

УДК 616.361-006

Опухоль Клатскина

(Обзор литературы)

И.В. Маев¹, Д.Т. Дичева¹, Д.Н. Андреев¹, Т.В. Пенкина²

¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

² ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России»

Klatskin tumor

(Review of literature)

I.V. Mayev¹, D.T. Dicheva¹, D.N. Andreyev¹, T.V. Penkina²

¹ Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov» Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Federal healthcare government agency «Main clinical hospital Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»

Цель обзора. Статья посвящена обзору накопленных литературных данных о редкой форме холангиокарциномы, локализованной в области бифуркации печеночных протоков и названной в честь Джеральда Клатскина.

Основные положения. Ведущим клиническим проявлением данного заболевания является обструктивная желтуха с отсутствием абдоминального болевого синдрома. Гистологическая картина представлена аденокарциномой ацинарного, тубулярного, трабекулярного, альвеолярного или папиллярного типа. Приведена классификация Bismuth–Corlette, позволяющая более точно дифференцировать локализацию поражения печеночных протоков;

The aim of review. Article reviews of cumulated literature data on the rare form of cholangiocarcinoma in bifurcation of hepatic ducts and named after Gerald Klatskin.

Key points. Obstructive jaundice at the absence of abdominal pain is leading clinical symptom of this disease. The histological pattern is represented by adenocarcinoma of acinar, tubular, trabecular, alveolar or papillary types. Bismuth–Corlette classification, that allows more precise differentiation of hepatic ducts lesion localization, is presented; diagnostic methods are discussed in details.

Conclusion. Difficulties of diagnosis and verification of Klatskin tumor determine a broad field for differential

Маев Игорь Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор Департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Контактная информация: proped@mail.ru

Mayev Igor V. – MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Medical Science, head of the chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov». Contact information: proped@mail.ru

Дичева Диана Тодоровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. Контактная информация: di.di4eva@yandex.ru

Dicheva Diana T. – MD, lecturer of chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov». Contact information: di.di4eva@yandex.ru

Андреев Дмитрий Николаевич – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Пенкина Татьяна Васильевна – кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ, полковник внутренней службы, начальник 4-го терапевтического отделения ФКУЗ «ГКГ МВД России»

подробно рассмотрены методы диагностики данной патологии.

Заключение. Трудности распознавания и верификации опухоли Клатскина определяют широкое поле для дифференциальной диагностики. В силу нечастого распространения заболевание может представлять серьезную проблему в определении генеза холестатического синдрома.

Ключевые слова: холангиокарцинома, опухоль Клатскина, желтуха, холестаза.

diagnostics. By virtue of low frequency disease represents a serious problem in assessment of cholestatic syndrome origin.

Key words: cholangiocarcinoma, Klatskin tumor, jaundice, cholestasis.

В 1965 г. Джеральд Клатскин в *American Journal of Medicine* описал 13 наблюдений особой формы злокачественной опухоли желчных протоков, локализованной в области бифуркации печеночных протоков, впоследствии эта форма была названа его именем [12, 23].

По современным представлениям опухоль Клатскина — это небольшого размера злокачественное новообразование в области развилки печеночных протоков, характеризующаяся инфильтративным ростом по ходу желчного протока и через его стенку [1, 13, 23].

В среднем в мире диагностируется около 2000–3000 случаев холангиокарцином в год, при этом на опухоль Клатскина приходится около 67% [9, 13]. В общей структуре злокачественных новообразований *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) данная патология занимает 3% [13]. Средний возраст больных колеблется от 55 до 65 лет, несколько чаще опухоль Клатскина встречается у мужчин — 57–61% [1]. На аутопсии рак общего печеночного протока выявляют в 0,01% случаев [8].

К факторам риска развития опухоли Клатскина относят заболевания с аутоиммунным компонентом (первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз, язвенный колит), кисты холедоха, гепатолитиаз, паразитарные инфекции (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*), а также ряд генетических заболеваний (синдром Кароли, дефицит α -1-антитрипсина, синдром Линча, синдром Ли-Фраумени) [1, 9, 13, 19, 23].

Трансформация тканевой структуры желчных протоков по злокачественному типу ассоциирована с рядом мутаций генома. На сегодняшний день описан широкий спектр мутаций протоонкогенов и генов-онкосупрессоров при новообразованиях желчевыводящей системы, приводящих к бесконтрольной пролиферации, дедифференцировке, супрессии апоптоза и, как следствие, к злокачественной трансформации [9, 20, 23, 27]. Этот список включает мутации таких протоонкогенов, как: c-erb-b2, c-met, K-ras, c-myc, а также генов-супрессоров опухоли: p53 и bcl-2 [9, 19, 20, 23]. К сожалению, детальных данных о молекулярно-патогенетических аспектах формирования зло-

качественных новообразований желчевыводящей системы мало по сравнению с более распространенными опухолями ЖКТ.

Микроскопическая картина опухоли Клатскина представлена аденокарциномой ацинарного, тубулярного, трабекулярного, альвеолярного или папиллярного типа [1, 18, 19, 23]. Папиллярный тип встречается реже и характеризуется более высокой резектабельностью и более высокой выживаемостью больных [18]. В большинстве случаев эта опухоль сопровождается склерозированием, имеет хорошо развитую фиброзную стromу [1, 18].

Ведущим клиническим проявлением заболевания является обструктивная желтуха с отсутствием болевого абдоминального синдрома, которая выявляется почти у всех пациентов [12, 13, 19, 23]. В работе В.А. Вишневого и соавт. анализируются результаты наблюдения 166 больных с опухолью Клатскина в возрасте от 16 до 84 лет. Среди обследованных преобладали мужчины — 58,4% старше 50 лет (69,3%). У большей части пациентов наблюдалась желтуха тяжелой степени (общий билирубин превышал 200 мкмоль/л). У больных отмечались следующие симптомы [1]:

- кожный зуд — 87%;
- холангит — 52,4% (гнойный абсцедирующий — 20%);
- потеря в массе тела — 20%;
- боли в эпигастрии и правом подреберье — 15,6%.

Вышеприведенные данные отечественных авторов о соотношении клинических проявлений опухоли Клатскина согласуются с данными иностранных специалистов [19, 23].

Стадии онкологического процесса устанавливаются согласно стандартизированной классификации TNM для опухолей желчных протоков с локализацией в области ворот печени (табл. 1 и 2) [9, 19, 23].

Для более точной дифференцировки локализации опухоли в печеночных протоках нередко используют классификацию Bismuth—Corlette (см. рисунок) [4, 6, 23]. В соответствии с данной классификацией различают следующие типы:

Таблица 1

TNM классификация холангиокарциномы с локализацией в области ворот печени [16]

Размеры и распространенность первичной опухоли (Т)	
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis	Карцинома <i>in situ</i>
T1	Опухоль ограничена желчным протоком с вовлечением в патологический процесс мышечного или фиброзного слоев
T2a	Опухоль распространяется за пределы стенки желчного протока на окружающую жировую ткань
T2b	Опухоль распространяется на прилежащую паренхиму печени
T3	Опухоль распространяется на унилатеральные ветви портальной вены или печеночной артерии
T4	Опухоль распространяется на: портальную вену или ее ветви билатерально, или на общую печеночную артерию, или билатерально на ветви желчного протока второго порядка, или унилатерально на ветви желчного протока второго порядка с вовлечением контралатеральных портальной вены или печеночной артерии
Степень поражения регионарных лимфатических узлов (N)	
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Метастазы в регионарных лимфатических узлах (включая лимфатические узлы, расположенные вдоль пузырного протока, общего желчного протока, печеночной артерии и портальной вены)
N2	Метастазы в периаортальные, перикаваальные лимфоузлы, лимфоузлы верхней мезентериальной артерии и/или лимфоузлы чревной артерии
Наличие отдаленных метастазов (M)	
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Есть отдаленные метастазы

Таблица 2

Стадирование холангиокарциномы с локализацией в области ворот печени по критериям TNM классификации [16]

Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T1-3	N1	M0
IVa	T4	N0-1	M0
IVb	Любая T	N2	M0
	Любая T	Любая N	M1

I — опухоль общего печеночного протока без инфильтрации его бифуркации;

II — опухолевая инвазия в области бифуркации общего печеночного протока;

IIIa — преимущественная инвазия зоны бифуркации общего печеночного протока и правого печеночного протока;

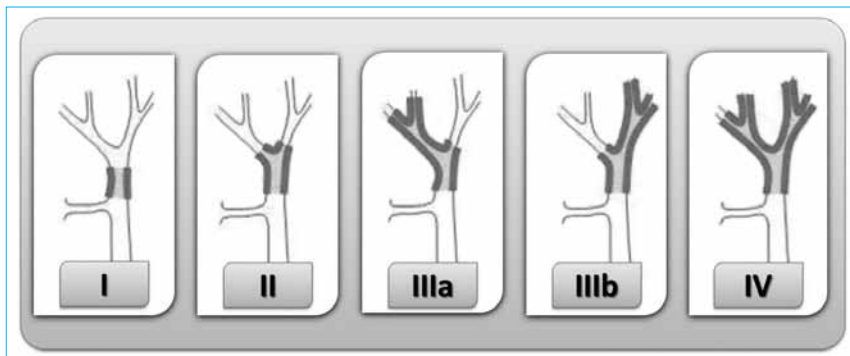
IIIb — преимущественная инвазия зоны бифуркации общего печеночного протока и левого печеночного протока;

IV — опухолевое поражение обоих печеночных

протоков или мультифокальное распространение процесса.

Диагностика опухоли Клатскина включает оценку клинических проявлений заболевания, лабораторные методы исследования, УЗИ, *цветное доплеровское картирование* (ЦДК), *компьютерную томографию* (КТ) с внутривенным болюсным усилением, *магнитно-резонансную томографию* (МРТ), а также методики прямого контрастирования желчных протоков — *чрескожную чреспеченочную холангиографию* (ЧЧХС), *эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию* (ЭРХПГ) [1, 12, 13, 19].

В анализе крови выявляют нарушения, характерные для механической желтухи и синдрома холестаза (повышенный за счет прямого уровень билирубина, увеличенная активность щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, при этом данные показатели могут быть очень высокими) [1, 4, 8, 13, 23]. Изменения в системе гемокоагуляции развиваются практически у всех больных с холангиокарциномами [1]. Наибольшей чувствительностью обладает онкомаркер СА-19-9, высокий уровень которого определяется в 80% случаев [1, 4, 19]. Уровень онкомаркера СЕА также может повышаться, но его чувствительность и специфичность более низкие [4]. В настоящее время изучаются перспективы применения в клинической практике новых онкомаркеров. В



Классификация холангиокарциномы в области ворот печени по Bismuth–Corlette [4, 6]

частности, муцин 5АС (MUC5AC) показывает обнадеживающие результаты с чувствительностью 71% и специфичностью 90% [4, 5].

По мнению В.А. Вишневого и соавт., обнаружение уровня блока желчеотведения является одним из ключевых пунктов в решении дальнейшей тактики лечения [1]. Однако опухоль Клатскина трудна для выявления и границы ее чаще определяются по вторичным признакам — изменениям желчных протоков выше опухолевой стриктуры [1, 19].

К числу главных неинвазивных методов визуализации относится УЗИ. Ультрасонографические особенностями опухоли Клатскина являются: расширение внутривнутрипеченочных желчных протоков, отсутствие визуализации участков протоковой системы ниже стриктуры, а также наличие спавшегося желчного пузыря [1, 2, 4, 22]. В случае визуализации опухоль определяется как образование в области ворот печени, в проекции слияния долевых печеночных протоков, имеет нечеткие, неровные контуры, неоднородную, преимущественно изо- или несколько гиперэхогенную структуру [1, 2, 22].

При проведении ЦДК в большинстве случаев не обнаруживаются сосуды внутри образования [2, 22]. Выявление экстравазальной компрессии печеночной артерии и признаков портальной внепеченочной гипертензии может быть связано с распространением процесса на печеночно-двенадцатиперстную связку [1].

При КТ определяются те же признаки, что и при УЗИ, а также такой неспецифический признак, как атрофия одной из долей печени и гипертрофия контралатеральной [1, 23]. Это явление наблюдается, когда опухоль препятствует оттоку желчи одной из долей печени в сочетании с инвазией в ипсилатеральную ветвь воротной вены, вызывая компенсаторную гипертрофию прогивоположенной доли печени [1, 10]. Информативна КТ и для идентификации состояния регионарных лимфатических узлов [14].

Другим визуализационным методом диагностики опухоли Клатскина является МРТ. Она

обладает достаточно высокой информативностью, позволяя визуализировать опухолевый очаг, протоковую систему печени, сосудистые структуры, а также отдаленные метастазы [1, 4]. МРТ с одновременным применением МРХПГ дает возможность сгенерировать трехмерную реконструкцию билиарного дерева при довольно высокой информативности о состоянии желчевыводящих путей [21].

Инвазивные методы прямого контрастирования билиарного дерева, такие как ЧЧХГ и ЭРХПГ, можно отнести к наиболее значимым методам диагностики опухоли Клатскина. Оба метода способны предоставить информацию о наличии блока желчеотведения, его локализации и размерах [1, 4, 19, 23]. ЧЧХГ высокоинформативна в визуализации проксимального уровня обтурации желчных протоков, в то время как ЭРХПГ позволяет получить информацию, как правило, только о нижней границе обтурации [1]. Одним из преимуществ ЧЧХГ и ЭРХПГ является возможность непосредственного проведения биопсии для верификации диагноза. Недостатком является риск развития осложнений, таких как пост-ЭРХПГ панкреатит (4–10%), бактериобилия (30–100%), кровотечение, сепсис [4, 7, 11].

Стоит отметить, что, как и указывал Джеральд Клатскин в своей оригинальной статье, визуализационные методы исследования иногда сопряжены с такими находками, которые нередко препятствуют установлению правильного диагноза. В частности, он описывает деформацию стенки двенадцатиперстной кишки, которая заставляла подозревать новообразование головки поджелудочной железы [12].

Трудности распознавания и верификации опухоли Клатскина определяют широкое поле для дифференциальной диагностики, которая, в первую очередь, проводится с первичным склерозирующим холангитом, доброкачественными стриктурами желчных путей, синдромом Мириizzi, метастатическим поражением ворот печени, раком желчного пузыря и гепатоцеллюлярной карциномой [1].

Выбор метода лечения, как и дальнейший прогноз течения заболевания, в большинстве случаев зависит от резектабельности опухоли, стадии процесса на момент постановки диагноза и локализации поражения по классификации Bismuth–Corlette [1, 4, 13, 19, 23].

Сегодня единственный метод лечения способный обеспечить полное излечение от опухоли — это ее полное удаление [1, 3, 4, 13, 19, 23]. Как правило, операция заключается в резекции ворот

печени с право- или левосторонней гемигепатэктомией и регионарной лимфаденэктомией. По мнению ряда специалистов, подготовка к хирургическому вмешательству должна включать в себя разрешение синдрома холестаза (снижение уровня билирубина в сыворотке крови) [24]. Признаками нерезектабельности опухоли являются билобарное вовлечение воротной вены и печеночной артерии, обширная инвазия в обе доли печени и наличие отдаленных метастазов [4, 24, 26].

К методам паллиативной терапии относятся эндоскопическое чрескожное чреспеченочное дренирование и транспапиллярное дренирование с возможностью имплантации стента. По статистике в стентировании желчных протоков нуждаются от 50 до 90% пациентов [13]. Стентирование билиарного дерева позволяет устранить имеющуюся обструкцию и соответственно синдром холестаза, однако часто сопряжено с увеличением в перспективе риска развития холангита [13, 18, 23]. Транспапиллярное дренирование выполняется с использованием стента из синтетических (тефлон, полиуретан, полиэтилен) или металлического материалов и в целом имеет ряд преимуществ по сравнению с чрескожным чреспеченочным методом дренирования. К числу преимуществ относят меньшие показатели летальности и количества осложнений в сочетании с большей физиологичностью данного метода (желчь оттекает в кишечник).

Список литературы

1. Вишневецкий В.А., Тарасюк Т.И. Диагностика и хирургическое лечение рака проксимальных отделов внепеченочных желчных протоков (опухоль Клатскина) // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 126–134.
1. Vishnevsky V.A., Tarasyuk T.I. Diagnostics and surgical treatment of cancer of proximal parts of extrahepatic bile ducts (Klatskin tumor) // Practical oncology. – 2004. – Vol. 5, N 2. – P. 126–134.
2. Ультразвуковая диагностика в абдоминальной и сосудистой хирургии / Под. ред. Кунцевич Г.И. – Минск, 1999. – 252 с.
2. Ultrasound diagnostics in abdominal and vascular surgery / ed.: Kuntsevich G.I. – Minsk, 1999. – 252 p.
3. Федоров В.Д., Вишневецкий В.А., Кубышкин В.А. и др. Хирургическое лечение рака общего печеночного протока // Кремлевская мед. – 2000. – № 2. – С. 13–16.
3. Fedorov V.D., Vishnevsky V.A., Kubyshekin V.A., et al. Surgical treatment of cancer of common hepatic duct // Kremlevskaya med. – 2000. – N 2. – P. 13–16.
4. Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990–2009. World J Gastroenterol. 2009; 15 (34):4240–62.
5. Bamrungphon W, Prempracha N, Bunchu N, et al. A new mucin antibody/enzyme-linked lectin-sandwich assay of serum MUC5AC mucin for the diagnosis of cholangiocarcinoma. Cancer Lett. 2007; 247:301–8.
6. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. Surg Gynecol Obstet. 1975; 140:170–8.
7. Chen CY, Shiesh SC, Tsao HC, Lin XZ. The assessment of biliary CA 125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma – the influence of sampling time and hepatolithiasis. Hepatogastroenterology. 2002; 49:616–20.
8. Dawson JL, Heaton ND. Carcinoma of the biliary tree and gallbladder. Surgery Inter Edit. 2006; 17:84–8.
9. De Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, et al. Biliary tract cancers. NEJM. 1999; 341 (18):1368–78.
10. Hann LE, Getrajdman GI, Brown KT, et al. Hepatic lobar atrophy: association with ipsilateral portal vein obstruction. AJR Am J Roentgenol. 1996; 167:1017–21.
11. Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, et al. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. Arch Surg. 1999; 134:261–6.
12. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic ducts at its bifurcation within the porta hepatis. Am J Med, 1965; 38:241–56.
13. Kuang D, Wang G. Hilar cholangiocarcinoma: Pathology and tumor biology. Front Med China 2010; 4:371–7.
14. Lee HY, Kim SH, Lee JM, et al. Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined CT and cholangiography with revised criteria. Radiology. 2006; 239:113–21.
15. Mihalache F, Tantau M, Diaconu B, et al. M. Survival and quality of life of cholangiocarcinoma patients: a prospective study over a 4 year period. J Gastrointest Liver Dis 2010; 9:285–90.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary Cancers. V 1.2011. 1. National Comprehensive Cancer Network.

17. *Ortner MA*. Photodynamic therapy in cholangiocarcinomas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18:147–54.
18. *Ouchi K, Matsuno S, Sato T*. Long – term survival in carcinoma of biliary tract. *Arch Surg*. 2007; 124:248–52.
19. *Patel T*. Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3:33–42.
20. *Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ*. Rang and Dale's Pharmacology. Elsevier Churchill Livingstone. 2007. – 792 p.
21. *Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E*, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med*. 2003; 139:547–57.
22. *Slattery JM, Sahani DV*. What is the current state-of-the-art imaging for detection and staging of cholangiocarcinoma? *Oncologist*. 2006; 11:913–22.
23. *Somer L, Andrejić B, Milošević P*. Origin and pathological characteristics of Klatskin tumor: a case report and literature review. *Pol J Pathol*. 2012; 63 (1):65–70.
24. *Su CH, Tsay SH, Wu CC*, et al. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 1996; 223:384–94.
25. *Thongprasert S*. The role of chemotherapy in cholangiocarcinoma. *Ann Oncol*. 2005; 16 (suppl 2):93–6.
26. *Todoroki T, Kawamoto T, Koike N*, et al. Radical resection of hilar bile duct carcinoma and predictors of survival. *Br J Surg*. 2000; 87:306–13.
27. *Tsuzuki T, Ogata Y, Lida S*, et al. Carcinoma of the bifurcation of the hepatic ductus. *Arch. Surg*. 1987; 205 (2):111–8.