

Внутрипротоковая лучевая терапия неоперабельных больных холангиоцеллюлярным раком: технические аспекты и отдаленные результаты

Макаров Е.С., Нечушкин М.И., Долгушин Б.И.,
Кукушкин А.В., Молодикова Н.Р., Козлов О.В.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН; 115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

Цель. Оценить эффективность внутрипросветной лучевой терапии (ВЛТ) у больных местнораспространенным холангиоцеллюлярным раком.

Материал и методы. 73 пациентам с морфологически установленным диагнозом холангиокарциномы желчных протоков, осложненной механической желтухой, проведено комбинированное лечение: чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков, ВЛТ с последующей реконструкцией билиарной системы. Внутрипросветную лучевую терапию проводили с использованием аппарата «Микроселектрон HDR» на расстоянии 10 мм от центра источника. Суммарная очаговая доза (СОД) составила 60 иГр. Последующую реконструкцию желчных протоков осуществляли стентированием, установкой постоянного чреспеченочного дренажа, формированием холангиогастростомы.

Результаты. Метод комбинированного лечения при местнораспространенном нерезектабельном раке внепеченочных желчных протоков применен 73 пациентам. Проведена ВЛТ в СОД 60 иГр. В 4 наблюдениях ВЛТ дополнена дистанционной гамма-терапией (СОД 30–35 Гр). В 56 наблюдениях оставлен постоянный чреспеченочный катетер, 16 больным установлены эндопротезы wallstent. В одном наблюдении выполнена пункционная холангиогастростомия. В группу контроля включили 55 больных, которым выполнено только паллиативное дренирование желчных протоков. Выживаемость в группе анализа за 3, 6, 9, 12 и 24 мес составила 100, 91,4, 72,8, 47,2 и 36,3% 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 местнораспространенными формами холангиокарциномы.

Ключевые слова: внутрипросветная лучевая терапия, опухоль Клацкина, холангиокарцинома, чрескожная чреспеченочная холангиостомия.

Intraductal Radiotherapy in Patients with Inoperable Cholangiocarcinoma. Technical Aspects and Long-Term Outcomes

Makarov E.S., Nechushkin M.I., Dolgushin B.I.,
Kukushkin A.V., Molodikova N.R., Kozlov O.V.

Russian Cancer Research Blokhin's Center of RAMSci; 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

Aim. To estimate capabilities of intraluminal radiotherapy (ILT) in patients with locally advanced cholangiocarcinoma.

Materials and Methods. 101 patients with morphologically verified bile ducts cholangiocarcinoma, complicated with obstructive jaundice, underwent a combined treatment comprising of percutaneous transhepatic bile duct drainage and ILT, followed by reconstruction of the biliary system. ILT was performed using a Microselectron HDR at 10 mm from the source center. Total radiation equivalent dose was 60 Gy. The subsequent bile duct reconstruction was carried out through either bileduct stenting or placement of permanent bile duct drainage or cholangiogastrostomy.

Results. Combined treatment was performed in 101 patients with locally advanced unresectable extrahepatic bile ducts cancer. The patients subsequently underwent ILT with total radiation dose of 60 Gy. Permanent transhepatic catheters were placed in 84 cases, wallstent endoprotheses in 16 patients. 1 patient underwent puncture cholangiogastrostomy. The control group ($n = 55$) included patients who underwent only a palliative drainage of the biliary system. Survival rates in the analytic group were 100, 91.4, 72.8, 47.2, 36.3 at 3, 6, 9, 12 and 24 months respectively. Survival rates in the control group were 94.5, 56.4, 47.3, 7.3, 0% respectively.

Conclusion. The developed combined treatment of extrahepatic bile ducts cancer provided for a significant increase in survival rates in patients with locally advanced forms of cholangiocarcinoma.

Key words: intraluminal radiotherapy, Klatskin tumor, cholangiocarcinoma, percutaneous transhepatic cholangiostomy.

● Введение

Проблема лечения при раке желчных протоков представляет большой интерес. Холангиокарцинома развивается из эпителия желчных протоков и может локализоваться во всех структурных элементах билиарного тракта, поражая как внутрипеченочные, так и внепеченочные желчные протоки (ВЖП). Тем не менее наиболее частой локализацией этих опухолей являются конfluence (опухоль Клацкина), долевыи и общий печеночный протоки. Все эти структуры условно выделяют в группу ВЖП.

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

Гепатопанкреатодуоденальная зона (ГПДЗ) 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. Слаборазвитая сосудистая сеть опухоли не позволяет накопить химиопрепарат в концентрации, необходимой для получения цитостатического эффекта, даже при введении его в регионарную артерию. Дистанционная лучевая терапия рака ВЖП в силу непосредственного анатомического соседства опухоли с анатомическими структурами (двенадцати-

перстной 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 при раке ВЖП диктуют необходимость детального изучения клинической картины заболевания, совершенствования методов диагностики и разработки новых методов лечения.

Эпидемиология. Среди всех злокачественных опухолей человека доля холангиоцеллюлярного рака 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 ГПДЗ рак ВЖП занимает 2-е место после опухолей поджелудочной железы и составляет 15% [2, 4].

Наибольшая частота рака ВЖП отмечается в Японии, Малайзии, Таиланде, странах Средней Азии, где частота его достигает 87 на 100 000 (риск заболевания в 5 раз больше, чем в основной популяции). Связывали это с высокой эндемичной заболеваемостью гепатобилиарными сосальщиками (*Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis*), являющимися известными факторами риска развития холангиокарциномы [5]. Средневозрастная смертность от внутрипеченочной холангиокарциномы на 100 000 населения в Англии и Уэльсе за период с 1979 по 1996 г. возросла почти в 2 раза [6].

В России рак проксимальных желчных протоков особенно распространен на Дальнем Востоке, где доля его достигает 20% в общей структуре опухолевых заболеваний [4]. В большинстве публикаций отмечено некоторое постоянное преобладание мужчин. Тенденция к большему росту смертности от холангиокарциномы среди

Макаров Евгений Сергеевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения радиохирургии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” РАМН. **Нечушкин Михаил Иванович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением радиохирургии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” РАМН. **Долгушин Борис Иванович** – доктор мед. наук, член-корр. РАМН, заведующий отделом лучевой диагностики и интервенционной радиологии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” РАМН. **Кукушкин Андрей Всеволодович** – канд. мед. наук, врач-рентгенолог лаборатории интервенционной радиологии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” РАМН. **Молодикова Наталья Робертовна** – канд. мед. наук, врач-хирург отделения радиохирургии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” РАМН. **Козлов Олег Владимирович** – медицинский физик отделения радиохирургии ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” РАМН.

Для корреспонденции: Макаров Евгений Сергеевич – 115478, Москва, Каширское шоссе, 23, ФГБУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина” РАМН. Тел.: 8-903-148-79-04. E-mail: evgenimakarov@yandex.ru

Makarov Evgeny Sergeevich – Cand. of Med. Sci., Radiologist of Department Radiosurgery of Russian Cancer Research Blokhin’s Center. **Nechushkin Mikhail Ivanovich** – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of Department Radiosurgery of Russian Cancer Research Blokhin’s Center. **Dolgushin Boris Ivanovich** – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of Department of Radiation Investigation and Intervential Radiology of Russian Cancer Research Blokhin’s Center of RAMS. **Kukushkin Andrei Vsevolodovich** – Cand. of Med. Sci., Rengenologist of Laboratory Intervention Radiology of Russian Cancer Research Blokhin’s Center. **Molodikova Natalia Robertovna** – Cand. of Med. Sci., Surgeon of Department Radiosurgery of Russian Cancer Research Blokhin’s Center. **Kozlov Oleg Vladimirovich** – Medical Physician of Department Radiosurgery of Russian Cancer Research Blokhin’s Center.

For correspondence: Makarov Evgeny Sergeevich – 23, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russian Cancer Research Blokhin’s Center of RAMSci, Russian Federation. Phone: 8-903-148-79-04. E-mail: evgenimakarov@yandex.ru

мужчин была также отмечена и в публикациях из США [7].

Факторы прогноза. Первичный склерозирующий холангит — хроническое холестатическое заболевание печени, нередко осложняющее хронические воспалительные заболевания кишечника. Медиана выживаемости пациентов с первичным склерозирующим холангитом с момента постановки диагноза составляет 12–16 лет, однако она значительно ниже у больных с симптомами заболевания. Кроме печеночной недостаточности, причиной смерти этих пациентов является холангиокарцинома, риск развития которой достигает 10–30% [8–10].

Гепатобилиарные сосальщики *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* ассоциируются с развитием холангиокарциномы, преимущественно в Юго-Восточной Азии (пятикратное увеличение риска заболевания холангиокарциномой, ежегодно — 87 на 100 000 чел.). Это плоские черви, обитающие в желчных протоках и эпизодически проникающие в желчный пузырь и проток поджелудочной железы. Оба паразита увеличивают восприимчивость холангиоцитов к эндогенным и экзогенным канцерогенам, поддерживают хроническое воспаление и повышенную клеточную активность [5]. Другим фактором риска холангиокарциномы, более характерным для Азии, чем для Европы, является холангиолитиаз. Было доказано, что продолжительное раздражение и воспаление эпителия желчных протоков в связи с наличием конкрементов, желчного стаза и бактериальной инфекции предрасполагают к развитию малигнизации. Холангиокарцинома развивается у 10% больных с холангиолитиазом в анамнезе [11].

Неспецифический язвенный колит увеличивает риск заболевания раком желчных протоков на 10% [8]. 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.

Кисты желчных протоков являются доказанным фактором риска холангиокарциномы. Тип I (одиночные, внепеченочные) и тип IV (внепеченочные и внутрипеченочные) кисты желчных протоков имеют наибольшую значимость. Риск развития холангиокарциномы у этих пациентов варьирует от 6 до 30%. Средний возраст малигнизации обозначен 32 годами, но фактически он значимо моложе. Риск малигнизации снижается после полного удаления холедохеальных кист, однако эти пациенты все равно имеют повышенный риск развития холангиокарциномы по сравнению с основной популяцией [12].

Холелитиаз также является известным фактором риска развития как внутрипеченочной, так

и внепеченочной холангиокарциномы. В результате большого ретроспективного исследования было показано, что пациенты с камнями в желчном пузыре без проведения холецистэктомии демонстрировали двукратное увеличение заболеваемости холангиокарциномой [13].

Недавнее исследование в Китае подчеркнуло значимость метаболического синдрома как фактора риска развития рака желчных протоков. Холелитиаз, высокий уровень триглицеридов, диабет, аполипопротеин А и аполипопротеин В оказались достоверно связанными с внепеченочной холангиокарциномой [14, 15].

Морфология. Термин “холангиокарцинома” первоначально был предназначен для определения только первичных раков внутрипеченочных желчных протоков и не использовался для обозначения опухолей ВЖП [16]. Позднее, однако, термин стал использоваться для обозначения опухолей внутрипеченочных протоков, конfluence и дистальных ВЖП.

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 [17].

Классификация. Существует множество различных терминологий и классификаций для определения патологоанатомической и рентгенологической картины холангиокарциномы, и каждая из них характеризует определенный аспект опухоли. Однако некоторые термины и понятия, используемые для характеристики холангиокарцином, являются неточными и вызывают путаницу. В 1901 г. Eggel классифицировал холангиокарциному на узловую, тотальную и диффузную, подобно гепатоцеллюлярной карциноме. В 1983 г. Weinbren и Mutum выделили холангиокарциному трех типов: узловую, склерозирующую и папиллярную. Rosai (1996) различал две формы — склерозирующую и полиповидную. В радиологической литературе холангиокарциномы конfluence и ВЖП разделяли на экзофитные, инфильтративные и полиповидные (папиллярные) [17].

Анатомически холангиокарциномы могут быть разделены на внутрипеченочные, конfluence (опухоль Клацкина) и внепеченочные.

Наиболее часто в мировой практике используются три классификации холангиоцеллюлярного рака: Bismuth—Corlette (BC), классификация Мемориального Sloan—Kettering противоракового центра (MSKCC) и система TNM.

Классификация BC [18–20] является предоперационной оценкой локальной распростра-

ненности опухоли. Тип I — опухоль проксимальных желчных протоков без поражения конfluence, тип II — опухоль распространяется на конfluence без вовлечения внутрипеченочных протоков, тип IIIa и IIIb — окклюзия общего печеночного протока и правого или левого долевого протоков соответственно, тип IV — вовлечение конfluence и долевого протока (рис. 1).

В 1998 г. MSKCC предложены другие критерии стадирования холангиокарциномы, основанные на трех факторах, определяющих степень локальной распространенности опухоли: локализация и распространенность опухоли по протокам (в соответствии с системой BC), инвазия воротной вены, атрофия долей печени. Изначально система включала 4 группы стадирования [21], однако была упрощена тремя годами позже и сведена к настоящей модели, включающей три стадии: T1 — опухоль вовлекает конfluence и один из долевого протока печени; нет вовлечения воротной вены или атрофии печени; T2 — опухоль поражает конfluence с вовлечением одного из долевого протока, прорастание ветвей воротной вены или сегментарная атрофия печени на стороне поражения; T3 — опухоль конfluence с вовлечением обоих долевого протока, распространяющаяся на контралатеральные ветви воротной вены, наличие контралатеральной лобарной атрофии или билатеральное вовлечение ветвей воротной вены.

Предложенная система стадирования, по мнению авторов, более точно прогнозирует резектабельность, вероятность метастазирования и выживаемость больных холангиокарциномой [22].

AJCC недавно опубликовала новые критерии стадирования опухолей ВЖП [23]. Эти опухоли ранее были разделены на проксимальные, средние и дистальные и рассматривались по отдельности в системе TNM. Теперь группа опухолей средних ВЖП была удалена, поскольку тактика их лечения идентична группе проксимальных или дистальных желчных протоков. Эти две подгруппы имеют различия по TNM-стадированию в зависимости от их патоморфологии, вариантов лечения и прогноза.

Проблемы диагностики и лечения. Ведущим и, как правило, первым клиническим симптомом при раке проксимальных желчных протоков является желтуха, которая носит чаще всего безболезненный 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

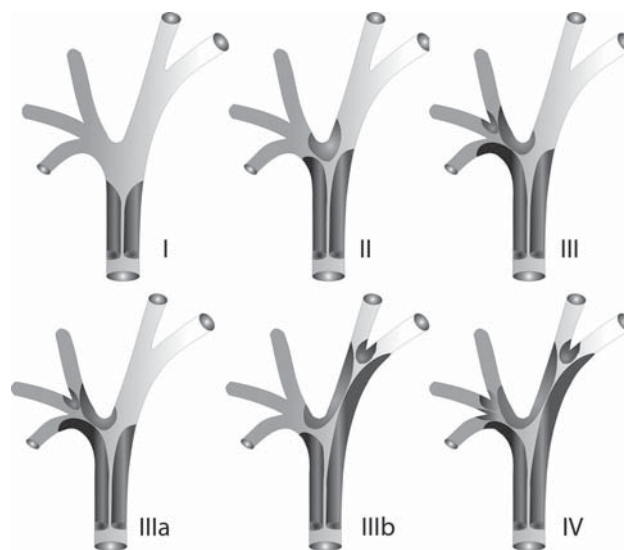


Рис. 1. Классификация опухолей желчных протоков по Bismuth.

продолжительности желтухи и нарастанием интенсивности ее прогрессивно претерпевают качественные изменения все основные системы организма. Развиваются холемия, ахолия, расстройства функций печени и почек, свертывающей системы крови, нервной системы. Механическая желтуха является непосредственной угрозой жизни больного и требует неотложных мероприятий.

В правильной постановке диагноза опухоли Клацкина информационно значимы ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная холангиография (МРХГ), ретроградная холангиография. Лежащее в основе эндобилиарных методов чрескожное чреспеченочное рентгенэндобилиарное дренирование (ЧЧРЭБД) не только обеспечивает доступ к протокам печени, позволяя выполнять различные диагностические и лечебные манипуляции в зоне опухолевого поражения желчных протоков, но и самим фактом своего выполнения уже означает начало лечения этих тяжелых больных. Чрескожная чреспеченочная холангиостомия фактически представляет собой наружное дренирование желчных протоков — простой и эффективный способ их декомпрессии и 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. Радикальные операции по поводу рака органов ГПДЗ сложны, весьма травматичны и продолжительны, поэтому показания к ним ограничены [24]. Послеоперационная летальность достигает 15–40%, а средняя продолжительность жизни — 15–18 мес. Радикальные операции при раке ВЖП оказываются возможными

Средняя продолжительность жизни больных раком органов ГПДЗ после специального или симптоматического лечения (данные литературы)

Лечение	Средняя продолжительность жизни, мес
Радикальная операция	32
Дистанционная лучевая терапия	11,1
Химио- и лучевая терапия	9,2
Формирование обходного анастомоза	6,3
Химиотерапия	5,2
Симптоматическое лечение	4,6
Диагностическая лапаротомия	3,4

у 3–15% больных. Остальным больным выполняют паллиативные операции – формирование билиодигестивного анастомоза. Эффективность лечения при опухолях этой локализации невысока [24, 25] (таблица).

● Материал и методы

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН разработан и внедрен в клиническую практику метод внутриспросветной лучевой терапии (ВЛТ) местнораспространенного рака ВЖП. Он представляет собой многозадачную процедуру, состоящую из последовательных и взаимосвязанных этапов:

1) ЧЧРЭБД как способа срочной декомпрессии билиарной системы, являющегося одновременно важнейшей диагностической процедурой и обеспечивающего удобный доступ к опухоли для подведения источника облучения;

2) топометрической подготовки и дозиметрического планирования облучения опухоли желчных протоков;

3) ВЛТ;

4) восстановления естественного пассажа желчи (реконструкция желчных протоков), направленного на восстановление физиологических процессов пищеварения и обеспечивающего удовлетворительное качество жизни больных;

5) динамического наблюдения.

Всем больным раком ВЖП на первом этапе комплексного лечения проводилось ЧЧРЭБД. Предлучевая подготовка включала в себя топометрическое исследование, дозиметрическое и радиобиологическое планирование. В результате топометрического исследования определяли позиции начальной и конечной остановки источника в интрастате, необходимые поперечные размеры облучаемого объема и расстояние до критических органов. Дозиметрическое планирование внутриспросветного облучения проводили индивидуально каждому больному с учетом его анатомических особенностей и положения имплантата относительно опухоли, нормальных тканей и критических органов на основании данных, полученных при топометрическом ис-

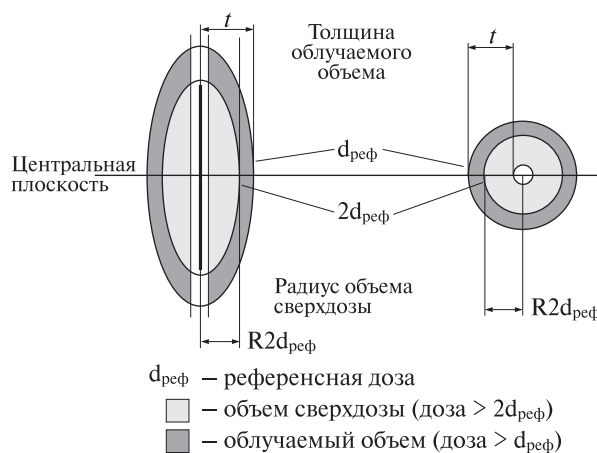


Рис. 2. Диаграмма. Дозное поле для внутриспросветного облучения опухоли желчных протоков простого контура.

следования [26]. 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. 2). Дозные поля, создаваемые для внутриспросветного облучения объема сложного контура, формировали с помощью оптимизации по дозным точкам (рис. 3).

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. 4).

ВЛТ проводили фракционно, ежедневно по 4 Гр за фракцию до суммарной очаговой дозы (СОД) 36–48 Гр (49–72 иГр по ВДФ, 42–56 Гр по LQED2). ВЛТ рака конfluence желчных протоков (опухолей Клацкина) осуществляли с использованием двух чреспеченочных каналов, сформированных через правую и левую доли печени. При наличии большого опухолевого массива (метастатическое поражение ворот печени, метастазы в лимфоузлы ворот печени и печеночно-двенадцатиперстной связки) ВЛТ дополняли дистанционным облучением узким полем, фракционно, ежедневно по 2 Гр за фракцию до СОД 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 развитие 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, обеспе-

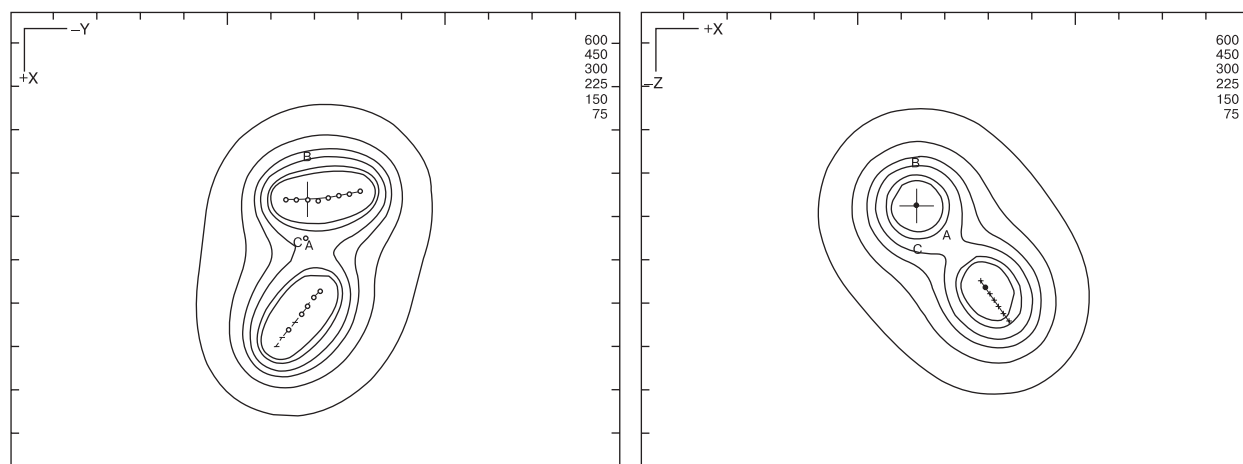


Рис. 3. Диаграмма. Дозные поля для внутрисветного облучения опухоли желчных протоков сложного контура.

чивающим адекватное внутреннее дренирование системы желчных протоков в течение длительного периода времени. При стриктуре опухолевого генеза лишь установка эндопротеза может оказаться неэффективной, поскольку растущая опухоль быстро прорастает эндопротез и обтурирует его. Только с появлением внутрисветной лучевой терапии установка эндопротезов при опухолевой обструкции желчных протоков стала вновь актуальной, позволяя значительно улучшить качество жизни пациентов [26].

Успешная установка стентов в желчные протоки возможна в 94,4–100% наблюдений. Опубликованная в литературе частота осложнений при эндопротезировании находится в пределах 7–42% [27, 28]. Частота тяжелых осложнений при эндопротезировании составляет 1,1–9,5% [28, 29], при этом доля геморрагических осложнений и осложнений, связанных с истечением желчи в брюшную полость (желчеистечение и желчный перитонит), составляет 0,9–5,3% и 0,9–2,6% соответственно [29]. Частота менее

тяжелых осложнений при эндопротезировании – 9–22% [30–34].

Эффективность эндопротезирования в ряде наблюдений ограничивается рецидивом желтухи вследствие инкрустации просвета или врастания опухоли через ячейки стента. Оклюзия металлических саморасширяющихся стентов происходит чаще всего в промежутке между 8 и 12 месяцами после имплантации. Мнения авторов о влиянии гистологического типа опухоли на продолжительность проходимости стента противоречивы [34, 35]. Распространенность опухоли, лекарственная или лучевая терапия не влияют на продолжительность функционирования стента [35].

Спустя месяц после проведения процедуры ВЛТ всем больным проводили контрольную биопсию из зоны облучения протоков для 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 всеми больными осуществляли наблюдение по стандартной схеме с использованием неинвазивных диагностических методов (УЗИ, КТ, МРТ).

● Результаты и обсуждение

С 1988 по 2013 г. проведен анализ лечения 101 больного – 61 мужчины и 40 женщин, страдавших раком ВЖП, осложненным механической желтухой. Применен разработанный метод лечения (группа анализа). Критериями отбора больных раком ВЖП для лечения считали местнораспространенный опухолевый процесс, не позволяющий выполнить радикальную операцию, отсутствие на момент обследования отдаленных метастазов. В группу контроля вошли 55 больных местнораспространенным раком ВЖП (33 мужчины и 22 женщины), которым был выполнен тот или иной вариант симптоматического желчеотводящего вмешательства.

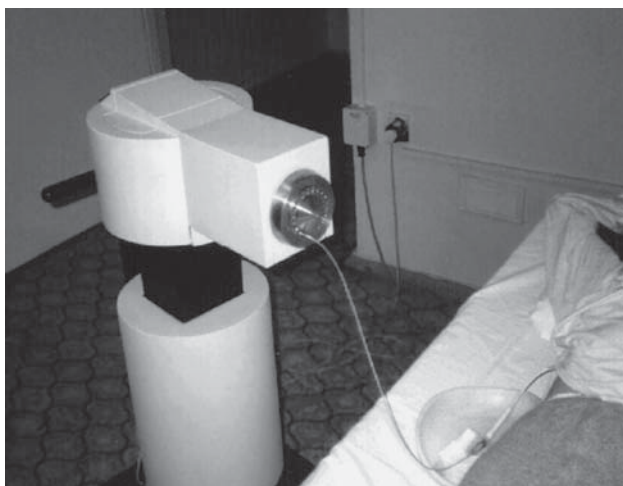


Рис. 4. Внутрисветное облучение на аппарате “MicroSelectron HDR”.

У всех больных в группе анализа и контроля диагноз рака ВЖП был морфологически верифицирован. У большинства из них опухоль была представлена аденокарциномой различной степени дифференцировки.

На первом этапе всем больным в группе анализа было выполнено наружное ЧЧРЭБД: 44 пациентам чрескожный чреспеченочный катетер проведен через правый долевого проток, 3 пациентам – через левый, 54 – выполнено раздельное наружное дренирование правого и левого долевого протоков печени.

В группе анализа при локализации опухоли в зоне конfluence долевого протоков ВЛТ проводили с использованием двух активных линий. Одна из них располагалась по ходу общего печеночного и правого долевого протоков, вторая – только по ходу левого долевого протока. После завершения лучевой терапии всем больным с целью профилактики постлучевой рубцовой стриктуры желчного протока и рецидива желтухи проводили тот или иной вид протезирования. В 84 наблюдениях оставлен постоянный чреспеченочный катетер, 12 больным установлены сетчатые саморасправляющиеся эндопротезы wallstent с удалением чреспеченочного катетера, 4 – саморасправляющиеся нитиновые эндопротезы отечественного производства, одному больному сформирован магнитный компрессионный анастомоз. В группе контроля преобладали постоянные чреспеченочные катетеры, что объясняется отсутствием эндопротезов на этапе освоения метода и высоким риском обтурации их опухолью.

Выживаемость в анализируемой группе составила 100, 91,4, 72,8, 47,2, 36,3% за 3, 6, 9, 12 и 24 мес соответственно. Выживаемость в контрольной группе составила соответственно 94,5, 56,4, 47,3, 7,3, 0%.

В настоящее время живы 63 больных, перенесших лечение представленным способом. Двое больных, которым проводили ВЛТ, умерли от интеркуррентных заболеваний спустя 1,5 и 3,5 года без признаков опухолевого роста при патологоанатомическом исследовании. Трое больных умерли от холангиогенных абсцессов печени спустя 2, 5 и 13 мес после ВЛТ без признаков опухолевого роста по результатам патологоанатомического исследования.

● Заключение

Таким образом, отдаленные результаты исследования подтверждают эффективность внутрипросветной лучевой терапии в лечении больных местнораспространенным раком ВЖП. Продолжаем изучение комбинированных методов лечения холангиокарциномы с использованием условно радикальных операций и внутрипросветным облучением желчных протоков.

Предварительные результаты являются весьма обнадеживающими. Надеемся, что полученные результаты заставят пересмотреть устоявшееся пессимистичное мнение клиницистов о безнадежности этой категории больных.

● Список литературы / References

1. Welzel T.M., Graubard B.I., El-Serag H.B., Shaib Y.H., Hsing A.W., Davila J.A., McGlynn K.A. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5 (10): 1221–1228. PMID: 17689296
2. Friman S. Cholangiocarcinoma – current treatment options. *Scand. J. Surg.* 2011; 100 (1): 30–34. PMID: 21491796
3. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1993. 544 с.
Podimova C.D. *Bolezni pecheni. Rukovodstvo dlja vrachej* [Diseases of the liver. Guidance for medical doctors]. Moscow: Medicine, 1993. 544 p. (In Russian)
4. Блохин Н.Н., Итин А.Б., Клименков А.А. Рак поджелудочной железы и внепеченочных желчных путей. М.: Медицина, 1982. 372 с.
Blokhin N.N., Itin A.B., Klimenkov A.A. *Rak podzheludochnoj zhelezy i vnepechenochnykh zhelchnykh putej* [Cancer of the pancreas and bile ducts]. Moscow: Medicine, 1982. 372 p. (In Russian)
5. Songserm N., Promthet S., Sithithaworn P., Pientong C., Ekalaksananan T., Chopjitt P., Parkin D.M. Risk factors for cholangiocarcinoma in high-risk area of Thailand: role of lifestyle, diet and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36 (2): e89–e94. doi: 10.1016/j.canep.2011.11.007. PMID: 22189445
6. 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. PMID: 11358902
7. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer.* 2002; 2: 10. PMID: 11991810
8. Suarez-Munoz M.A., Fernandez-Aguilar J.L., Sanchez-Perez B., Perez-Daga J.A., Garcia-Albiach B., Pulido-Roa Y., Marin-Camero N., Santoyo-Santoyo J. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2013; 5 (7): 132–138. doi: 10.4251/wjgo.v5.i7.132. PMID: 23919107
9. Tyson G.L., El-Serag H.B. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011; 54 (1): 173–184. doi: 10.1002/hep.24351. PMID: 21488076
10. Senthil Kumar M.P., Marudanayagam R. Klatskin-Like Lesions. *HPB Surg.* 2012; 2012: 107519. doi: 10.1155/2012/107519. PMID: 22811587
11. Blechacz B.R., Gores G.J. Cholangiocarcinoma. *Clin. Liver Dis.* 2008; 12 (1): 131–150. doi: 10.1016/j.cld.2007.11.003. PMID: 18242501
12. Valero V., Cosgrove D., Herman J.M., Pawlik T.M. Management of perihilar cholangiocarcinoma in the era of multimodal therapy. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 6 (4): 481–495. doi: 10.1586/egh.12.20. PMID: 22928900
13. Nordenstedt H., Mattsson F., El-Serag H., Lagergren J. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Br. J. Cancer.* 2012; 106 (5): 1011–1015. doi: 10.1038/bjc.2011.607. PMID: 22240785

14. Wu Q., He X.D., Yu L., Liu W., Tao L.Y. The metabolic syndrome and risk factors for biliary tract cancer: a case-control study in China. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012; 13 (5): 1963–1969. PMID: 22901155
15. Cai W.K., Sima H., Chen B.D., Yang G.S. Risk factors for hilar cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (2): 249–253. doi: 10.3748/wjg.v17.i2.249. PMID: 21246000
16. Esposito I., Schirmacher P. Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2008; 10 (2): 83–86. doi: 10.1080/13651820801992609. PMID: 18773061
17. Lim J.H. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2003; 181 (3): 819–827. PMID: 12933488
18. Bismuth H., Corlette M.B. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1975; 140 (2): 170–178. PMID: 1079096
19. Bismuth H., Nakache R., Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann. Surg.* 1992; 215 (1): 31–38. PMID: 1309988
20. Paul A., Kaiser G.M., Molmenti E.P., Schroeder T., Vernadakis S., Oezcelik A., Baba H.A., Cicinnati V.R., Sotiropoulos G.C. Klatskin tumors and the accuracy of the Bismuth-Corlette classification. *Am. Surg.* 2011; 77 (12): 1695–1699. PMID: 22273233
21. Burke E.C., Jarnagin W.R., Hochwald S.N., Pisters P.W., Fong Y., Blumgart L.H. Hilar cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann. Surg.* 1998; 228 (3): 385–394. PMID: 9742921
22. 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; discussion 517–519. PMID: 11573044
23. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York/London: Springer; 2011. 44 p.
24. 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. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00090.x. PMID: 19768150
25. Aljiffry M., Walsh M.J., Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990–2009. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (34): 4240–4262. PMID: 19750567
26. 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. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (19): 2364–2370. doi: 10.3748/wjg.v18.i19.2364. PMID: 22654427
27. Coons H. Self-expanding stainless steel biliary stents. *Radiology.* 1989; 170 (3, Pt 2): 979–983. PMID: 2916066
28. Adams A., Chetty N., Roddie M., Yeung E., Benjamin I.S. Self-expandable stainless steel endoprosthesis for treatment of malignant bile duct obstruction. *AJR.* 1991; 156 (2): 321–325. PMID: 1702574
29. Dick R., Gillams A., Dooley J.S., Wallsten H., El-Din A. Self-expandable stainless steel braided endoprosthesis for biliary strictures. *Radiology.* 1990; 174 (1): 137–140. PMID: 2294541
30. Lameris J.S., Stoker J., Nijs H.G., Zonderland H.M., Terpstra O.T., van Blankenstein M., Schutte H.E. Malignant biliary obstruction: percutaneous use of self-expandable stents. *Radiology.* 1991; 179 (3): 703–707. PMID: 2027978
31. Nomura T., Shirai Y., Hatakeyama K. Bacteribilia and cholangitis after percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Dig. Dis. Sci.* 1999; 44 (3): 542–546. PMID: 10080147
32. Lee B.H., Do Y.S., Lee J.H., Kim K.H., Chin S.Y. New self-expandable spiral metallic stent: preliminary clinical evaluation in malignant biliary obstruction. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1995; 6 (4): 635–640. PMID: 7579877
33. Boguth L., Tatalovic S., Antonucci F., Heer M., Sulser H., Zollikofer C.L. Malignant biliary obstruction: clinical and histopathologic correlation after treatment with self-expanding metal prostheses. *Radiology.* 1994; 192 (3): 669–674. PMID: 8058931
34. Kanasaki S., Furukawa A., Kane T., Murata. K. Polyurethane-covered nitinol strecker stents as primary palliative treatment of malignant biliary obstruction. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2000; 23 (2): 114–120. PMID: 10795835
35. Costamagna G., Mutignani M., Rotondano G., Cipolletta L., Ghezzi L., Foco A., Zambelli A. Hydrophilic hydromer-coated polyurethane stents vs. uncoated stents in malignant biliary obstruction: a randomized trial. *Gastrointest. Endosc.* 2000; 51 (1): 8–11. PMID: 10625787

Статья поступила в редакцию журнала 08.04.2014.

Received 8 April 2014.