



Оригинальная статья

Антеградная эндобилиарная щипковая биопсия под контролем оптической когерентной томографии в диагностике опухоли Клацкина: предварительные результаты

Козлов А.В.¹ • Поликарпов А.А.¹ • Моисеенко А.В.¹ • Таразов П.Г.¹ • Урбанский А.И.¹ • Латкин О.Е.² • Гранов Д.А.^{1,3}

Козлов Алексей Владимирович – д-р мед. наук, врач по рентгеноэндovasкулярной диагностике и лечению отделения ангиографии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>

✉ 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70, Российская Федерация. Тел.: +7 (921) 921 55 72. E-mail: av_kozlov@mail.ru

Поликарпов Алексей Александрович – д-р мед. наук, врач отделения ангиографии, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>. E-mail: pol1110@mail.ru

Моисеенко Андрей Викторович – врач по эндovasкулярной диагностике и лечению отделения ангиографии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1011-4533>. E-mail: med_moiseenko@mail.ru

Таразов Павел Гадельгараевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением ангиографии, гл. науч. сотр. отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>. E-mail: tarazovp@mail.ru

Урбанский Александр Иванович – канд. мед. наук, заведующий отделением патологической анатомии¹. E-mail: aurban1@mail.ru

Латкин Олег Евгеньевич – клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-5254>. E-mail: latkin97@gmail.com

Гранов Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель¹; заведующий кафедрой радиологии и хирургических технологий³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

Актуальность. Внутрпротоковая чрескожная чреспеченочная щипковая биопсия – общепринятый метод верификации внепеченочной холангиокарциномы, но показатель его чувствительности варьирует от 0 до 94%. В последние годы для диагностики различных онкологических заболеваний активно применяется оптическая когерентная томография (ОКТ).

Цель – определить диагностическую эффективность внутрпротоковой ОКТ-ассистированной щипковой биопсии у больных опухолью Клацкина.

Материал и методы. За период 2013–2021 гг. в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России наблюдали 161 больного с предварительным диагнозом опухоли Клацкина. В ретроспективное исследование включены данные 48 больных, у которых выполнена 51 процедура щипковой биопсии. У 14 (29%) пациентов основной группы биопсию осуществляли с учетом данных ОКТ. Контрольную группу составили 34 (71%) пациента с биопсией без ОКТ.

Результаты. Технический успех процедур был достигнут во всех наблюдениях. В основной группе чувствительность составила 92,3%, в контрольной – 73,3% ($p=0,32$), а специфичность – 100 и 85,7% ($p=0,88$) соответственно. Злокачественное поражение желчевыводящих путей было выявлено при использовании ОКТ в 13 случаях против 23 в контрольной группе, при этом степень дифференцировки опухоли определена в 64,3% ($n=9$) и 48,7% ($n=18$) ($p=0,89$) случаев соответственно. У пациентов основной группы не зафиксировано нежелательных явлений, связанных с выполнением ОКТ и забором материала. В контрольной

группе в 4 из 37 процедур (10,8%) развилась гемобилия, которая была купирована консервативными методами в течение 1 суток без увеличения срока госпитализации.

Заключение. Предварительные результаты исследования свидетельствуют о том, что антеградная эндобилиарная щипковая биопсия – безопасная и высокоинформативная методика. ОКТ-навигация перед забором опухолевого материала увеличивает показатели чувствительности и специфичности диагностики. Это дает возможность индивидуально подходить к выбору химиотерапии. ОКТ представляется перспективной методикой для дифференциальной диагностики стриктур желчных протоков. Требуется проведение дополнительных, больших по объему исследований для внедрения ее в повседневную практику.

Ключевые слова: внепеченочная холангиокарцинома, опухоль Клацкина, оптическая когерентная томография, щипковая биопсия, холангиодренирование

Для цитирования: Козлов АВ, Поликарпов АА, Моисеенко АВ, Таразов ПГ, Урбанский АИ, Латкин ОЕ, Гранов ДА. Антеградная эндобилиарная щипковая биопсия под контролем оптической когерентной томографии в диагностике опухоли Клацкина: предварительные результаты. Альманах клинической медицины. 2022;50(4):237–244. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-017.

Поступила 23.03.2022; доработана 27.05.2022; принята к публикации 30.05.2022; опубликована онлайн 10.06.2022

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России; 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация



Холангиокарцинома – наиболее распространенная злокачественная опухоль желчевыводящих путей [1, 2]. Опухоль Клацкина локализуется проксимальной места слияния общего печеночного и пузырного протоков [3].

Резекция печени признана методом лечения, позволяющим достичь наилучшего результата. Однако операбельны лишь 20–27% больных [4], при этом медиана выживаемости составляет 25–40 месяцев, а пятилетняя выживаемость не превышает 28% [2, 5]. Медиана выживаемости больных, получавших паллиативное лечение по поводу местнораспространенного рака, составляет 13,8–16,7 месяца, метастатического – 7,5–9,3 месяца [6].

Морфологическая верификация опухоли Клацкина считается непростой процедурой вследствие тяжелого состояния больных и особенностей анатомического расположения. Внутрипротоковая чрескожная чреспеченочная щипковая биопсия – один из лучших методов, но показатель его чувствительности находится в широком диапазоне от 0 до 94%. Большинство ложноотрицательных результатов связано с эндофитным ростом опухоли.

В последние годы для диагностики различных онкологических заболеваний активно применяется оптическая когерентная томография (ОКТ). С помощью этого метода можно получить изображение поверхностных тканей организма человека *in vivo* в ближнем инфракрасном диапазоне длин волн с пространственным разрешением 10–20 мкм в реальном масштабе времени [7–9].

Целью настоящего исследования было определение эффективности внутрипротоковой ОКТ-ассистированной щипковой биопсии в диагностике опухоли Клацкина.

Материал и методы

За период 2013–2021 гг. в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России наблюдали 161 больного (78 мужчин и 83 женщин) в возрасте от 31 до 91 года (средний возраст 62 года) с предварительным диагнозом опухоли Клацкина. Чрескожное чреспеченочное холангиодrenaрование до поступления в наш центр было выполнено у 143 (89%), в РНЦРХТ – у 11 (7%). Только у 7 (4%) пациентов опухоль не сопровождалась гипербилирубинемией.

Гистологическая верификация осуществлена в других клиниках ($n=36$), на основании исследования послеоперационного материала (резекция печени без предварительной биопсии, $n=25$), а также в ряде случаев не выполнялась из-за

тяжести состояния больных (3–4 балла по шкале ECOG, нарушение свертываемости крови, рецидивирующий холангит, $n=17$). У остальных 83 пациентов был произведен забор материала для морфологического исследования. Из окончательного анализа исключены 35 больных с браш-биопсией.

Таким образом, материалом контролируемого открытого одноцентрового нерандомизированного ретроспективного исследования были данные 48 пациентов, у которых выполнена 51 процедура щипковой биопсии. Больные проходили обследование перед радикальным удалением опухоли Клацкина. Наличие отрицательного результата биопсии не служило противопоказанием к проведению лапаротомии, так как в первую очередь на установление диагноза влияла клинко-рентгенологическая картина внепеченочной холангиокарциномы. Основную группу составили 14 (29%) больных (5 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 39 до 81 года (средний возраст 59 лет), которым биопсию осуществляли с учетом данных ОКТ, контрольную – 34 (71%) пациента (14 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 31 до 91 года (средний возраст 62 года) с биопсией без ОКТ. Морфологические результаты подтверждали последующим исследованием послеоперационного материала или клинко-рентгенологическими данными наблюдения (у больных с доброкачественными стриктурами; уровень достоверности доказательств 5).

Критерии включения в исследование были следующими: письменное добровольное согласие пациента на обследование и лечение; отсутствие морфологической верификации опухоли Клацкина; количество баллов по шкале ECOG 0–2; показатели крови: гемоглобин >90 г/л, тромбоциты $>100 \times 10^9$ /л, лейкоциты $<18 \times 10^9$ /л, фибриноген <10 г/л; отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.

Проводимые методики были одобрены (повторно) локальным этическим комитетом ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России (протокол № 03-04/2022 от 28.04.2022). Диагностические и лечебные процедуры, сбор данных и материала, а также опрос проводили после получения от больных добровольного письменного согласия.

Для оценки достоверности разности показателей применяли *t*-критерий Стьюдента. В качестве исследуемых показателей использованы выборочные доли (относительные частоты). Доверительные интервалы для них строились по методу Фишера. Для особых случаев (0 и 100%) применялась формула вероятности биномиального распределения

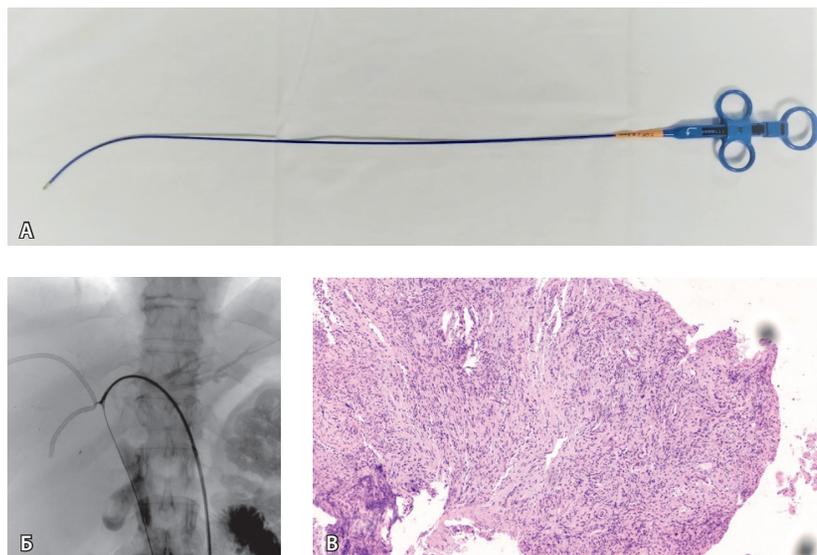


Рис. 1. Щипковая биопсия у пациента с опухолью Клацкина, Bismuth IV. **А** – рентгеноконтрастные изгибаемые/вращающиеся биопсийные щипцы Cordis BIPAL 7 F (2,33 мм) длиной 50 см. **Б** – холангиография с последующей щипковой биопсией опухоли общего печеночного протока из левого доступа. Видны раскрытые бранши щипцов. **В** – биопсийный материал. Фрагмент стенки желчного протока с разрастанием низкодифференцированной аденокарциномы (окраска гематоксилином и эозином; $\times 6$)

для событий, которые не происходят. Все вычисления проводились в программе Microsoft Excel 2019.

Методика биопсии

Забор материала осуществляли, используя имеющийся доступ от ранее установленного наружно-внутреннего холангиодренажа. С целью профилактики осложнений, связанных с травматизацией функционального канала, взятие гистологического материала выполняли не ранее чем через 5 суток после первичного дренирования.

Щипковую биопсию выполняли под местной анестезией. Первым этапом удаляли холангиодренаж на проводнике диаметром 0,035 дюйма.

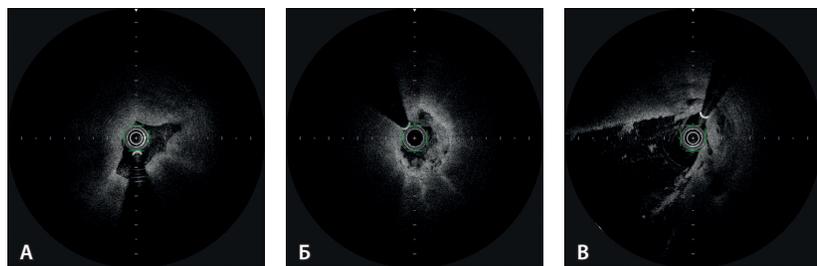


Рис. 2. Оптическая когерентная томография: поперечные срезы желчного протока в норме и при опухолевых стриктурах. **А** – неизменная стенка холедоха. Желчный проток спавшийся, щелевидной формы с четкими стенками и слоями. **Б** – признаки злокачественной стриктуры: сужение просвета, выраженное нарушение слоистости и наличие множества гипорефлекторных зон неправильной формы. **В** – гиперрефлективная слизистая оболочка холедоха, характерная для опухоли Клацкина

Интродьюсер 7–10 F (2,3–3,0 мм) проводили в желчные протоки проксимальнее места обструкции, после чего выполняли холангиографию с введением контрастного вещества йопромид, йогексол, йоверсол. Оценивали локализацию, протяженность и распространенность опухолевой стриктуры по классификации Bismuth – Corlette.

После холангиографии удаляли проводник, чтобы оптимально получить материал по всей окружности стриктуры. Для забора использовали рентгеноконтрастные изгибаемые/вращающиеся биопсийные щипцы Cordis BIPAL 7 F длиной 50 см. Через интродьюсер устанавливали щипцы в зону обструкции и раскрытыми браншами упирались в стенку желчного протока, пораженного опухолью. Щипцы плотно смыкали и одновременно подтягивали их наружу. Материал забирали 4 раза из разных участков стриктуры: 3 фрагмента для гистологического и 1 для цитологического исследования.

Процедуру заканчивали установкой билиарного дренажа в первоначальное положение для адекватного оттока желчи. После выполнения биопсии материал отправляли на морфологическое исследование (рис. 1).

Методика оптической когерентной томографии ОКТ выполняли на аппарате LunaWave (Terumo, Япония) катетером FastView, предназначенным для исследования просвета коронарных артерий и поверхностного слоя стенок сосудов. Первым этапом проводили калибровку аппаратуры. После этого на проводнике диаметром 0,035 дюйма удаляли наружно-внутренний холангиодренаж, устанавливали в желчные протоки интродьюсер 7–10 F и проводили в двенадцатиперстную кишку диагностический катетер 5 F. Затем выполняли смену стандартного проводника на более тонкий (0,014 дюйма), после чего катетер удаляли.

Датчик ОКТ устанавливали на проводнике через опухолевую стриктуру в тонкую кишку. В автоматическом режиме “pullback” выполняли обратную протяжку диагностического катетера (от большого дуоденального сосочка через стриктуру ворот печени до неизмененных проксимальных желчных ходов) со скоростью 40 мм/с на расстояние 150 мм. Скорость съемки составляла 158 кадров в секунду. Во время протяжки мануальным способом через боковой «рукав» интродьюсера вводили 20 мл контрастного вещества. Эта манипуляция позволяла расширить неизмененные желчные протоки, четче визуализировать ригидную стриктуру и уменьшить артефакты изображения.



Сравнение данных щипковой биопсии в комбинации с оптической когерентной томографией и без нее

Показатель	ОКТ + щипковая биопсия	95% доверительный интервал	Щипковая биопсия	95% доверительный интервал	Значение <i>p</i>
Количество процедур	14		37		
Чувствительность	92,3%	72,4–100	73,3%	56,4–87,3	0,32
Специфичность	100%	5,0–100	85,7%	52,7–100	0,88
Прогностичность положительного результата	100%	77,9–100	95,7%	83,8–100	0,66
Прогностичность отрицательного результата	50%	0,9–99,1	42,9%	19,1–68,6	0,83
Точность	92,9%	74,2–100	75,7%	54,8–83,7	0,17
Определение степени дифференцировки:	9/13 (64,3%)	38,4–86,3	18/23 (48,7%)	36,2–76,9	0,89
G1	4		6		
G2	2		7		
G3	3		5		
недифференцированный рак без опухолевых элементов	4		5		
без опухолевых элементов	1		14		
Осложнения I степени	0	0–19,3	10,8%	4,3–24,7	0,03

ОКТ – оптическая когерентная томография

Дальнейшее построение изображения на мониторе ОКТ занимало около 20 секунд. Выполняли оценку и интерпретацию полученных данных, сравнивая с результатами прямой холангиографии. При необходимости автоматическое исследование повторяли. Воспроизводили изображения двух видов: поперечный срез желчного протока из выбранного участка и «комбинированное изображение» продольного среза протока с миллиметровой шкалой для облегчения навигации. Глубина изображения составляла 1–2 мм, что соответствовало визуализации микроструктуры стенки желчного протока с разрешением до 10 мкм. Признаками злокачественного процесса считали выраженное нарушение слоистости структуры и/или наличие множества гипорефлекторных зон неправильной формы (рис. 2).

После изучения полученных данных отключали автоматический режим ОКТ и еще раз датчиком уже в мануальном режиме определяли участки стриктуры, из которых планировали взять гистологический материал. Одновременно совмещали изображения, определяя положение

катетера FastView с помощью рентгеноскопии. После удаления датчика ОКТ выполняли прицельную щипковую биопсию из намеченных областей под контролем рентгеноскопии.

Результаты

Технический успех процедуры (51 биопсия у 48 больных) был достигнут во всех наблюдениях. Чувствительность в исследуемой группе ($n=14$) составила 92,3% против 73,3% ($p=0,32$) в контрольной ($n=37$), а специфичность – 100% против 85,7% ($p=0,88$) (таблица). Следует отметить, что при 100% чувствительности в основной группе доверительный интервал составил от 5 до 100%.

Злокачественное поражение желчевыводящих путей было выявлено при использовании ОКТ в 13 случаях против 23, при этом степень дифференцировки опухоли определена у 64,3% ($n=9$) против 48,7% ($n=18$) ($p=0,89$) соответственно.

При лапаротомии ложноотрицательные результаты биопсий наблюдались после 1 процедуры забора материала в основной группе и после 8 в контрольной.

Диагноз внепеченочной холангиокарциномы не подтвердился по данным 6 щипковых биопсий у 4 пациентов и в 1 случае при ОКТ. После определения маркеров аутоиммунного поражения печени, выполнения магнитно-резонансной и компьютерной томографии в динамике у этих больных установлен диагноз склерозирующего холангита. В этих случаях операция не выполнялась.

У пациентов исследуемой группы не было нежелательных явлений, связанных с выполнением ОКТ и забором материала. В контрольной группе в 4 из 37 процедур (10,8%) развилась гемобилия, которая была купирована консервативными методами в течение 1 суток. Эти осложнения отнесены к I степени по классификации CIRSE (2017) как не увеличившие сроки обычного послеоперационного периода [10].

Таким образом, щипковая биопсия выполнялась у всех пациентов без последующего развития серьезных осложнений. Применение ОКТ практически не увеличивало длительность процедуры, позволяло визуализировать стенку желчного протока в месте обструкции. Благодаря предварительной навигации удалось улучшить показатели диагностического теста щипковой биопсии, однако большинство из них не были статистически значимыми.

Обсуждение

Сложность клинической диагностики опухоли Клацкина на ранних стадиях связана



с отсутствием патогномичных симптомов заболевания. Усталость, анорексия, потеря массы тела характерны для большинства онкологических пациентов и отмечаются в 56% наблюдений. Первым проявлением у 90% больных становится безболевая желтуха: заболевание манифестирует при большом объеме опухоли, способном перекрыть просвет желчного протока [3, 11].

Аденокарцинома средней и низкой степени дифференцировки составляет 90–95% случаев [2]. По характеру опухолевого роста выделяют 3 подтипа: склерозирующий ($\geq 70\%$), узловой (20%) и папиллярный (5–10%).

Дифференциальный диагноз опухоли Клацкина проводят с доброкачественными стриктурами, первичными новообразованиями и метастазами других опухолей. При исследовании гистологического материала оперированных больных в 10–15% случаев обнаруживаются доброкачественные заболевания печени [2, 5]. Так, по данным К. Tsalis и соавт. (2019), лишь у 58 (79,5%) из 73 пациентов после резекции был подтвержден диагноз холангиоцеллюлярного рака. В остальных случаях диагностированы желчекаменная болезнь, синдром Мириззи, склерозирующий холангит, метастазы в лимфатические узлы [12]. В нашем исследовании опухоль Клацкина не подтвердилась у 4 (8,3%) пациентов: по данным дополнительного обследования у всех имел место склерозирующий холангит.

Морфологическая верификация опухоли Клацкина – технически сложная процедура. Возможности чрескожной пункционной биопсии ограничены из-за удаленного анатомического расположения холангиокарциномы, наличия магистральных сосудов в воротах печени и «стелющегося» роста опухоли. Именно поэтому основными методиками забора ткани желчных протоков признаны внутривисцеральные манипуляции антеградным или ретроградным (эндоскопическим) доступами.

По данным большинства авторов, чрескожная чреспеченочная щипковая биопсия – один из лучших методов верификации: показатель ее специфичности составляет 100%. Частота истинных положительных результатов также высока – 88% [13]. Вместе с тем чувствительность метода находится в широком диапазоне: от 0 до 94% [14]. Это объясняется несколькими факторами. Так, при неизменной внутренней стенке протока необходимо выполнять биопсию через слизистую оболочку, что ухудшает результаты забора. Наличие стента в желчных протоках мешает четко определить зону опухоли и взять достаточное

количество материала. Кроме того, не рекомендуют перед биопсией делать баллонную дилатацию и последующее эндопротезирование, так как расправленная стриктура не позволяет зацепиться щипцами за патологическую ткань и материал удается собрать только в дистальной части опухоли [13]. Еще один недостаток – возникновение «артефактов раздавливания»: в 8–9% из-за повреждения браншами образцов ткани гистологическая оценка невозможна или весьма затруднена [14].

В нашем исследовании чувствительность и специфичность биопсии в контрольной группе составили 73,3 и 85,7%, что соответствует данным большинства авторов. Мы связываем 8 ложноотрицательных результатов с техническими трудностями забора: у всех этих пациентов материал был взят из одной, а не из разных точек стриктуры из-за невозможности свободной манипуляции инструментами вследствие особенностей анатомического строения желчных протоков.

В последние годы растет число публикаций о применении ОКТ в онкологической практике [7, 9, 15]. В основе метода лежит исследование в реальном времени отраженного низкокогерентного излучения ближнего инфракрасного диапазона от поверхностных слоев тканей организма, имеющих различные оптические свойства. ОКТ характеризуется высокой разрешающей способностью (7–40 мкм) при достаточной глубине сканирования (до 3 мм) [16]. Такие показатели просто недостижимы для других методов томографии (рентгеновской, магнитно-резонансной, ультразвуковой) [8]. Дополнительная информация о патологических изменениях в желчных ходах увеличивает чувствительность и специфичность последующей внутривисцеральной биопсии. Метод ОКТ не требует специальной подготовки пациента, существенно не увеличивает время процедуры и количество вводимого контрастного вещества.

Впервые ОКТ-исследование желчных протоков выполнили на патологоанатомическом материале в 1998 г. G.J. Tearney и соавт. [17]. Первое применение этого метода во время эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии у 4 пациентов описано в 2001 г. U. Seitz и соавт. [16, 18]. Последующие работы доказали, что чувствительность ОКТ в диагностике характера стриктур желчных протоков составляет 75–90%, специфичность – 65–90%. Эти данные сопоставимы с результатами цитологических исследований после браш-биопсии [16]. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, технология ОКТ не получила широкого распространения, вероятно,

из-за малой глубины проникновения, субоптимального разрешения и технических трудностей получения изображений.

Основные работы, посвященные изучению ОКТ-изображения панкреатобилиарной зоны, принадлежат Р.А. Testoni и В. Mangiavillano [9]. Авторы обнаружили, что во время ОКТ общего желчного протока можно распознать 3 слоя на глубине 1–2 мм. М. Arvanitakis и соавт. (2009) определили 2 основных критерия малигнизации: нарушение или полное исчезновение слоистой структуры стенки и наличие больших арелекторных зон, вероятно обусловленных наличием опухолевых сосудов [19]. Это было подтверждено данными В.В. Попова и соавт. (2016) [15]. Мы также придерживались этих рентгенологических критериев, что позволило более точно выбрать место предполагаемой биопсии и получить результаты лучше, чем в контрольной группе: чувствительность и специфичность составили 92,3 и 100% соответственно.

Более глубокий анализ ОКТ-изображений провели А. Tyberg и соавт. [16] на томографе, позволяющем создавать изображения поперечного сечения с глубиной проникновения 3 мм и разрешением 7 мкм при сканировании на расстоянии в 6 см. Были проанализированы изменения тканей желчных и вирсунгова протоков, характерных для злокачественного процесса у 86 пациентов. Статистически значимыми оказались фестончатость стенки, гипержелезистая слизистая оболочка и гиперрефлективность поверхности протока.

По сравнению с другими методами инструментальной диагностики стриктур панкреатобилиарной зоны ОКТ имеет ряд преимуществ. Во-первых, диагностический ОКТ-катетер имеет меньший диаметр, чем холангиоскоп или катетер внутриспросветного ультразвукового исследования, и его легче провести через суженные участки. Во-вторых, в отличие от холангиоскопии, выявляющей только поверхностные изменения слизистой оболочки, ОКТ визуализирует степень распространения эндифитных опухолей, у которых видимый край новообразования не совпадает с уровнем внутрисклеточной инвазии. В-третьих, во время ОКТ мы получаем циркулярное изображение всего желчного протока, в отличие от конфокальной эндомикроскопии, одновременно оценивающей только небольшие области. В-четвертых, на изображениях внутриспросветного ультразвукового исследования видно только два (а не три, как при ОКТ) слоя стенки желчного протока: внутренний гипоехогенный (состоящий

из слизистой, собственных мышц и волокон подсерозной оболочки) и внешний гиперэхогенный слой (представленный жировой частью подсерозной оболочки, серозной оболочкой и границей между последней и окружающими органами) [20]. Еще одно неоспоримое достоинство ОКТ – ее разрешение в 1–10 мкм, которое не воспроизводят ультразвуковые методики, что делает ОКТ менее операторозависимой [15]. Тем не менее самостоятельное использование ОКТ в диагностике стриктур панкреатобилиарной зоны считается недостаточным: ее применение видится в сочетании с другими методами.

Технический успех ОКТ составляет 100% и она не сопровождается осложнениями [16]. Мы также не наблюдали нежелательных явлений: манипуляции, связанные с протяжкой катетера, малотравматичны и их можно сравнить с рутинной заменой наружно-внутреннего холангиодренажа.

Внутрипротоковый забор гистологического материала – относительно безопасная процедура. Z. Li и соавт. (2017) не регистрировали тяжелых нежелательных явлений после биопсии у 826 больных [13]. Сходные данные приводят и другие исследователи [2, 5, 14], отмечающие лишь единичные осложнения. При достаточно большом числе процедур (51) и четырехкратном взятии ткани желчных протоков мы отметили только 4 эпизода преходящей гемобилиии.

Проведенное исследование имеет лимитирующий фактор: группа исследования состоит из 14 пациентов. Этого недостаточно для окончательных выводов об эффективности метода ОКТ-биопсии. Предположительно, с увеличением объема данных многие показатели таблицы, характеризующие тенденцию к улучшению, могут оказаться статистически значимыми. Полученные предварительные результаты показывают перспективность методики и служат стимулом для ее дальнейшего изучения.

Заключение

Предварительные результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что антеградная эндобилиарная щипковая биопсия – безопасная и высокоинформативная методика. ОКТ-навигация перед забором опухолевого материала увеличивает показатели чувствительности и специфичности диагностики. ОКТ панкреатобилиарной зоны представляется перспективной методикой для дифференциальной диагностики стриктур желчных протоков. Требуется проведение дополнительных, больших по объему исследований для внедрения ее в повседневную практику. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 056-00102-21 «Разработка методики внутрипротоковой фотодинамической терапии и внутриартериальной регионарной химиотерапии для лечения пациентов с нерезектабельными опухолями Клацкина».

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов

А.В. Козлов – сбор и анализ данных литературы, клинического материала, написание текста; А.А. Поликарпов – концепция и дизайн статьи,

участие в операциях; А.В. Моисеенко – участие в обследовании пациентов, выполнение диагностических процедур; П.Г. Таразов – концепция, дизайн и редактирование статьи; А.И. Урбанский – морфологический анализ биопсийного материала; О.Е. Латкин – сбор и обработка материала, статистический анализ данных; Д.А. Гранов – концепция исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, editors. The state of cancer care to the population of Russia in 2019. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 239 p. Russian.]
- Dondossola D, Ghidini M, Grossi F, Rossi G, Foschi D. Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2020;26(25):3542–3561. doi: 10.3748/wjg.v26.i25.3542.
- Алиева СБ, Базин ИС, Бредер ВВ, Борисов ВИ, Виршке ЭР, Долгушин БИ, Ледин ЕВ, Лукьянченко АБ, Медведева БМ, Мороз ЕА, Патютко ЮИ, Поляков АН, Подлужный ДВ, Сагайдак ИВ, Сергеева ОН, Францев ДЮ. Как желчевыводящей системы: клинические рекомендации. М.; 2020. 51 с. [Alieva SB, Bazin IS, Breder VV, Borisov VI, Virshke JeR, Dolgushin BI, Ledin EV, Lukjanchenko AB, Medvedeva BM, Moroz EA, Patjutko Jul, Poljakov AN, Podluzhnyj DV, Sagajdak IV, Sergeeva ON, Francev DJu. Clinical guidelines: Cancer of the biliary system. Moscow; 2020. 51 p. Russian.]
- Sharma P, Yadav S. Demographics, tumor characteristics, treatment, and survival of patients with Klatskin tumors. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(2):231–236. doi: 10.20524/aog.2018.0233.
- Rizvi S, Eaton J, Yang JD, Chandrasekhara V, Gores GJ. Emerging Technologies for the Diagnosis of Perihilar Cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2018;38(2):160–169. doi: 10.1055/s-0038-1655775.
- Bisello S, Buwenge M, Palloni A, Autorino R, Cellini F, Macchia G, Deodato F, Cilla S, Brandi G, Tagliaferri L, Cammelli S, Valentini V, Morganti AG, Mattiucci GC. Radiotherapy or Chemoradiation in Unresectable Biliary Cancer: A Retrospective Study. *Anticancer Res.* 2019;39(6):3095–3100. doi: 10.21873/anticancer.13445.
- Кукош ВМ, Васенин СА, Горохов ГГ, Рыхтик ПИ, Шкалова ЛВ, Геликонов ГВ, Горшкова ТН, Романов ВС, Загайнов ВЕ. Интраоперационная оценка распространенности рака проксимальных желчных протоков методом оптической когерентной томографии. *Анналы хирургической гепатологии.* 2013;18(2):21–29. [Kukosh VM, Vasenin SA, Gorokhov GG, Rykhtik PI, Shkalova LV, Gelikonov GV, Gorshkova TN, Romanov VS, Zagainov VE. [Intraoperative assessment of the prevalence of proximal bile duct cancer by optical coherence tomography]. *Annals of HPB Surgery.* 2013;18(2):21–29. Russian.]
- Гришанов ВН, ред. Оптическая когерентная томография в медицинской диагностике [Электронный ресурс]. Самара: Изд-во СГАУ; 2015. 37 с. Доступно на: http://repo.ssau.ru/bitstream/Metodicheskie-ukazaniya/Opticheskaya-kogerentnaya-tomografiya-v-medicinskoj-diagnostike-Elektronnyi-resurs-metod-ukazaniya-53426/1/Гришанов_В.Н._Оптическая.pdf. [Grishanov VN, editor. [Optical coherence tomography in medical diagnostics]. Samara: SGAU; 2015. 37 p. Russian. Available from: http://repo.ssau.ru/bitstream/Metodicheskie-ukazaniya/Opticheskaya-kogerentnaya-tomografiya-v-medicinskoj-diagnostike-Elektronnyi-resurs-metod-ukazaniya-53426/1/Гришанов_В.Н._Оптическая.pdf.]
- Testoni PA, Mangiavillano B. Optical coherence tomography in detection of dysplasia and cancer of the gastrointestinal tract and bilio-pancreatic ductal system. *World J Gastroenterol.* 2008;14(42):6444–6452. doi: 10.3748/wjg.14.6444.
- Filippidis DK, Binkert C, Pellerin O, Hoffmann RT, Krajina A, Pereira PL. Cirse Quality Assurance Document and Standards for Classification of Complications: The Cirse Classification System. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(8):1141–1146. doi: 10.1007/s00270-017-1703-4.
- Poruk KE, Pawlik TM, Weiss MJ. Perioperative Management of Hilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(10):1889–1899. doi: 10.1007/s11605-015-2854-8.
- Tsalis K, Parpoudi S, Kyziridis D, Ioannidis O, Savvala NA, Antoniou N, Symeonidis S, Konstantaras D, Mantzoros I, Pramateftakis MG, Kotidis E, Angelopoulos S. Klatskin tumors and "Klatskin-mimicking lesions": our 22-year experience. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(2):121–128. doi: 10.17235/reed.2018.5749/2018.
- Li Z, Li TF, Ren JZ, Li WC, Ren JL, Shui SF, Han XW. Value of percutaneous transhepatic cholangiobiospy for pathologic diagnosis of obstructive jaundice: analysis of 826 cases. *Acta Radiol.* 2017;58(1):3–9. doi: 10.1177/0284185116632386.
- Boos J, Yoo RJ, Steinkeler J, Ayata G, Ahmed M, Sarwar A, Weinstein J, Faintuch S, Brook OR. Fluoroscopic percutaneous brush cytology, forceps biopsy and both in tandem for diagnosis of malignant biliary obstruction. *Eur Radiol.* 2018;28(2):522–529. doi: 10.1007/s00330-017-4987-5.
- Попов ВВ, Поликарпов АА, Власенко СВ, Агарков МВ, Гранов ДА, Таразов ПГ, Щербак СГ. Возможности оптической когерентной томографии в дифференциальной диагностике стриктур желчных протоков. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2016;10(3):28–34. doi: 10.25512/DIR.2016.10.3.03. [Popov VV, Polikarpov AA, Vlasenko SV, Agarkov MV, Granov DA, Tarazov PG, Scherbak SG. Possibilities of optical coherence tomography in differential diagnostics of biliary tract strictures. *Diagnostic & Interventional Radiology.* 2016;10(3):28–34. Russian. doi: 10.25512/DIR.2016.10.3.03.]
- Tyberg A, Rajman I, Novikov AA, Sejpal DV, Benias PC, Trindade AJ, Das A, Sachdev M, Khosravi F, Tarnasky P, Kedia P, Gaidhane M, Kahaleh M, Joshi V. Optical coherence tomography of the pancreatic and bile ducts: are we ready for prime time? *Endosc Int Open.* 2020;8(5):E644–E649. doi: 10.1055/a-1119-6248.
- Tearney GJ, Brezinski ME, Southern JF, Bouma BE, Boppart SA, Fujimoto JG. Optical biopsy in human pancreatobiliary tissue using optical coherence tomography. *Dig Dis Sci.* 1998;43(6):1193–1199. doi: 10.1023/a:1018891304453.
- Seitz U, Freund J, Jaeckle S, Feldchtein F, Bohnacker S, Thonke F, Gladkova N, Brand B, Schröder S, Soehendra N. First in vivo optical coherence tomography in the human bile



duct. Endoscopy. 2001;33(12):1018–1021. doi: 10.1055/s-2001-18934.

19. Arvanitakis M, Hookey L, Tessier G, Demeter P, Nagy N, Stellke A, De Maertelaer V, Devière J, Le Moine O. Intraductal optical

coherence tomography during endoscopic retrograde cholangiopancreatography for investigation of biliary strictures. Endoscopy. 2009;41(8):696–701. doi: 10.1055/s-0029-1214950.

20. Mukewar S, Carr-Locke D. Advances in Endoscopic Imaging of the Biliary Tree. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2019;29(2):187–204. doi: 10.1016/j.giec.2018.12.007.

Antegrade endobiliary forceps biopsy under the optical coherence tomography control in the diagnosis of Klatskin tumor: preliminary results

A.V. Kozlov¹ • A.A. Polikarpov¹ • A.V. Moiseenko¹ • P.G. Tarazov¹ • A.I. Urbanskiy¹ • O.E. Latkin² • D.A. Granov^{1,3}

Background: Transcutaneous transhepatic endobiliary forceps biopsy is an accepted method for verification of extrahepatic cholangiocarcinoma, but its sensitivity ranges from zero to 94%. In the recent years, optical coherence tomography (OCT) has been actively used to diagnose malignancies.

Aim: To assess diagnostic accuracy of the OCT-assisted intraductal forceps biopsy in patients with Klatskin tumor.

Materials and methods: From 2013 to 2021, 161 patients with preliminary diagnosis of Klatskin tumor were seen in Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov. The retrospective study included 48 patients and 51 procedures of the forceps biopsy. In 14 (29%) patients of the main study group, the biopsy procedure was performed with OCT assistance, whereas the control group (34 patients, 71%) had their biopsies without the OCT.

Results: All procedures were technically successful. In the main and in the control study groups, sensitivity was 92.3% versus 73.3% ($p=0.32$) and specificity 100% versus 85.7% ($p=0.88$), respectively. Malignant neoplasm of the biliary tract was found in 13 cases versus 23 in the control group, with the degree of the tumor differentiation being determined in 64.3% ($n=9$), versus 48.7% ($n=18$) ($p=0.89$), respectively. There were no adverse

events associated with OCT and biopsy sampling in the main study group. In the control group, 4/37 procedures (10.8%) were associated with hemobilia, which was successfully treated conservatively within 24 hours without any prolongation of the hospital stay.

Conclusion: Our preliminary results indicate that antegrade endobiliary forceps biopsy is a safe and informative technique. The OCT navigation increases the sensitivity and specificity of the diagnosis. This allows for a personalized choice of chemotherapy. OCT is a promising technique for differential diagnosis of Klatskin tumor from benign biliary strictures. Further large-scale studies are required to introduce it into everyday practice.

Key words: extrahepatic cholangiocarcinoma, Klatskin tumor, optic coherent tomography, forceps biopsy, cholangio-drainage

For citation: Kozlov AV, Polikarpov AA, Moiseenko AV, Tarazov PG, Urbanskiy AI, Latkin OE, Granov DA. Antegrade endobiliary forceps biopsy under the optical coherence tomography control in the diagnosis of Klatskin tumor: preliminary results. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(4):237–244. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-017.

Received 23 March 2022; revised 27 May 2022; accepted 30 May 2022; published online 10 June 2022

Alexey V. Kozlov – MD, PhD, Roentgen-Endovascular Diagnosis and Treatment Physician, Department of Angiography¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-676270>

✉ 70 Leningradsкая ul., poselok Pesochnyy, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation. Tel.: +7 (921) 921 55 72. E-mail: av_kozlov@mail.ru

Aleksey A. Polikarpov – MD, PhD, Physician, Department of Angiography; Professor, Chair of Radiology, Surgery and Oncology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>. E-mail: pol1110@mail.ru

Andrey V. Moiseenko – Endovascular Diagnosis and Treatment Physician, Department of Angiography¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1011-4533>. E-mail: med_moiseenko@mail.ru

Pavel G. Tarazov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Angiography; Chief Research Fellow, Department of Interventional Radiology and Operative Surgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>. E-mail: tarazovp@mail.ru

Alexander I. Urbanskiy – MD, PhD, Head of Department of Pathological Anatomy¹. E-mail: aurban1@mail.ru

Oleg E. Latkin – Resident Physician, Chair of Cardiovascular Surgery, Personnel Training Faculty Highly Trained, Institute of Medical Education²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-5254>. E-mail: latkin97@gmail.com

Dmitrii A. Granov – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Research Advisor¹; Head of Chair of Radiology and Surgical Technologies³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

Funding

The study was performed as a part of the State Task No. 056-00102-21 “Development of the technique for endobiliary photodynamic therapy and intra-arterial regional chemotherapy for treatment of patients with non-resectable Klatskin tumors”.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

A.V. Kozlov, literature search and analysis of the clinical data, text writing; A.A. Polikarpov, the paper concept and design, participation in operations; A.V. Moiseenko, assessment of the patients, diagnostic procedures execution; P.G. Tarazov, the paper concept and design, text editing; A.I. Urbanskiy, analysis of the biopsy samples; O.E. Latkin, data collection and management, statistical analysis; D.A. Granov, the study concept, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov; 70 Leningradsкая ul., poselok Pesochnyy, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation

²Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, 197758, Russian Federation

³Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation