

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/300370495>

# Diagnostics of the tumour of the proximal extrahepatic bile ducts at the early stage of its development with the use of per-oral cholangioscopy

Article · January 2015

DOI: 10.17116/dokgastro201541-231-36

CITATION

1

READS

13

5 authors, including:



**Guido Costamagna**

Catholic University of the Sacred Heart

913 PUBLICATIONS 15,021 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Diomedea project [View project](#)



immunity and GI diseases [View project](#)

## Диагностика опухоли проксимального отдела внепеченочных желчных путей на ранней стадии при помощи пероральной холангиоскопии

Проф. G. COSTAMAGNA<sup>1</sup>, А.А. ГВОЗДЕВ\*<sup>2</sup>, к.м.н., с.н.с. М.С. БУРДЮКОВ<sup>3</sup>, к.м.н. Л.А. МАРИНОВА<sup>4</sup>, к.м.н., доц. С.В. КАШИН<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Отделение эндоскопии клиники Джемелли Католического университета, Рим, Италия; <sup>2</sup>ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; <sup>3</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва; <sup>4</sup>БУЗ ГКБ №7 Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

### Diagnostics of the tumour of the proximal extrahepatic bile ducts at the early stage of its development with the use of per-oral cholangioscopy

G. COSTAMAGNA<sup>1</sup>, A.A. GVOZDEV<sup>2</sup>, M.S. BURDYUKOV<sup>3</sup>, L.A. MARINOVA<sup>4</sup>, S.V. KASHIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Digestive Endoscopy Unit, Gemelli Catholic University Hospital, Rome, Italy; <sup>2</sup>State budgetary healthcare facility «Yaroslavl' Regional Clinical Oncological Hospital»; <sup>3</sup>Federal state budgetary institution «N.N. Blokhin Russian Oncological Research Centre»; Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; <sup>4</sup>Budgetary healthcare facility «City Clinical Hospital No 7», Moscow Health Department, Moscow, Russia

Холангиокарцинома остается сложным для диагностики заболеванием с плохим прогнозом. Пациенты с этой патологией обычно выявляются на поздней стадии, когда возможности специального лечения уже исчерпаны. Механическая желтуха чаще всего является первым проявлением заболевания. В случае, когда стандартные методы диагностики, включающие трансабдоминальное ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию и эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию, не дают полного ответа на поставленные клиницистами вопросы, холангиоскопия является многообещающей методикой для выявления холангиокарциномы на ранней стадии заболевания.

*Ключевые слова:* холангиокарцинома, механическая желтуха, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, холангиоскопия, внепеченочный желчный проток.

Cholangiocarcinoma is a disease having the unfavourable prognosis and difficult to diagnose. This pathology is usually detected at the late stages of its evolution when the possibilities for its specialized treatment are virtually exhausted. In most cases, obstructive jaundice is the earliest manifestation of the disease. The standard diagnostic methods including transabdominal ultrasound study, computed tomography, magnetic resonance imaging, and endoscopic retrograde cholangiopancreatography not infrequently fail to provide all necessary clinical information. It is concluded that cholangioscopy provides a promising tool for the diagnostics of cholangiocarcinoma at the early stages of the disease.

*Keywords:* cholangiocarcinoma, obstructive jaundice, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCPG), cholangioscopy, extrahepatic bile duct.

Холангиокарцинома встречается в 3% случаев от общей заболеваемости раком пищеварительной системы, и чаще всего локализуется в проксимальной части внепеченочных желчных протоков. Пациенты с холангиокарциномой обычно выявляются на поздней стадии, когда возможности специального противоопухолевого лечения уже исчерпаны. Для постановки этого диагноза необходимы, во-первых, мультидисциплинарный подход с участием хирургов-онкологов, специалистов лучевой диагностики и врачей-эндоскопистов, а во-вторых, применение современных методов исследования (трансабдоминальное ультразвуковое исследование, компьютер-

ная и магнитно-резонансная томография с виртуальной холангиопанкреатографией, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография). Холангиоскопия является многообещающей методикой для выявления холангиокарциномы на ранней стадии заболевания.

Мы хотели бы представить клинический случай больного с подозрением на раннюю стадию холангиокарциномы. Этот случай был продемонстрирован в ходе 15-й международной конференции «YES 2015 — Высокие технологии в эндоскопии пищеварительной системы», проходившей 6—7 июля 2015 г. в Ярославле.

Клинический случай

Больная 59 лет поступила в ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница» для обследования по поводу обструкции проксимальной части холедоха.

При поступлении в больницу по месту жительства пациентка предъявляла жалобы на боли в области правого подреберья, пожелтение склер и кожного покрова, обесцвечивание кала и потемнение мочи в течение одной недели. По данным УЗИ брюшной полости, внутripеченочные протоки были не расширены, диаметр холедоха в проксимальном отделе составлял 8 мм, в дистальном — 7 мм; в проксимальном отделе внепеченочных желчных путей определялось гиперэхогенное образование 1,9×1,3 см без акустической тени. На сериях МРТ органов брюшной полости (рис. 1) определялась умеренная билиарная гипертензия с блоком на уровне впадения пузырного протока и наличие дефекта наполнения в общем печеночном протоке, более вероятно, вследствие опухолевого образования. Данные клинических анализов крови подтверждали механическую желтуху. Проводилась антибактериальная, дезинтоксикационная и спазмолитическая терапия с положительным эффектом. Учитывая подозрение на онкологическую природу механической желтухи, пациентка была направлена в Ярославскую областную клиническую онкологическую больницу (ЯОКОБ) для дальнейшего обследования и определения тактики лечения.

Из анамнеза известно, что пациентка ранее не отмечала признаков билиарной гипертензии, у нее не было сахарного диабета, туберкулеза, она отрицает курение и злоупотребление алкоголем. У пациентки имеется вирусный гепатит В с 1979 г. (после гемотрансфузии по поводу фурункулеза). Признаков желтухи на момент поступления не отмечалось. При пальпации живота наличия опухолевидных образований и болей не определялось.

Данные лабораторных методов при поступлении в ЯОКОБ: лейкоциты  $7,1 \cdot 10^9$ /л, эритроциты  $4,42 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 144 г/л, тромбоциты  $176 \cdot 10^9$ /л, глюкоза крови 4,5 ммоль/л, общий белок 70 г/л, общий билирубин 19 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 111 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 60 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 38 ЕД/л, аланинаминотрансфераза 51 ЕД/л, амилаза крови 60 ЕД/л, креатинин 94 мкмоль/л, мочевины 4,46 ммоль/л. Маркеры гепатита В положительные.

Учитывая наличие дефекта наполнения в проксимальной части внепеченочных желчных путей по данным УЗИ и МРТ брюшной полости, для установления точного диагноза было принято решение выполнить эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) с холангиоскопией и прицельной биопсией.

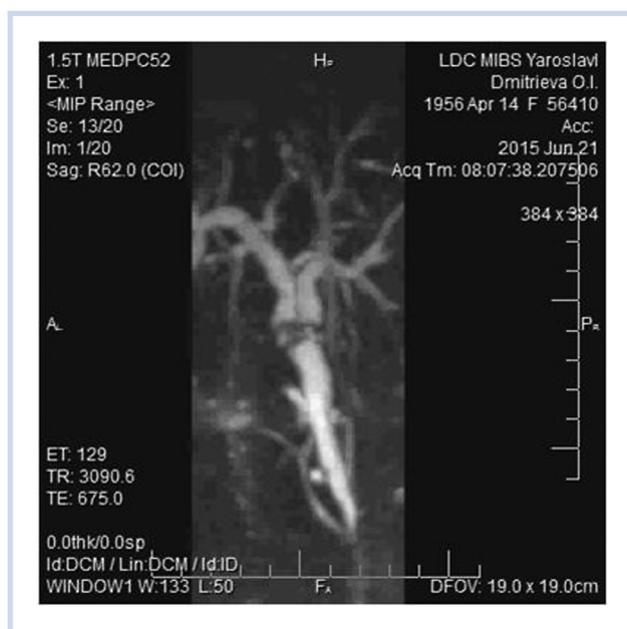
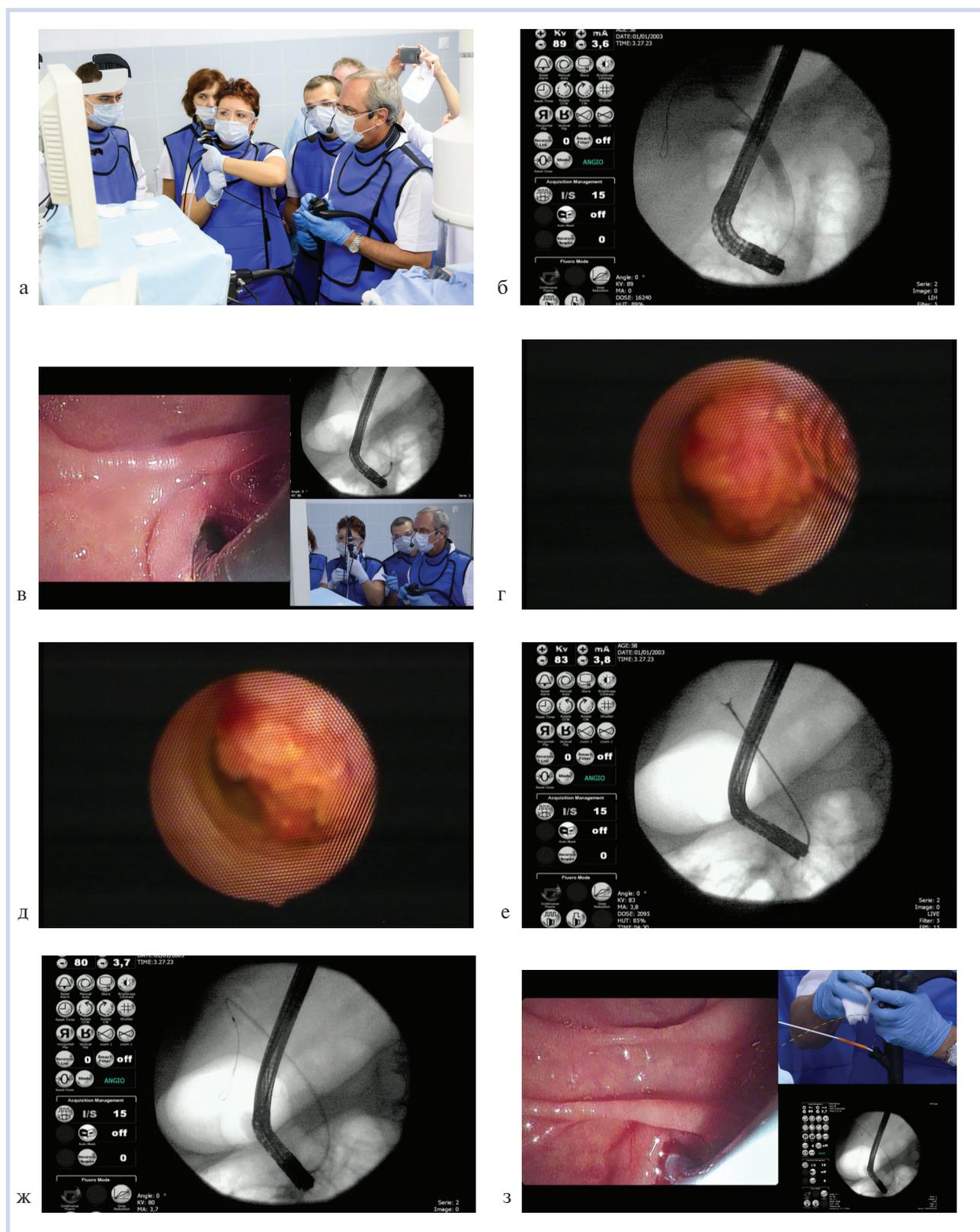


Рис. 1. Данные МРТ: определяется умеренная билиарная гипертензия с наличием дефекта наполнения в общем печеночном протоке.

Ход операции представлен на рис. 2, а. Видеодуоденоскоп Pentax ED-3490ТК с каналом 4,2 мм свободно проведен в желудок, затем в нисходящую ветвь двенадцатиперстной кишки. Большой дуоденальный сосочек не увеличен, из устья порционно поступает светлая желчь. Селективно канюлирован холедох, введено 10 мл контрастного вещества. Рентгенологическое исследование: правый и левый долевыe протоки достигают 6—7 мм, более мелкие внутripеченочные протоки также несколько расширены, гепатикохоледох шириной 7—8 мм, в его верхней трети тотчас под конфлюенсом, не переходя на него, на протяжении 10—15 мм определяется сужение просвета до 1—3 мм за счет внутripросветного образования размерами до 10—15 мм, округлой формы, неоднородной структуры (см. рис. 2, б). Пузырный проток не контрастируется. Операционный диагноз: образование общего печеночного протока (Бисмут I).

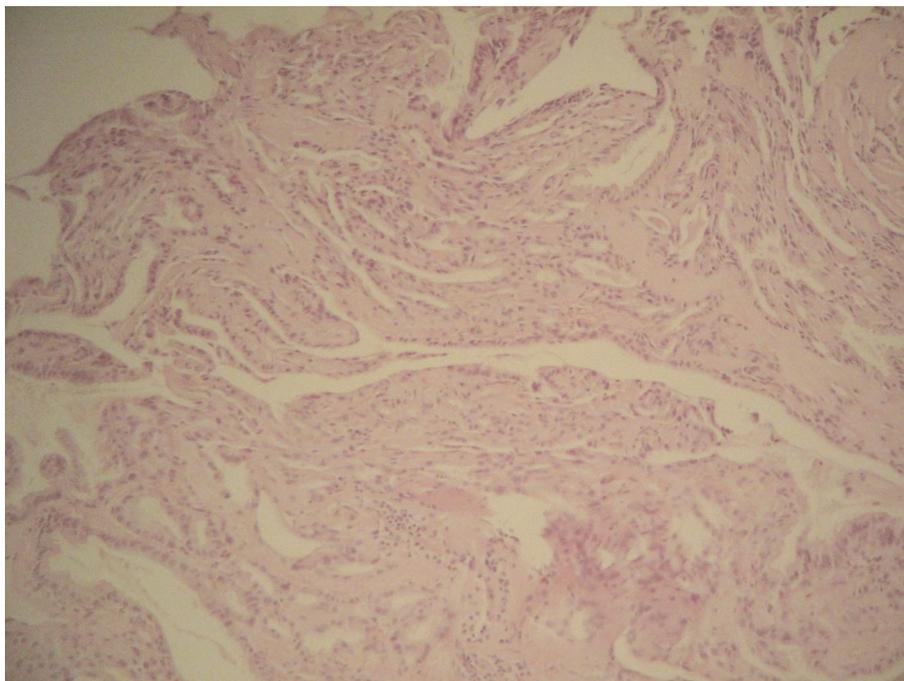
План: папиллосфинктеротомия, холангиоскопия, биопсия, билиодуоденальное стентирование путем установки пластикового стента.

Ход: выполнена папиллосфинктеротомия длиной 11 мм, устье холедоха раскрылось до 4 мм. Холедохофиброскоп Pentax по инструментальному каналу (4,2 мм) проведен в проксимальные отделы гепатикохоледоха (см. рис. 2, в), визуализирована ворсинчатая опухоль вышеуказанных размеров (см. рис. 2, г, д), затем выполнена внутripротоковая биопсия (см. рис. 2, е). После биопсии с целью профилактики механической желтухи и холангита



**Рис. 2.** Выполнение ЭРХПГ, холангиоскопии, внутривидеопротоковой биопсии и билиодуоденального стентирования.

а — эксперты в операционной (справа налево): Гвидо Костаманья (Рим, Италия), Михаил Сергеевич Бурдюков (Москва, Россия), Людмила Анатольевна Маринова (Москва, Россия), медсестра — Т.Ю. Колесова; б — ЭРХПГ: в верхней трети гепатикохоледоха, тотчас под конfluenceм, не переходя на него, определяется сужение просвета около 3 мм за счет внутриспросветного образования размерами до 15 мм; в — заведение холедохоскопа Pentax в желчные пути через канал видеодуоденоскопа Pentax ED3490TK, используя методику «mother-baby» пероральной холангиоскопии; г, д — ворсинчатая опухоль проксимального отдела гепатикохоледоха размером до 15 мм, визуализированная при пероральной холангиоскопии; е — выполнение внутривидеопротоковой биопсии опухоли гепатикохоледоха; ж, з — билиодуоденальное стентирование: установка пластикового стента Boston Scientific 10 Fr 12 см, проксимальный конец стента расположен в правом долевого протоке на 2 см выше зоны окклюзии, дистальный выступает в просвет кишки на 1,5 см.



**Рис. 3.** Гистологический материал, полученный при биопсии после холангиоскопии.

Определяются тубулярные и ворсинчатые структуры аденомы со снижением стратификации эпителия, увеличением ядерно-цитоплазматического отношения, низкой митотической активностью; воспалительная инфильтрация практически отсутствует; тенденция к фиброзированию стромы. Заключение: полиповидная ворсинчато-тубулярная аденома желчных путей с low-grade дисплазией. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .

установлен пластиковый стент Boston Scientific 10 Fr 12 см (см. рис. 2, ж, з). Гистологическое описание полученного материала: полиповидная ворсинчато-тубулярная аденома желчных путей с low-grade дисплазией (рис. 3).

После установления диагноза пациентка была направлена на консультацию в ведущее онкологическое учреждение. Через 1 мес после диагностики и установки стента пациентка чувствовала себя удовлетворительно, признаков механической желтухи и холангита не отмечалось.

### Обсуждение

В литературе принято относить к опухолям проксимальных желчных протоков новообразования, исходящие из эпителия желчных протоков, локализующиеся от места впадения в общий печеночный проток пузырного протока до начала сегментарных печеночных протоков второго порядка [1]. В честь патоморфолога Gerald Klatskin, в 1965 г. опубликовавшего первое крупное подробное исследование большого числа наблюдений, опухоли проксимальных желчных протоков стали именовать как опухоли Клацкина. По данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, опубликованным в 2015 г. [2], в

России заболеваемость холангиокарциномой увеличилась с 2003 по 2013 г. с 1,99 до 2,3 на 100 000 населения в год. В Ярославской области заболеваемость холангиокарциномой в 2013 г. составила 3,93 на 100 000 населения в год. Смертность от этого заболевания в России в 2013 г. составила 2,61, а в Ярославской области этот показатель был выше — 3,15 на 100 000 населения в год. Большинство пациентов с впервые установленным диагнозом холангиокарцинома погибают в первый год после выявления заболевания, что обусловлено поздней диагностикой и запущенностью опухолевого процесса. Даже при операбельном процессе 5-летняя выживаемость не превышает 15% [3]. В исследовании DeOliveira и соавт. (2007 г.), несмотря на наличие негативных краев резекции в 78% случаев, метастазы в лимфатических узлах отмечены у 60% пациентов [4]. По данным другого исследования, резектабельность при холангиокарциноме составила 56%, при этом III стадия или выше встречалась у 60% пациентов, прошедших резекцию [5].

Однако при стадии T1 прогноз после хирургической резекции очень хороший, а 5-летняя выживаемость достигает 100% [6]. При стадии T1 опухоль ограничена стенкой протока и локализуется в пределах слизистого или фибромышечного слоя, без вовлечения лимфатических узлов. Поэтому для

улучшения отдаленных результатов лечения пациентов с холангиокарциномой внепеченочных желчных протоков большее внимание следует уделять ранней диагностике причин механической желтухи. Наиболее часто встречающиеся симптомы при холангиокарциноме внепеченочных желчных протоков — желтуха (90%), кожный зуд (66%), боль в животе (30—50%), потеря массы тела (30—50%), лихорадка (около 20%) [7]. Дополнительные методы диагностики включают в себя эндосонографию, УЗИ, КТ, МРТ и ЭРХПГ. Получить морфологическую верификацию до операции затруднительно в виду выраженного фиброза в зоне опухоли. Браш-цитология и внутривнутрипротоковая биопсия имеют чувствительность не более 50% [8]. В виду этого эндоскопия желчных протоков с прицельной биопсией дают наиболее высокие результаты в дифференциальной диагностике при механической желтухе, особенно у пациентов с подозрением на рак желчных путей [9].

В обзоре Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии, посвященном внутривнутрипротоковым биопсиям технологиям, обсуждаются несколько вариантов холангиоскопии, основным отличием которых является способ «доставки» эндоскопа: наиболее изученный и стандартизованный вариант — «mother-baby» пероральная холангиоскопия, выполняемая одним оператором («Spyglass», «Boston Scientific», США) или двумя врачами, а также вариант «прямой» доставки с использованием ультратонкого эндоскопа [10].

Исследование желчных путей, при котором два врача выполняют эндоскопию с применением тонкого аппарата («baby»), проводимого через инструментальный канал дуоденоскопа («mother»), принято называть «mother-baby» пероральной холангиоскопией. Обычно перед исследованием выполняют широкую папиллосфинктеротомию. После введения холедохоскопа для лучшей визуализации желчные пути заполняются физиологически раствором,

хотя в последнее время обсуждается использование CO<sub>2</sub>, причем его применение улучшает качество исследования [11]. Основной точкой приложения является визуализация структур желчных путей, взятие прицельной биопсии, а также лечение сложного холедохолитиаза. Осложнения встречаются в 7—8% случаев, а при проведении лечебных процедур — до 18% [12]. Ограничением метода являются дороговизна, сложность выполнения, хрупкость и быстрая поломка аппаратов, а также необходимость вовлечения в процесс двух врачей. После проведения холангиоскопии рекомендуется назначение антибиотиков, в ряде случаев необходимо дренирование желчных путей для профилактики холангита. Несмотря на это, возможность прицельной биопсии значительно повышает ценность холангиоскопии перед «слепой» биопсией под рентгенологическим контролем [13].

В нашем случае образование проксимального отдела холедоха было слишком мало для точной диагностики при помощи УЗИ и МРТ. Учитывая что при ЭРХПГ был выявлен дефект наполнения в гепатикохоледохе, проведенная пероральная холангиоскопия позволила четко визуализировать полиповидное образование, а выполненная после этого прицельная биопсия помогла верифицировать опухолевое образование на ранней стадии, при лечении которого можно добиться хороших отдаленных результатов.

Таким образом, диагностика холангиокарциномы внепеченочных желчных протоков остается пока сложной задачей, поскольку большинство пациентов поступают в запущенной стадии заболевания. При синдроме механической желтухи, если холангиокарцинома заподозрена клинически, а результаты УЗИ, КТ или МРТ, а также холангиографии не дают полного ответа на поставленные вопросы, холангиоскопия с прицельной биопсией — это безопасный и эффективный подход к более точному и раннему диагнозу.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневский В.А., Тарасюк Т.И. Диагностика и хирургическое лечение рака проксимальных печеночных протоков. *Практическая онкология*. 2004;5(2):126-134.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2015.
3. Федоров В.Д., Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З., Гаврилин А.В. Хирургическое лечение рака общего печеночного протока. *Кремлевская медицина*. 2000;2:13-16.
4. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007;245:755-762. doi:10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3.
5. Joo YH, Myung SJ, Kim MH, Kim HK, Lee CL, Bang SJ, Park W, Kim SH, Joo KR, Lee JH, Lee SK, Min YI, Gong GY. Clinical study on 193 cases of extrahepatic bile duct carcinoma and its prognostic factors. *Korean J Gastroenterol*. 1999;33:114-123.
6. Mizumoto R, Ogura Y, Kusuda T. Definition and diagnosis of early cancer of the biliary tract. *Hepatogastroenterology*. 1993;40:69-77.
7. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist*. 2004;9:43-57. doi:10.1634/theoncologist.9-1-43.
8. Abu-Hamda EM, Baron TH. Endoscopic management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004;24:165-175. doi:10.1055/s-2004-828893.
9. Yang HJ, Kim JH, Chun JY, Kim SJ, Lee SH, Kim H, Hwang JH. Adenocarcinoma in situ of the common bile duct diagnosed by cholangioscopy. *Korean J Intern Med*. 2012;27:211-215. doi:10.3904/kjim.2012.27.2.211.
10. Tringali A., Lemmers A, Meves V, Terheggen G, Pohl J, Manfredi G, Häfner M, Costamagna G, Devière J, Neuhaus H, Caillol F, Giovannini M, Hassan C, Dumonceau JM. Biliopancreatic intraductal imaging: ESGE technology review. *Endoscopy*. 2015;47:739-753. doi:10.1055/s-0034-1392584.

11. Ueki T, Mizuno M, Ota S, Ogawa T, Matsushita H, Uchida D, Numata N, Ueda A, Morimoto Y, Kominami Y, Nanba S, Kurome M, Ohe H, Nakagawa M, Araki Y. Carbon dioxide insufflation is useful for obtaining clear images of the bile duct during peroral cholangioscopy (with video). *Gastrointest Endosc.* 2010;71:1046-1051.  
doi:10.1016/j.gie.2010.01.015.
12. Arya N, Nelles SE, Haber GB, Kim YI, Kortan PK. Electrohydraulic lithotripsy in 111 patients: a safe and effective therapy for difficult bile duct stones. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2330-2334.  
doi:10.1111/j.1572-0241.2004.40251.x.
13. Nishikawa T, Tsuyuguchi T, Sakai Y, Sugiyama H, Miyazaki M, Yokosuka O. Comparison of the diagnostic accuracy of peroral video-cholangioscopic visual findings and cholangioscopy-guided forceps biopsy findings for indeterminate biliary lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2013;77:219-226.  
doi:10.1016/j.gie.2012.10.011.