

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-201-5-148-153>

Применение фотодинамической терапии в паллиативном лечении опухоли Клацкина IV стадии

Странадко Е. Ф.¹, Лобаков А. И.², Морохотов В. А.², Рябов М. В.¹, Карпов Н. В.², Морозов С. В.², Шубин В. К.², Богомазов Ю. К.²

¹ ФГБУ «НПЦ лазерной медицины им. О. К. Скобелкина» Федерального медико-биологического агентства РФ, 121165, г. Москва, улица Студенческая, д. 40, Россия

² ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация, 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 15, Россия

Для цитирования: Странадко Е. Ф., Лобаков А. И., Морохотов В. А., Рябов М. В., Карпов Н. В., Морозов С. В., Шубин В. К., Богомазов Ю. К. Применение фотодинамической терапии в паллиативном лечении опухоли Клацкина IV стадии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;201(5): 148–153. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-148-153

✉ Для переписки:

Рябов

Михаил

Владимирович

riabov@narod.ru

Странадко Евгений Филиппович, д.м.н., профессор, руководитель отделения лазерной онкологии и фотодинамической терапии

Лобаков Александр Иванович, д.м.н., профессор кафедры хирургии факультета усовершенствования врачей

Морохотов Владимир Александрович, доцент кафедры хирургии факультета усовершенствования врачей, врач-хирург

Рябов Михаил Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лазерной онкологии и фотодинамической терапии

Карпов Николай Владимирович, младший научный сотрудник, врач-хирург

Морозов Сергей Валентинович, д.м.н., профессор кафедры хирургии факультета усовершенствования врачей, врач-хирург, онколог

Шубин Валерий Константинович, научный сотрудник, врач-хирург

Богомазов Юрий Константинович, к.м.н., врач-колопроктолог

Резюме

Обоснование: Опухоль Клацкина — холангиокарцинома долевого и общего печеночного протоков (рак ворот печени), локализуемая проксимальнее места слияния общего печеночного и пузырного протоков (до начала сегментарных печеночных протоков второго порядка). В настоящее время в комплексной терапии пациентов с неоперабельными стадиями внепеченочной холангиокарциномы рекомендовано использование фотодинамической терапии (ФДТ), что достоверно увеличивает продолжительность жизни в сравнении с изолированной паллиативной терапией.

Описание клинического случая: Представленный клинический случай демонстрирует успешное применение ФДТ у пациентки с холангиокарциномой бифуркации общего печеночного протока T4N1M1, Bismuth-IV в сочетании с наружным дренированием желчных протоков с целью разрешения механической желтухи.

EDN: EMBWAF



Заключение: Показан значительный эффект ФДТ у пациентки с неоперабельной опухолью Клацкина. Применение ФДТ увеличивает продолжительность жизни в сравнении со средней выживаемостью на фоне проведения паллиативной терапии.

Ключевые слова: Клинический случай, фотодинамическая терапия, внепеченочная холангиокарцинома

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Photodynamic therapy in the palliative treatment of a stage IV Klatskin tumor

E. F. Stranadko¹, A. I. Lobakov², V. A. Morokhotov², M. V. Riabov¹, N. V. Karpov², S. V. Morozov², V. K. Shubin², Yu. K. Bogomazov²

¹ Skobelkin Scientific and Practical Center for Laser Medicine FMBA, build. 40, Studencheskaya str., Moscow, 121165, Russia

² Moscow Regional Research and Clinical Institute "MONIKI", Schepkina str. 61/2, bldg. 15, 129110 Moscow, Russia

For citation: Stranadko E. F., Lobakov A. I., Morokhotov V. A., Riabov M. V., Karpov N. V., Morozov S. V., Shubin V. K., Bogomazov Yu. K. Photodynamic therapy in the palliative treatment of a stage IV Klatskin tumor. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;201(5): 148–153. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-148-153

✉ *Corresponding author:*

Mikhail V. Riabov
riabov@narod.ru

Eugeny F. Stranadko, MD, Dr. Sci. (med), professor, head of department of laser oncology and photodynamic therapy; ORCID: 0000-0002-1589-7661

Alexandre I. Lobakov, MD, professor; ORCID: 0000-0001-7661-5528

Vladimir A. Morokhotov, MD, surgeon; ORCID: 0000-0001-9784-3917

Mikhail V. Riabov, MD, PhD, senior researcher, department of laser oncology and photodynamic therapy; ORCID: 0000-0002-4768-1005

Nikolai V. Karpov, MD, surgeon; ORCID: 0000-0002-7560-0524

Sergei V. Morozov, MD, professor; ORCID: 0000-0001-6816-3058

Valeiy K. Shubin, MD, surgeon; ORCID: 0000-0002-7372-8161

Yury K. Bogomazov, MD, Cand.Sc.(med), surgeon; ORCID: 0000-0002-4388-2213

Summary

Klatskin tumor is a perihilar cholangiocarcinoma of the lobar and common hepatic ducts (liver port cancer) which is localized proximally to the confluence of common hepatic and cystic ducts (before segmental hepatic ducts of the second order). Currently, photodynamic therapy (PDT) is recommended for the complex management of patients with inoperable extrahepatic cholangiocarcinoma because the discussed PDT technique significantly increases the life expectancy in comparison to the isolated palliative therapy.

A clinical case presented in the article demonstrates the effectiveness of PDT technique in case of cholangiocarcinoma of bifurcation of the common hepatic duct T4N1M1, Bismuth-IV in combination with external drainage of bile ducts in order to resolve the mechanical jaundice.

Conclusion. A significant effect of PDT application in a patient with inoperable Klatskin tumor is demonstrated. PDT included into the treatment of such patients increases their life expectancy versus the average survival rate in those having palliative therapy.

Keywords: Case report; extrahepatic cholangiocarcinoma; photodynamic therapy

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Опухоль Клацкина – холангиокарцинома долевых и общего печеночного протоков (рак ворот печени), локализуемая проксимальнее места слияния общего печеночного и пузырного протоков (до начала сегментарных печеночных протоков второго порядка) [1]. Частота выявления 2–4 случая на 100 000 населения в год. Однако зачастую клиническая картина проявляется на поздних стадиях заболевания. Ведущим симптомом, вынуждающим пациентов обратиться к врачу, является желтуха. Гистологически опухоли внепеченочных желчных протоков (ОВЖП) представляют собой аденокарциному различной степени дифференцировки, диффузно растущие вдоль протока, а также периневральной оболочки [2].

Радикальное удаление опухоли дает единственный шанс на излечение и/или увеличение долгосрочной выживаемости при условии, что выполняется резекция R0 оставшейся ткани печени, желчного протока, проксимальной печеночной артерии и воротной вены [2, 3]. С целью разрешения желтухи как первого этапа паллиативного лечения широко применяется чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) [4]. Фотодинамическая терапия (ФДТ) как вид локального противоопухолевого воздействия, проводимая одновременно с эндоскопическим стентированием или ЧЧХС позволяет достигать общей медианы выживаемости 21 мес., а также показателей общей одно- и 2-летней выживаемости в 51% и 16%, соответственно.

Средняя продолжительность жизни пациентов с неоперабельным раком желчных протоков без специального лечения составляет 5–9 месяцев [5]. По данным коллектива отечественных авторов средняя выживаемость у пациентов на фоне паллиативной терапии составляет 6 месяцев, при дополнительном применении ФДТ 9,5 месяцев [6]. При локализованном внутрипротоковом поражении желчных протоков (стадии IIIa–IVa, T3–4N0–1M0) рекомендуется рассматривать применение ФДТ [1]. В 1991 году McCaughan JS и соавторы сообщили о первом опыте терапии пациентки с гистологически доказанной аденокарциномой общего желчного протока, которую успешно лечили 6 инъекциями эфира дигематопорфирина, за которыми последовали 7 курсов ФДТ. Пациентка прожила 4 года после лечения методом ФДТ [7, 8]. Механизм

терапевтического действия ФДТ базируется не только на генерации активных форм кислорода, которые оказывают прямое цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки, но также на деструкции сосудов, питающих опухоль, стимуляции иммунных реакций. В литературе описаны случаи применения ФДТ, проводимой в сочетании с поддерживающей комплексной терапией, приводящие к увеличению выживаемости пациентов с опухолью Клацкина [9]. Комбинация ФДТ и билиарного стентирования при паллиативном лечении неоперабельной холангиокарциномы приводит к увеличению продолжительности жизни в сравнении с изолированным билиарным стентированием, в связи с чем ФДТ следует использовать в качестве дополнения к лечению у таких пациентов [10].

Обоснование

В настоящее время ФДТ является важным компонентом терапии пациентов с неоперабельными ОВЖП. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует значительное увеличение продолжительности жизни пациентки после применения ФДТ по описанной ниже методике при опухоли Клацкина IV стадии.

Клинический пример

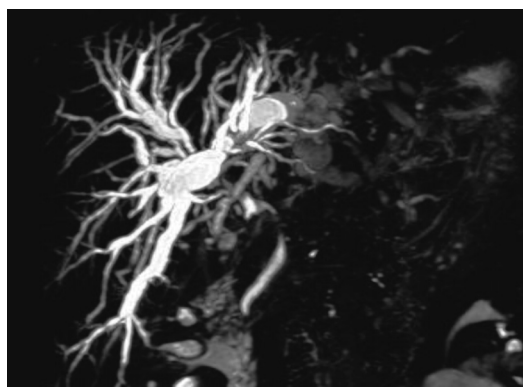
Пациентка М., 47 лет, в феврале 2012 года впервые отметила снижение аппетита, похудание. 15.07.12 присоединилось пожелтение кожного покрова, склер, осветление кала, потемнение мочи, лихорадка до 38°C. Госпитализирована в стационар, где при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости от 31.07.12 выявлено новообразование в области ворот печени, регионарная лимфаденопатия. При эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) выявлена стриктура общего печеночного протока. Переведена в отделение абдоминальной хирургии МОНИКИ им. Владимирского. При поступлении общий билирубин 375 мкмоль/л, прямой билирубин 192 мкмоль/л. Щелочная фосфатаза 1182 ед/л. Онкомаркеры крови СА19–9–67,3 ед/л. По данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) от 31.07.12: расширение внутрипеченочных желчных протоков, проксимальный блок, опухоль ворот печени с распространением на долевыми протоками, разобщение долевого протока, сдавление воротной вены, не исключается её прорастание. Определяются очаговые образования в левой доле печени (Холангиогенные абсцессы? Метастазы?), лимфаденопатия брюшной полости (Рис. 1).

Status praesens: нормостеник, питание пониженное, отмечается дефицит массы тела (в течение полугода уменьшение массы тела на 8 кг). При физикальном исследовании органов желудочно-кишечного тракта обращает на себя внимание болезненность при пальпации в области правого подреберья, симптом Ортнера отрицательный. Был выставлен предварительный диагноз: новообразование внепеченочных желчных протоков, осложненное билиарной гипертензией и механической желтухой.

Принято решение о попытке оперативного лечения. Данные оперативного лечения от 02.08.12: гепатодуоденальная связка представлена плотным бугристым новообразованием с наличием по её ходу плотных лимфоузлов в виде единого конгломерата с опухолью. Интраоперационная ситуация расценена как опухоль Клацкина. Дистальнее опухоли вскрыт холедох. При зондовом исследовании бужи свободно проходят в дистальном направлении, в проксимальном направлении полный блок. Выполнена интраоперационная холангиография, при которой выявлена стриктура проксимального отдела общего печеночного

Рисунок 1.
Figure 1.

МРХПГ брюшной полости от 31.07.12: опухоль Клацкина, проксимальный блок с расширением внутрипеченочных желчных протоков и разобщением долевого протока.
Magnet-resonance cholangiopancreatography (MRCP) of the abdominal cavity dated 31.07.12. Klatskin tumor, proximal block with dilatation of the intrahepatic bile ducts and separation of the lobar ducts.



протока и долевых протоков, нитевидное сужение в области конfluence, а так же супрастенотическая дилатация последних. Ситуация расценена как рак проксимальных внепеченочных желчных протоков Bismuth IV и признана радикально неоперабельной. Выполнена биопсия опухоли. Во время пункции наблюдалось кровотечение из гепатодуоденальной связки, остановлено прошиванием и тампонированием. Опухолевый стеноз бужирован. Выполнено раздельное транспечёночное дренирование правого и левого долевых протоков с целью нивелирования механической желтухи.

В послеоперационном периоде отмечены явления печёночной недостаточности. Проводилась консервативная терапия, с целью детоксикации неоднократно выполнялись сеансы плазмафереза. На фоне лечения состояние пациентки с положительной динамикой в виде нормализации печеночных проб на 4 сутки, купирования желтухи. Показатели общего билирубина уменьшились до 170 ммоль/л.

Фистулография от 09.08.12: при контрастировании через транспеченочные дренажи визуализируются умеренно расширенные до 7,5 мм долевые протоки печени, неравномерной ширины гепатикохоledох с сужением по типу «писчего пера» в дистальном отделе.

Пациентка выписана для амбулаторного долечивания с явлениями разрешающейся желтухи (прямой билирубин 20 мкмоль/л). Госпитализирована повторно 26.11.12, через 3,5 месяца после оперативного лечения. Выявлены метастазы в легкие и печень (Рис. 2, Рис. 3).

07.12.12. выполнен первый курс чрезфистульной ФДТ с препаратом Фотодитазин в дозе 0,8 мг/кг. Облучение проводилось через два ранее установленных в долевые протоки дренажа с использованием одновременно двух источников лазерного излучения. Облучение через правый и левый долевые печеночные протоки проводили с использованием световодов с цилиндрическими диффузорами длиной 5 см и 3 см. Плотность энергии составила 300 Дж/см длины диффузора (Рис. 4, Рис. 5, Рис. 6)

Рисунок 2.

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости: метастатическое поражение печени

Figure 2.

MRI of the abdominal organs: metastatic liver disease

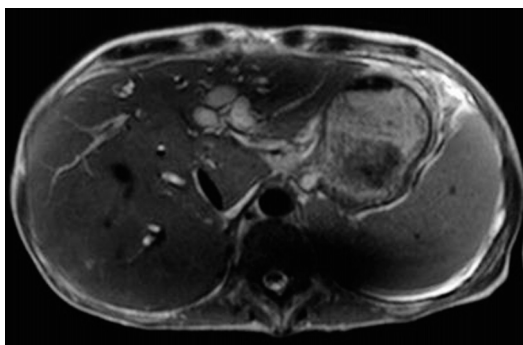


Рисунок 3.

Магнитно-резонансная томография органов грудной клетки: метастатическое поражение легких

Figure 3.

MRI of the thoracic organs: metastatic lung disease

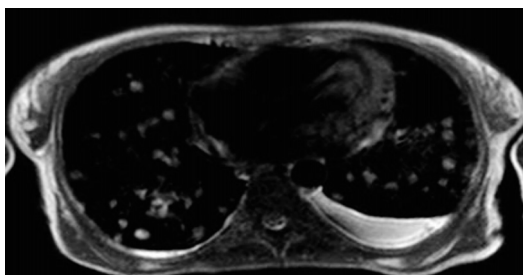


Рисунок 4.

Положение пациентки при ФДТ с одновременным использованием 2 лазеров.

Figure 4.

Patient's position at PDT session when two lasers are used simultaneously.

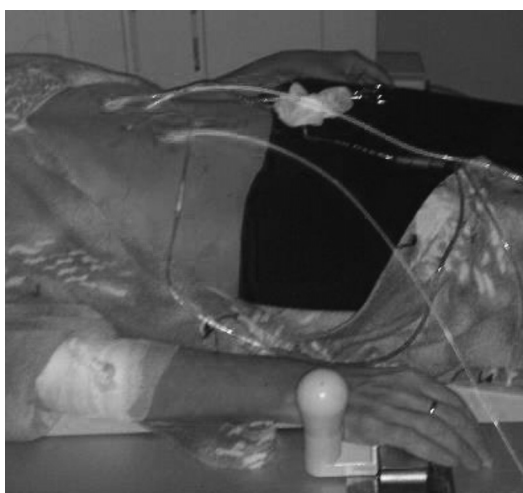


Рисунок 5.

Фистулография желчных протоков в процессе ФДТ. (стрелками указаны рентгенконтрастные метки по краям цилиндрического диффузора)

Figure 5.

Fistulography of bile ducts at PDT session (arrows indicate radiopaque marks along the edges of cylindrical diffuser)

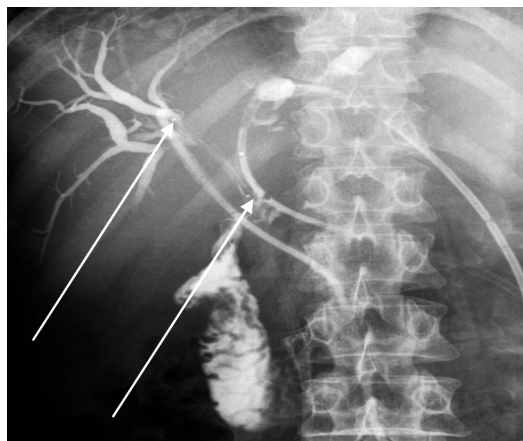
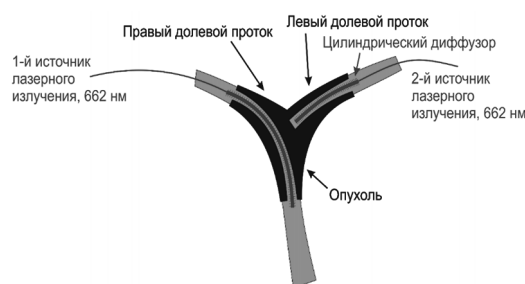


Рисунок 6.

Figure 6.

Схематичное изображение расположения световодов при проведении ФДТ. Scheme of light guide position at PDT session.



В послеоперационном периоде пациентка отмечала болевой синдром в области правого подреберья в течение нескольких суток, купируемый приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, а также лихорадку до 38°C, которая расценена как проявление резорбции опухоли и сопутствующего холангита.

МРХПГ от 04.04.13: опухоль Клацкина, генерализация процесса в виде метастазов в печень и лёгкие, признаки билиарной гипертензии, проксимального блока. Картина незначительного уменьшения вертикального и поперечного размеров основного объёма опухоли.

В дальнейшем пациентка регулярно госпитализировалась для плановых сеансов ФДТ. Болевой синдром и лихорадка купировались на 2–4 сутки

приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов. Всего на протяжении 2 лет было выполнено 4 курса ФДТ, после которых пациентка отмечала уменьшение болевого синдрома. Продолжительность жизни составила 23,5 месяца от первого сеанса ФДТ и 27 месяцев после паллиативной операции.

Заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: Опухоль Клацкина T4N1M1, Bismuth-IV, метастазы в печень и лёгкие.

Осложнение основного заболевания: Механическая желтуха. Билиарная гипертензия. Холангит. Печеночно-клеточная недостаточность.

Динамика лабораторных параметров в течение лечения отражена в Таблице 1 и 2.

Временная шкала



Рисунок 7.

Динамика показателей общего билирубина, прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гаммаглутарил-транспептидазы. Dynamics in indices of total bilirubin, direct bilirubin, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase.

Figure 7.

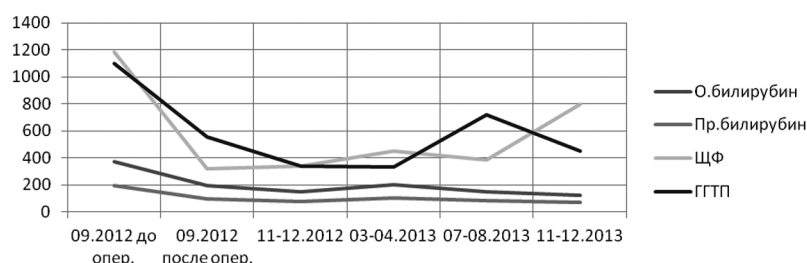
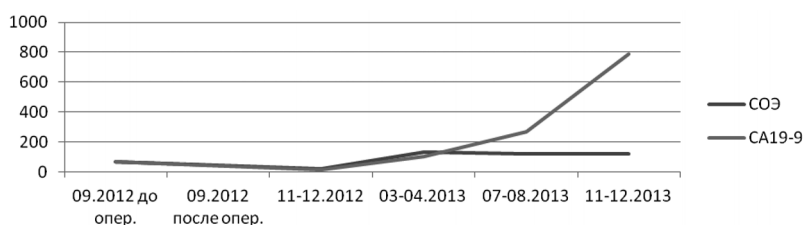


Рисунок 8. Динамика показателей СОЭ, CA19-9
Figure 8. Dynamics in indices of ESR, CA19-9



Обсуждение

Холангиокарцинома в связи с особенностями роста проявляет себя клинически лишь на поздних стадиях заболевания. Магнитно-резонансная томография является золотым стандартом в диагностике опухолей Клацкина^[10]. Предпочтительным методом лечения является радикальное удаление опухоли, но в случае нерезектабельности паллиативную терапию следует дополнять ФТД. ФТД является безопасным малоинвазивным дополнением к лечению опухолей Клацкина IV стадии. Увеличение продолжительности жизни пациентки с распространенным диссеминированным процессом обусловлено, по нашему мнению, экспе-

риментально доказанным фактом того, что продукты деградации опухоли под действием ФТД действуют как специфические антигены на метастатические очаги рака и таким образом тормозят прогрессирование процесса и стабилизируют течение заболевания.

До настоящего времени не стандартизированы протоколы по применению ФТД с учетом стадий онкологического процесса. Создание таких протоколов является перспективным направлением для дальнейшего изучения, что несомненно увеличит ожидаемую продолжительность жизни пациентов с опухолями Клацкина IV стадии.

Заключение

Таким образом, описанная в клиническом наблюдении методика проведения ФТД при опухолях Клацкина IV стадии значительно увеличивает продолжительность жизни пациентов в сравнении со средней выживаемостью.

Информированное согласие

От пациентов получены письменные добровольные информированные согласия на публикацию описаний клинических случаев, результатов их обследований и лечения (02.12.2012)

Выражение признательности

Авторы выражают признательность ГБУЗ МО МОНИКИ им. Владимирского за помощь в подготовке и публикации статьи, сотрудникам параклинических служб МОНИКИ им. Владимирского за помощь в обследовании пациентки

Литература | References

- Alieva S.B., Bazin I. S., Breder V. V., et al. Rak zhechevyvodyashey sistemy. *Klinicheskie rekomendacii*. [Cancer of the biliary system. *Clinical guidelines*]. Ministry of health of Russia, 2018. 37 p. (in Russ.)
Алиева С. Б., Базин И. С., Бредер В. В., и др. Рак желчевыводящей системы. *Клинические рекомендации*. Минздрав РФ, 2018. 37 с.
- Stavrou G.A., Donati M., Faiss S., Jenner R. M., Niehaus K. J., Oldhafer K. J. Zentrales Gallengangskarzinom (Klatskin-Tumor). *Perihilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor)*. *Chirurg*. 2014;85(2):155–65. doi: 10.1007/s00104–012–2390-y
- Lahat E., Jaber A., Salloum C., Lim C., Golan G., Ben-Ari Z., Gutman M., Azoulay D. Porto-Rex Shunt for Left Portal Vein Reconstruction During Right Extended Hepatectomy for Advanced Extrahepatic Biliary Cancer. *World J Surg*. 2019;43(4):1117–1120. doi: 10.1007/s00268–018–04895–8
- Nagino M. Perihilar cholangiocarcinoma: a surgeon's viewpoint on current topics. *J Gastroenterol*. 2012;47(11):1165–76. doi: 10.1007/s00535–012–0628–6
- Moskvicheva L. I. Photodynamic therapy in patients with hilar cholangiocarcinoma. *Research in Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2019; 6(1): 75–82. (in Russ.) doi: 10.17709/2409–2231–2019–6–1–7
Москвичева Л. И. Фотодинамическая терапия у больных раком проксимальных внепеченочных желчных протоков. *Исследования и практика в медицине*. 2019; 6(1): 75–82. doi: 10.17709/2409–2231–2019–6–1–7.
- Shiryaev A. A., Musaev G. K., Levkin V. V., et al. Combined treatment of nonresectable cholangiocarcinoma complicated by obstructive jaundice. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. (in Russ.) 2019 Jun;26:218–223. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.04.006
- Liu J., Xue P., Deng J. Therapeutic effect of photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: Protocol for meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(8): e9863. doi: 10.1097/MD.00000000000009863
- McCaughan J. S. Jr, Mertens B. F., Cho C., Barabash R. D., Payton H. W. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report. *Arch Surg*. 1991;126(1):111–3. doi: 10.1001/archsurg.1991.01410250119022
- Ortner M. E., Caca K., Berr F., et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*. 2003 Nov;125(5):1355–63. doi: 10.1016/j.gastro.2003.07.015
- Moole H., Tathireddy H., Dharmapuri S., et al. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017 Feb 21;23(7):1278–1288. doi: 10.3748/wjg.v23.i7.1278