
А.Е. ЩЕРБА, Ю.В. СЛОБОДИН, О.О. РУММО, Е.Л. АВДЕЙ, А.М. ФЕДУРК,
Д.П. ХАРЬКОВ, С.В. КОРОТКОВ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛИ КЛАТСКА

УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска,
Отдел гепатологии и малоинвазивной хирургии,
Республика Беларусь

Хирургическое лечение опухоли Клатскина представляет сложную задачу и вызов гепатобилиарным хирургам вследствие особенностей локализации, распространения и трудности радикального её удаления. Достижение безопухолевых границ резекции – единственный способ улучшения долгосрочных результатов лечения, который может потребовать расширенных объёмов операции, а именно гемигепатэктомии, резекции гепатикохоледоха, воротной вены и печёночной артерии, расширенной лимфодиссекции, а также трансплантации печени. В статье представлено описание двух случаев радикального хирургического лечения данной патологии путём правосторонней гемигепатэктомии с резекцией гепатикохоледоха и ортотопической трансплантации печени (ОТП) с лимфодиссекцией в обоих случаях, а также обзор литературы, освещающий основные направления в гепатобилиарной хирургии и трансплантации печени, применяемые в лечении холангиокарциномы проксимальных внепечёночных протоков, из которых наиболее обещающими являются гемигепатэктомия с каудатэктомией и резекцией воротной веной и ОТП с неoadьювантной химиолучевой и брахитерапией.

Ключевые слова: опухоль Клатскина, гемигепатэктомия, резекция гепатикохоледоха и воротной вены, трансплантация печени

Surgical treatment of Klatskin tumor represents rather a complicated task and challenge for hepatobiliary surgeons because of peculiarities of its localization, spreading and difficulty of its radical removal. Achievement of tumorless boundaries of resection is the only way to improve the long-term results of treatment that can require expanded volume of the operation – hemihepatectomy, the resection of extrahepatic bile ducts, the portal vein and hepatic artery, expanded lymph dissection as well as epy liver transplantation.

The description of two cases of a radical surgical treatment of the given pathology by means of right-side hemihepatectomy with the resection of extrahepatic bile ducts and orthotopic liver transplantation with lymph dissection in both cases is presented in the article. There is also the literature review devoted to the main tendencies in hepatobiliary surgery and liver transplantation used to treat cholangiocarcinoma of the proximal extrahepatic ducts, the most widely spread of which are the following: hemihepatectomy with caudaltectomy and the portal vein resection and orthotopic liver transplantation with neoadjuvant chemical radial and brachial therapies.

Keywords: Klatskin tumor, hemihepatectomy, resection of extrahepatic bile ducts and portal vein, liver transplantation

Холангиоцеллюлярная карцинома (ХЦК) проксимальных внепечёночных протоков (опухоль Klatskin, центральная холангиокарцинома) занимает особое положение в хирургической гепатологии вследствие чрезвычайно неудовлетворительных результатов лечения, обусловленных низкой степенью резектабельности в популя-

ции больных данной патологией, высокой частотой метастазирования и в результате этого, низкой долгосрочной выживаемостью [1]. Единственным эффективным методом лечения является хирургический, а единственный способ достижения длительного выживания – обеспечение отсутствия опухолевого роста в краях резекции (R0).

Кроме редких случаев, когда опухоль имеет нодулярный или папиллярный варианты роста и локализуется в пределах общего печёночного протока дистальнее конfluenceции (Bismuth-Corlette I), хирургическое пособие представляет собой технически сложную задачу. Поэтому подход к лечению опухоли, распространяющейся на главные печёночные протоки (Bismuth-Corlette III-IV), диктует особое отношение к резекции опухоли R0, которая может быть осуществлена, как правило, только путём гемигепатэктомии с резекцией гепатикохоледоха, воротной вены или ортотопической трансплантации печени.

Цель – показать первый опыт радикального хирургического лечения опухоли Клатскина в отделе гепатологии и малоинвазивной хирургии (ОГиМХ) УЗ «9-я ГКБ» г. Минска.

Материал и методы

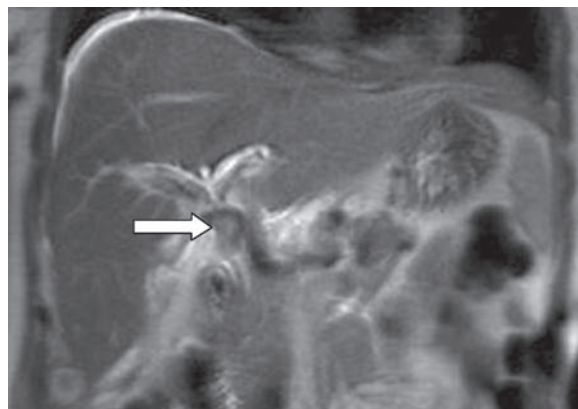
Случай 1. Пациентка К. 44 лет поступила в УЗ «9-я ГКБ» г. Минска по направлению одной из районных больниц, где ей было предпринято хирургическое вмешательство по поводу механической желтухи, вызванной опухолевым инфильтратом в области ворот печени. Операция была закончена холецистэктомией, бужированием и наружным дренированием гепатикуса. В ОГиМХ МРТ-холангиография показала опухолевое образование общего печёночного протока 1,5x2 см с распространением на правый печёночный проток; общий ствол воротной вены и печеночной артерии интактны (рис. 1). Ультразвуковое исследование выявило желчный затёк в подпеченочном пространстве, который был дренирован чрескожно под сонографическим контролем. При колоноскопии, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенографии органов грудной клетки другой патологии не выявлено. Был выс-

тавлен диагноз: опухоль проксимальных внепечёночных протоков (подозрение на опухоль Клатскина, тип IIIA по Bismuth-Corlette).

Операция. На 20 сутки после первого оперативного вмешательства была выполнена лапаротомия. При ревизии выявлено опухолевое образование общего печёночного протока 1,5x2 см распространяющееся в правую долю печени (экспресс биопсия – карцинома); увеличенные до 1,5 см лимфоузлы по ходу общей печеночной артерии (экспресс-биопсия – опухолевого роста нет). Лимфодиссекция D2 по ходу общей печеночной артерии, ретродуоденального и ретропанкреатического клетчаточных пространств. Дистально, над головкой поджелудочной железы отсечен холедох (экспресс биопсия – в крае резекции опухолевого роста нет). Диссекция холедоха от воротной вены и печёночной артерии (рис. 2, см. цветной вкладыш).

Опухоль инвазирует правую печёночную артерию (на этом этапе принято решение о правосторонней гемигепатэктомии), последняя проксимально перевязана, отсечена. Освобождён общий ствол и ветви воротной вены. Правая воротная вена пересечена и ушита. Выполнена мобилизация правой доли печени; выделена, пересечена и ушита правая печёночная вена; выделен общий ствол левой и средней пе-

Рис. 1. Образование области ворот печени



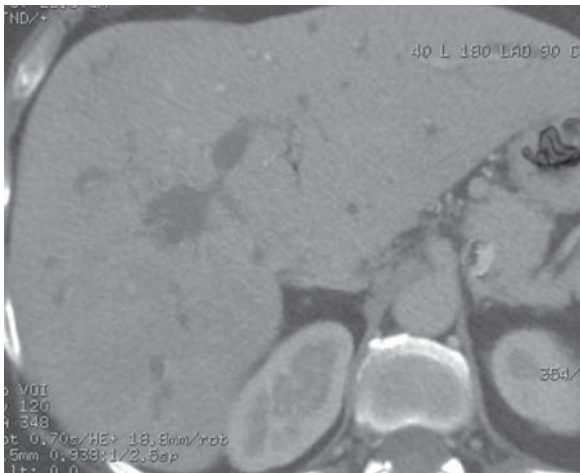


Рис.4. Поражение опухолью конfluence печёночных протоков с распространением на оба печёночных протока

чечёночной вены. В условиях селективной сосудистой изоляции (перезжаты гепатодуоденальная связка и общий ствол левой/средней печёночных вен) выполнена правосторонняя гемигепатэктомия с гепатикохоледохом (рис. 3, см. цветной вкладыш).

Длительность паренхиматозной диссекции и сосудистой изоляции составила 20 мин. Левый печёночный проток отсечен на уровне основания пупочной пластинки. Пассаж желчи восстановлен гепатоюностомией на отключенной по Ру петле (PDS 5-0) и транспеченом дренаже по Прадери. Общая кровопотеря по ходу операции 150 мл. Гистологическое заключение: холангиоцеллюлярная карцинома ворот печени с поражением правого долевого протока. Стадия опухоли 2A, T3N0M0.

Случай 2. Пациентка Ч. 52 лет, обратилась в нашу клинику спустя 4 месяца от появления первых признаков заболевания (желтушность кожи и склер). После обследования (УЗИ органов брюшной полости и малого таза, колоноскопия, R-графия органов грудной клетки, ФГДС, МРТ-холангиография, КТ-ангиография, онкомаркер СА 19-9) был выставлен диагноз: опухоль Клатскина, Bismuth-Corlette IV, механическая желтуха (рис. 4). Было выполнено наружное чрескожное чреспечёночное дре-

нирование под УЗ-контролем желчных протоков обеих долей печени. Пациентка была поставлена в лист ожидания трансплантации печени.

Операция. Через 42 дня после постановки в лист ожидания пациентке была выполнена ортотопическая трансплантация печени по классической методике с низкой резекцией холедоха, лимфодиссекцией D3 (ретродуоденальная, ретропанкреатическая, общей печёночной артерии, чревного ствола, межаортокавального пространства – экспресс биопсия, опухолевого роста нет) и формированием билиодигестивного анастомоза на выключенной по Ру петле и транспечёночном дренаже по Прадери (рис. 5, см. цветной вкладыш). По окончании наложения анастомозов выполнена местная адьювантная химиотерапия 5-фторурацилом 1,5 г, в растворе 40°C, экспозиция 30 мин. Длительность операции – 8 часов, длительность периода холодовой ишемии трансплантата 9 часов, агепатический период – 1 час, кровопотеря 500 мл. Гистологическое заключение: холангиоцеллюлярная карцинома ворот печени с поражением правого и левого долевого протоков, в дистальном участке холедоха опухолевого роста нет. Стадия 1B, T₂N₀M₀.

Результаты

Пациентка К. В послеоперационном периоде имела место печёночная дисфункция длительностью до 6 дней с уровнем билирубина до 51 мкмоль/л, разрешившаяся консервативными мероприятиями без экстракорпоральных методов детоксикации. На 7 постоперационные сутки выявлен поддиафрагмальный желчный затёк справа, который был дополнительно дренирован под УЗ-контролем (дренаж удален через 2 недели). Транспечёночный дренаж перекрыт через 3 недели после операции. На 27 суток после операции пациентка

выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение. Через 7 недель после операции запланировано удаление транспечёночного дренажа.

Пациентка Ч. Послеоперационный период протекал без осложнений, транспечёночный дренаж через 3 недели после операции перекрыт. На 22 сутки после операции пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторное лечение. Через 6 недель после операции запланировано удаление транспечёночного дренажа. Через 90 дней (по истечении периода наибольшего риска острого отторжения) запланирована конверсия с кальциневриновых ингибиторов на иммуносупрессант, обладающий антипролиферативным и блокирующим неоангиогенез действием – Сиролимус или Эверолимус.

Обсуждение

Холангиоцеллюлярная карцинома составляет около 10% всех гепатобилиарных злокачественных новообразований и может локализоваться как внутripечёочно (периферическая ХЦК), так и внепечёочно. Внутripечёочная ХЦК характеризуется мультицентрическим ростом, частым билобраным поражением, быстрым метастазированием часто невозможностью радикального хирургического лечения и противопоказанием к ОТП [2].

ХЦК проксимальных внепечёочных протоков (центральная ХЦК, или опухоль Клатскина) составляет 50–80% всех ХЦК и характеризуется вертикальной и продольной инвазией. Продольная инвазия при центральной ХЦК представлена инвазией вдоль желчного дерева, периневральной и по лимфатикам (lymphangiosis carcinomatosa) и может достигать до 20 мм в оба конца от видимых границ опухоли [3]. Поражение билиарного тракта классифицируется согласно модифицированной

Bismuth-Corlette классификации на 4 типа, из которых III–IV типы представляют 50–90% всех случаев при обращении [4]. Вертикальная инвазия представляет собой распространение опухоли на воротную вену и печеночную (чаще правую) артерию. Макроскопически выделяют папиллярный (5%), нодулярный (15%) и инфильтративный (80% всех случаев) типы опухоли Клатскина [3].

Особенности локализации и характер распространения опухоли объясняют низкий процент резектабельных опухолей, 20–50%, и сложность радикального хирургического лечения. Удаление опухоли при распространении её вдоль желчных протоков и на сосуды гепатодуоденальной связки возможно только при резекции гепатикохоледоха, расширенной лифаденэктомии, резекции ветвей печёочной артерии и воротной вены, что диктует объём операции – гемигепатэктомия [5]. Инвазия опухолью воротной вены и печёочной артерии не является противопоказанием к резекции, более того, резекция воротной вены является стандартной процедурой в достижении безопухолевых краев резекции, поскольку инвазия воротной вены при достижении безопухолевых границ резекции не ухудшает прогноз [6]. Однако инвазия артерии ухудшает долгосрочные результаты лечения, что обусловлено периневральным распространением опухоли. Дополнение гемигепатэктомии резекцией 1-го сегмента повышает 5-летнюю выживаемость с 12% (без каудатэктомии) до 46% (с каудатэктомией), что объясняется частым распространением опухоли на проток первого сегмента [5]. Положительный ответ экспресс-биопсии дистального отрезка холедоха требует дополнение гемигепатэктомии панкреатодуоденальной резекцией (ПДР). Такой подход был предложен Р. Neuhaus и в литературе носит название «расширенной резекции желчных прото-

Протокол ОТП при ХЦК клинки Мейо

Этап	Цель и содержание
Показания	Цирроз печени или первичный склерозирующий холангит + опухоль Клатскина (любой тип по Bismuth-Corlette); Нерезектабельная опухоль Клатскина т.е. Bismuth-Corlette IV типа. В любом случае T1-2N0M0 (т.е. без инвазии сосудов).
Верификация диагноза	Щёточная цитология или типичная холангиографическая картина + СА-19-9 > 100 нг/мл.
Обследование	Исключение распространения и метастазирования опухоли.
Лапароскопия или эндосонография	Исключение канцероматоза; биопсия ретродуоденальных ретропанкреатических лимфоузлов, лимфоузлов печеночной артерии (при эндосонографии).
Химиолучевая терапия	Лучевая терапия на область ворот печени и чревного ствола 45 Гр, 5-фтор-урацил (5-ФУ) в течение 3 дней внутривенно в начале и в конце лучевой терапии. Внутрипротоковая брахитерапия.
Лапаротомия	Эксплоративная лапаротомия по окончании лучевой терапии для исключения распространения и метастазирования опухоли.
Ожидание ОТП	5-ФУ каждые 5 из 6 недель вплоть до ОТП, капцитабин каждые 3 из 4 недель вплоть до ОТП.
ОТП	Удаление печени вместе с общей печёночной артерией, артериальная реконструкция с интерпозиция артериального графта между печёночной артерией и аортой; низкое отсечение v.portae; классическая методика (резекция нижней полой вены); биопсия дистального отдела холедоха и, при необходимости ПДР.
3 месяца после ОТП	Конверсия на Сиролимус или Эверолимус + Микофенолата мофетил пожизненно.

ков» [7, 8]. Факторами худшего прогноза резекции опухоли являются низкая ее дифференцировка, метастазирование в паренхиму печени и регионарные лимфоузлы, и гистологические признаки опухоли в краях резекции.

Поскольку опухоль долго остается локализованной областью ворот печени, было предположено, что полное удаление печени с гепатикохоледохом и прилежащими к опухоли отделами воротной вены и печёночной артерии т.е. трансплантация печени может дать лучшие результаты, чем резекция. Однако первые воодушевляющие результаты были нивелированы низкой долгосрочной выживаемостью и ранним рецидивированием, что теперь объясняется несистематическим подходом к отбору реципиентов на ранних этапах применения

ОТП при ХЦК и использованием ОТП как процедуру отчаяния у пациентов с запущенной ХЦК [9]. Эти результаты послужили возникновению другой концепции в трансплантации, предлагающей замещение не только печени, но и желудка с двенадцатиперстной кишкой, поджелудочной железой, селезёнкой, тонкой кишкой и толстой до 1/2 поперечноободочной и супра-ренальным отделом нижней полой вены – так называемой «кластерной трансплантации» [10]. Несмотря на массивный объём, были получены хорошие ранние результаты, но долгосрочная выживаемость была также компромитирована рецидивированием опухоли.

Такое агрессивное биологическое поведение опухоли привело к сужению показаний к ОТП и тщательному отбору ре-

Сравнительные результаты различного вида лечения опухоли Клатскина

	Авторы	Выживаемость		
		1 летняя	2 летняя	5 летняя
ОТП с неoadъювантной терапией (Мейо)	D.J. Rea et al. (2005) [12]	90%	82%	80%
ОТП без неoadъювантной терапии	ELTR (2004) [13]	67%	41%	31%
R0 резекция (Bismuth-Corlette I-III)	E. Hidalgo et al. (2008) [14]	60%	43%	28%
Гемигепатэктомия R0 + резекция v.portae	P. Neuhaus (1999) [6]	73%	59%	40%
ОТП без неoadъювантной терапии + ПДР	S. Jonas et al. (1998) [15]	86%	50%	30%
Нехирургическое лечение	E. Hidalgo et al. (2008) [14]	13%	0%	0%

ципиентов, а кластерный принцип был вытеснен процедурами с расширенной резекцией желчного протока – ОТП или гемигепатэктомия + ПДР.

В настоящее время в структуре показаний к ОТП ХЦК занимает 6–7%. Известен один протокол наиболее эффективно и успешно применения ОТП при ХЦК используемый в клинике Мейо [11]. Данный протокол основывается на тщательном отборе пациентов для ОТП и неoadъювантной химиолучевой и брахитерапии. Основные его этапы представлены в таблице 1.

Факторами худшего прогноза после ОТП являются большой возраст реципиента, уровень СА-19-9 > 100 нг/мл на момент ОТП, трансперитонеальная биопсия, холецистэктомия на момент установки диагноза, метастазирование в паренхиму печени и регионарные лимфоузлы, время ожидания ОТП > 100 дней, резидуальный размер опухолевой массы после лучевой терапии > 2 см.

Сравнительные результаты хирургического и нехирургического лечения опухоли Клатскина представлены в таблице 2.

Иммуносупрессия после ОТП имеет особенности, поскольку ингибиторы кальциневрина обладают стимулирующим действием на опухолевые клетки и могут значительно ухудшить результаты потенциаль-

но радикальной процедуры. Было показано, что новые иммуносупрессанты (Сиролимус и Эверолимус) обладают антипролиферативным и угнетающим ангиогенез действием *in vitro*, но менее мощные как иммуносупрессанты, чем ингибиторы кальциневрина. Также широко представлены положительные результаты применения этих препаратов после ОТП по поводу гепатоцеллюлярного рака, хотя и полученные в неконтролируемых исследованиях. Эти данные позволили использовать Сиролимус или Эверолимус в качестве основного иммуносупрессанта после ОТП по поводу ХЦК спустя 30–90 дней после операции по истечении срока наибольшего риска острого отторжения [16].

Многочисленные проспективные клинические исследования роли адъювантной химиотерапии после хирургического лечения (как R0, так и R1) и ОТП по поводу ХЦК не показали какого-либо значимого положительного эффекта на выживаемость пациентов [17].

Лимфаденэктомия при резекциях или ОТП по поводу ХЦК, хотя и выполняется в большинстве центрах рутинно, не оказывает или имеет неопределенное влияние на выживаемость после радикального и паллиативного хирургического лечения, но имеет значение для стадирования и прогнозирования с одной стороны и для обес-

печени R0 резекции с другой [3].

Выводы

Хирургическое лечение является методом выбора в лечении ХЦК проксимальных внепечёночных потоков. Предпочтительный метод лечения для опухолей I–III типа Bismuth-Corlette является резекция, а предпочтительный объём – гемигепатэктомия с резекцией гепатикохоледаха. Сосудистая инвазия не является противопоказанием к хирургическому лечению, а обеспечение безопухолевых краёв резекции может потребовать резекцию печёночной артерии, воротной вены или ПДР. Предпочтительный метод лечения для опухолей IV типа Bismuth-Corlette является ОТП, но результаты её усугубляются потребностью в иммуносупрессантах и могут быть улучшены отбором пациентов с T1-2N0M0 опухолями и применением неoadьювантной химиолучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Klatskin, G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features / G. Klatskin // *Am. J. Med.* – 1965. – Vol. 38. – P. 241-256.
2. Bussutil, R. W. Transplantation of the liver / R. W. Bussutil, G. K. Klintmalm. – Elsevier, 2005. – 80 p.
3. Yasuji, S. Current surgical treatment for bile duct cancer / S. Yasuji, M. Masatoshi // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N 10. – P. 1505-1515.
4. Bismuth, H. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver / H. Bismuth, M. B. Corlette // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1975. – Vol. 140. – P. 170-178.
5. Extensive resection of the bile ducts combined with liver resection for cancer of the main hepatic duct junction: a cooperative study of the Keio Bile Duct Cancer Study Group / Y. Sugiura [et al.] // *Surgery.* – 1994. – Vol. 115. – P. 445-451.
6. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma Bechstein WO / R. Lohmann [et al.] // *Annals of Surgery.* – 1999. – Vol. 230. – P. 808-818. – Disc. 819.
7. Neuhaus, P. Extended bile duct resection – a new oncologic approach to the treatment of central bile duct carcinomas? / P. Neuhaus, G. Blumhardt // *Langenbecks Arch. Chir.* – 1994. – Vol. 379. – P. 123-128.
8. Outcome of major hepatectomy with pancreatoduodenectomy for advanced biliary malignancies / S. Miyagawa [et al.] // *World J. of Surgery.* – 1996. – Vol. 20. – P. 77-80.
9. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy / B. Ringe // *Annals of Surgery.* – 1989. – Vol. 209. – P. 88-98.
10. Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies / T. E. Starzl [et al.] // *Annals of Surgery.* – 1989. – Vol. 210. – P. 374-386.
11. Radiochemotherapy and transplantation allow longterm survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma / D. Sudan [et al.] // *American J. of Transplantation.* – 2002. – Vol. 2. – P. 774-779.
12. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma / D. J. Rea [et al.] // *Annals of Surgery.* – 2005. – Vol. 242. – P. 451-8.
13. European liver transplantation registry online [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.eitr.org/>.
14. Lodge Surgery for hilar cholangiocarcinoma: The Leeds experience / E. Hidalgo [et al.] // *EJSO.* – 2008. – Vol. 34. – P.787-794.
15. Orthotopic liver transplantation after extended bile duct resection as treatment of hilar cholangiocarcinoma / S. Jonas [et al.] // *Transplant international.* – 1998. – Vol. 11. – Suppl. 1. – P. 206-208.
16. Thelen, A. Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma./ A. Thelen, P. Neuhaus // *J. Of Hepatobiliary Pancreatic Surgery.* – 2007. – Vol. 14. – P. 469-475.
17. Verslype, C. The role of chemotherapy in biliary tract carcinoma / C. Verslype, H. Prenen, E. Van Cutsem // *J. Of Hepatobiliary Pancreatic Surgery.* – 2008. – Vol. 10. – P. 164-167.

Адрес для корреспонденции

220025, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Семашко д. 8,
УЗ «9-я ГКБ», отдел гепатологии
и малоинвазивной хирургии,
e-mail: aleina@tut.by,
Щерба А.Е.

Поступила 19.05.2009 г.