  13. Chalasani N., Baluyut A., Ismail A., Zaman A., Sood G., Ghalib R., McCashland T.M., Reddy K.R., Zervos X., Anbari M.A., Hoen H. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology*. 2000; 31 (1): 7–11.
  14. Shin H.R., Lee C.U., Park H.J., Seol S.Y., Chung J.M., Choi H.C., Ahn Y.O., Shigemastu T. Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *Int. J. Epidemiol.* 1996; 25 (5): 933–940.
  15. Watanapa P. Cholangiocarcinoma in patients with opisthorchiasis. *Br. J. Surg.* 1996; 83 (8): 1062–1064.
  16. Cai W.K., Sima H., Chen B.D., Yang G.S. Risk factors for hilar cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *Wld J. Gastroenterol.* 2011; 17 (2): 249–253.
  17. Sandoh N., Shirai Y., Hatakeyama K. Incidence of anomalous union of the pancreaticobiliary ductal system in biliary cancer. *Hepatogastroenterology*. 1997; 44 (18): 1580–1583.
  18. Callea F., Sergi C., Fabbretti G., Brisigotti M., Cozzutto C., Medicina D. Precancerous lesions of the biliary tree. *J. Surg. Oncol. Suppl.* 1993; 3: 131–133.
  19. Albores-Saavedra J., Henson D.E., Sobin L.H. *Histological typing of tumours of the gallbladder and extrahepatic bile ducts*. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1991. 75 p.
  20. Esposito I., Schirmacher P. *Pathological aspects of cholangiocarcinoma*. HPB (Oxford). 2008; 10 (2): 83–86.
  21. Sato T., Saiton J., Koyama K., Watanabe K. Preoperative determination of operability in carcinomas of the pancreas and periampullary region. *Ann. Surg.* 1968; 168 (5): 876–886.
  22. Terada T., Nakanuma Y., Sirica A.E. Immunohistochemical demonstration of MET overexpression in human intrahepatic cholangiocarcinoma and in hepatolithiasis. *Hum. Pathol.* 1998; 29 (2): 175–180.
  23. Kennedy T.J., Yopp A., Qin Y., Zhao B., Guo P., Liu F., Schwartz L.H., Allen P., D'Angelica M., Fong Y., DeMatteo R.P., Blumgart L.H., Jarnagin W.R. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2009; 11 (5): 445–451.
  24. Aljiffry M., Walsh M.J., Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990–2009. *Wld J. Gastroenterol.* 2009; 15 (34): 4240–4262.
  25. Isayama H., Tsujino T., Nakai Y., Sasaki T., Nakagawa K., Yamashita H., Aoki T., Koike K. Clinical benefit of radiation therapy and metallic stenting for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Wld J. Gastroenterol.* 2012; 18 (19): 2364–2370.