



ДИАГНОСТИКА И ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Лелянов А.Д., Касумьян С.А., Козлов Д.В., Челомбитько М.А., Тимошевский А.А

ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия

Лелянов Аркадий Дмитриевич
214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28
Тел.: 55-95-61, 8 (909) 259 3360
E-mail: a-timoshevsky@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Проведен ретроспективный анализ историй болезней 72 больных раком желчного пузыря. Отмечены трудности дифференциальной диагностики с опухолями билиарного тракта, быстрое прогрессирование новообразования и высокая послеоперационная летальность (19,6%). Представлены рекомендации по раннему выявлению заболевания и улучшению результатов лечения.
Ключевые слова: рак; желчный пузырь; заболеваемость; метастазирование; диагностика; операции.

SUMMARY

Retrospective analysis of 72 patients with diseases of gall bladder cancer was conducted. The difficulty of differential diagnosis of tumors of the biliary tract, the rapid progression of tumors and a high postoperative mortality (19.6%) were noted. Presented recommendations for early detection of disease and improve treatment outcomes.

Keywords: cancer; gall bladder; morbidity; metastasis; diagnosis; operations.

Рак желчного пузыря (РЖП) занимает 5-е место в структуре онкозаболеваний желудочно-кишечного тракта и в 1–3% случаев выявляется только при гистоморфологическом исследовании материалов после холецистэктомии [12]. В связи с поздней диагностикой нередко выявляется только на последних стадиях и наиболее часто (в 78% наблюдений) сочетается с желчнокаменной болезнью [4]. Среди всех пациентов, страдающих желчнокаменной болезнью, рак ЖП, по данным ряда авторов, развивается у 0,3–3,5%. Причем заболеваемость раком ЖП среди женщин в 2–5 раз выше, чем среди мужчин [8; 13].

К предрасполагающим факторам РЖП относят желчнокаменную болезнь более 5 лет, кальцификацию стенок ЖП, ожирение, первичный склерозирующий холангит, а также аденому, папилломатоз и метаплазию эпителия ЖП. Относительный риск развития рака ЖП при семейном анамнезе очень высок и составляет 13,9% [3; 6; 8; 10].

Выявляют различные гистологические формы рака желчного пузыря: аденокарцинома, плоскоклеточный рак, недифференцированный рак.

Недифференцированный рак встречается в 8–10% случаев рака ЖП в виде двух форм: мелкоклеточный и крупноклеточный [9]. Приблизительное время прогрессирования заболевания от тяжелой дисплазии до инвазивного рака составляет 15 лет [15]. Макроскопически выделяют следующие формы рака ЖП: узловая, диффузно-инфильтративная и папиллярная. Диффузно-инфильтративная форма является наиболее частой. В запущенных формах опухоль распространяется на печень, элементы гепатодуоденальной связки, ободочную кишку и ее брыжейку и двенадцатиперстную кишку. Узловая форма встречается реже, опухоль имеет относительно четкие границы и растет в просвет пузыря или внепузырно. Папиллярный рак ЖП представляет папиллярное образование, растущее в просвет ЖП. Инвазия субсерозного слоя органа резко повышает вероятность лимфогенного и гематогенного метастазирования.

Рак ЖП относится к быстро прогрессирующим опухолям. Известны 4 пути генерализации опухолевых клеток:

- Прямая инвазия на соседние органы, и в первую очередь на печень (на IV и V сегменты). Инвазия печени является характерной особенностью РЖП и выявляется на секции у 58,9–90% больных [1].
- Лимфогенное и гематогенное метастазирование начинается при пенетрации мышечного слоя, где опухоль контактирует с многочисленными лимфатическими и кровеносными сосудами. На аутопсии лимфогенные метастазы обнаруживаются у 68,1% умерших больных [15].
- Четвертый путь распространения опухоли — перитонеальный (частота метастазов по брюшине достигает 60%).

Метастазы в печень чрезвычайно характерны для рака ЖП и отмечаются у 50–85% больных. Далее по частоте пораженных метастазами органов отмечают легкие и плевру — от 4,8 до 34,3% больных. Полученные данные аутопсии указывают, что даже при асимптомных опухолях ЖП частота гематогенного метастазирования составляет 94% [14]. Раннее лимфогенное и гематогенное метастазирование РЖП определяет плохой прогноз даже при микроскопически радикальных операциях [7].

Данные ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина свидетельствуют, что после стандартной холецистэктомии при РЖП в стадии T₁ и T₂ средняя медиана выживаемости больных составляет 9 месяцев, а 5-летняя выживаемость — всего 11%. Причем до 5 лет после стандартной холецистэктомии вероятность дожить имеют только единичные больные с распространенностью первичной опухоли, соответствующей T_{1c}-2 без метастазов в регионарные лимфоузлы [6].

В практической медицине, к сожалению, отсутствуют четкие рекомендации по раннему выявлению и лечению больных злокачественной опухолью желчного пузыря.

Цель исследования — на основе ретроспективного анализа и комплексной оценки диагностики и лечения больных раком ЖП разработать рекомендации по тактике их ведения и выявления заболевания на ранних стадиях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование основано на анализе результатов лечения 72 больных, лечившихся в клинике госпитальной хирургии. Возраст пациентов варьировал от 31 года до 90 лет. Женщин было 58 (80,5%), мужчин 14 (19,5%). Соотношение женщины/мужчины — 4:1. Абсолютно точных патогномоничных клинических и лабораторных признаков рака ЖП не установлено. Основными признаками и симптомами заболевания являлись боли в эпигастрии с эпицентром в правом подреберье (87,2% больных). Снижение аппетита, похудание, желтоватое окрашивание склер и кожи отмечены у 76,4% пациентов. Тошнота и рвота имела место в 35,8% наблюдений, жалобы на кожный зуд предъявляли 47,1% больных.

Изменения в анализах крови были неспецифичны и, как правило, выявлялись в запущенных стадиях заболевания: анемия, лейкоцитоз, повышение уровня билирубина, активности ЩФ и ГГТП. Эти показатели обычно свидетельствовали об опухолевой инвазии печени и внепеченочных желчных протоков, а также развитию других осложнений: холецистита, холангита (у 79,5% пациентов). Главную роль в диагностике рака ЖП придавали инструментальным методам исследования: УЗИ, рентгеновская компьютерная томография (РКТ), магнитно-резонансная томография (МРТГ) в режиме холангиопанкреатографии, мультиспиральная КТ (МСКТ), ЭРХПГ и лапароскопия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследование больных традиционно начинали с трансабдоминальной ультрасонографии (ТУС), которая позволяет в большинстве случаев решать разные диагностические задачи [5]. Эхографическими признаками рака ЖП являются:

- 1) нечеткий контур стенки ЖП в зоне опухоли и признаки ее экзогенности;
- 2) локальное утолщение стенки ЖП с фестончатостью ее контуров в этом очаге и выявление неподвижного эхопозитивного образования с неровными контурами в полости ЖП при экзофитном росте опухоли.

Неравномерность эхосигналов в печени в области ложа ЖП свидетельствует о высокой вероятности инфильтрации опухолью печени (рис. 1).

Необходимо отметить, что эхографические симптомы нераспространенного рака желчного пузыря трудно отличить от данных, которые выявляются

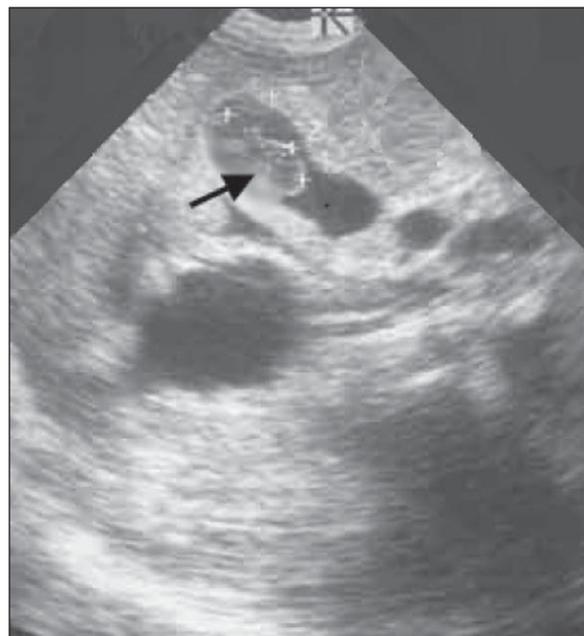


Рис. 1. ТУС желчного пузыря. Диффузно-инфильтративная форма рака ЖП. Стенки желчного пузыря утолщены с неровными контурами. Стрелкой указана опухоль, выступающая в просвет пузыря

при сгущении желчи, полипах, фиброзно-склеротически «сморщенном» желчном пузыре и при наличии множественных конкрементов, дающих выраженную акустическую дорожку. В наших наблюдениях у 8 больных была выполнена холецистэктомия по поводу острого калькулезного холецистита или наличия полипа (диагноз подтвержден эхографически), но при гистоморфологическом исследовании удаленного пузыря выявлен рак — аденокарцинома T₁₆-T₂ (рис. 2).

Представляет интерес одно клиническое наблюдение (рис. 3), в котором у больной 62 лет при УЗИ выявлен кальцинированный ЖП. При гистологическом исследовании удаленного пузыря обнаружены признаки хронического воспалительного процесса, тяжелой дисплазии и злокачественного роста — аденокарцинома.

Специфических для распространенного рака желчного пузыря РКТ-признаков нет. В 17 клинических наблюдениях РКТ позволила распознать метастазы опухоли в регионарные лимфоузлы и печень, причину обструкции внепеченочных желчных путей (инвазия опухолевого процесса ЖП или метастазы в лимфатические узлы ворот печени). Вместе с тем РКТ, как правило, не позволяла отличить распространение опухоли ЖП на внепеченочные желчные протоки от первичного поражения опухолью проксимального отдела внепеченочных желчных протоков. Наиболее информативным методом в диагностике РЖП является МРТ (использована у 12 больных), которая позволяла произвести дифференциальную диагностику патологического образования в ЖП (опухоль или не опухоль), оценить местную распространенность опухоли на печень, гепатодуоденальную связку.

Прямое контрастирование внепеченочных желчных путей при ЭРХПГ (16 больных) оказалось полезным при механической желтухе, обусловленной распространением опухоли на внепеченочные желчные протоки или метастазами в лимфоузлы

гепатодуоденальной связки. Однако при местно распространенном раке ЖП у 9 больных контрастирования ЖП не наступило. Это позволяет считать информативность этого метода в подобных случаях сниженной.

В диагностике и лечении больных раком ЖП большое значение придавали лапароскопии — выполнена у 31 (43%) больных. ЛС позволяла подтвердить или опровергнуть наличие невыявленных внутрибрюшных метастазов (в печень, по брюшине, бластоматозный асцит), значительное распространение опухоли в окружающие органы, исключающее целесообразность ее хирургического удаления, что подтверждено клиническим наблюдением (рис. 4). Основными критериями нерезектабельности считали канцероматоз брюшины в 9 (12,5%) и метастазы в печень у 11 больных (15,3%). При обнаружении РЖП, удаленного лапароскопическим методом не по поводу рака ЖП, лечебную тактику применяли в зависимости от глубины инвазии опухолью стенки ЖП.

Целесообразно использовать следующий алгоритм комплекса методов обследования: вначале УЗИ с последующим проведением РКТ или МРТ и иммунохимического анализа крови на опухолевые маркеры. При отсутствии данных, указывающих на неоперабельность заболевания, показана лапароскопия, при которой с большей вероятностью диагностируются метастазы на брюшине, оценивается распространенность опухоли на органы гепатопанкреатодуоденальной зоны. Одновременно с проведением диагностических мероприятий осуществляется оценка функционального статуса больного.

При подозрении на рак ЖП, осложненный механической желтухой с билирубинемией свыше 120 мкмоль/л, на формирование диагностического алгоритма оказывала влияние необходимость билиарной



Рис. 2. Поперечное сечение желчного пузыря. Папиллярная форма рака ЖП. Экзофитное папиллярное образование, растущее в просвет пузыря



Рис. 3. УЗС. «Фарфоровый» кальцинированный желчный пузырь. Отложение солей кальция в стенках желчного пузыря с формированием интрамурального гиалинокальциноза. В полости пузыря крупные фиксированные камни



Рис. 4. Препарат, полученный на аутопсии. Рак желчного пузыря IV стадии с распространением на печень, ворота печени; множественные метастазы в печень. В просвете ЖП — крупный конкремент. Больная В., 76 лет, умерла после explorативной лапаротомии

декомпрессии. Для этого при отсутствии метастазов в печени по данным лучевых методов диагностики выполнили у 12 больных чрескожную холангиостому (ХС) с холангиографией. При этом появлялась возможность объективно оценить внеоргannую инвазию опухоли и причину стеноза внепеченочных желчных протоков (инвазия опухоли или метастазы в лимфоузлы гепатодуоденальной связки). После купирования механической желтухи исследовали кровь на СА 19-9. Положительный результат получен у 10 из 12 больных (83,3%).

У 67 больных выполнены различные по объему операции в зависимости от вовлеченности в опухоль органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, наличия метастазов и сопутствующих заболеваний, отягощающих состояние пациентов.

Общая послеоперационная летальность составила 19,6%. Основными причинами летального исхода явились нарастание печеночной недостаточности с развитием полиорганной дисфункции и перитонит. У 20 больных в силу тяжести состояния, обусловленного генерализацией рака и сопутствующими заболеваниями, выполнены explorативная лапаротомия — 8 и ХС — 12, которая стала окончательным лечебным пособием в 7 наблюдениях. Полиповидные образования ЖП при размерах не менее 1 см, имеющие широкую ножку и среднюю

эзогенность, следует рассматривать как потенциально злокачественные. Поэтому при таких признаках показана расширенная холецистэктомия. Главным фактором, определяющим отдаленный прогноз при раке ЖП, является распространенность опухоли. При своевременно выполненной операции в стадии T₁₋₂ рака желчного пузыря возможно излечение заболевания. В качестве иллюстрации может служить следующее наблюдение.

Больной М., 60 лет, поступил в хирургическое отделение 27.03.1996 на вторые сутки заболевания с жалобами на боль в правом подреберье, повышение температуры тела, рвоту. В анамнезе установлено, что в 1993 году выполнена резекция желудка по поводу язвенной болезни. При УЗИ установлено: желчный пузырь увеличен в размерах, контуры неровные, стенка утолщена до 7 мм, в просвете неоднородное содержимое. Диаметр холедоха — 11 мм. Заключение: эхо-признаки деструктивного холецистита. На 2-е сутки выполнена операция — холецистэктомия, дренирование холедоха по Холстеду. Желчный пузырь удален от шейки, холедох дренирован через пузырный проток. Выполнена холангиография, контраст свободно проходит в двенадцатиперстную кишку. Подпеченочное пространство дренировано трубчатым дренажом. Дренажи выведены из брюшной полости через отдельные контрапертурные разрезы.

Удаленный препарат. Желчный пузырь 12 × 3 × 5 см, стенки склерозированы. При вскрытии пузыря отмечаются неравномерное утолщение стенки в области дна до 1–2 см и бугристость. Слизистая «бархатистая», серо-зеленого цвета, имеются участки геморрагий. Гистологическое исследование выявило высокодифференцированную карциному дна желчного пузыря с поражением слизисто-подслизистого и мышечного слоя. Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренаж из холедоха удален на 24-е сутки. Выписан 27.04.1996 (на 30-е сутки) в удовлетворительном состоянии. 13.08.1996 госпитализирован в терапевтическое отделение с диагнозом: постхолецистэктомический синдром, хронический панкреатит. Назначена инфузионная дезинтоксикационная терапия, спазмолитики, антибиотики. Несмотря на проводимую терапию, сохранялся абдоминальный болевой синдром, появились ознобы,

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕННЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Характер выполненных операций	Количество наблюдений	Исход: выписано/умерло-выписано/летальный	Летальность, %
Холецистэктомия (обычная и расширенная с лимфодиссекцией)	41	36/5	11,1
Лапароскопическая холецистэктомия	6	6/0	
Чрескожное чреспеченочное дренирование	12	8/4	50
Экplorативная лапаротомия с биопсией	8	6/2	33,3
Всего	67	56/11	19,6

температура тела повысилась до 38 °С. 26.08.1996 переведен в хирургическое отделение с диагнозом «холангит», 27.08.1996 операция — формирование холедоходуodenального анастомоза (ХДА), дренирование брюшной полости. Срединная лапаротомия с иссечением послеоперационного рубца. Стенки холедоха утолщены, диаметр составляет 17 мм. Отмечено увеличение печени. Выполнена холедохотомия, получена желчь с хлопьями. Сформирован ХДА по Юрашу. Под печень подведен трубчатый дренаж, который выведен через контрапертурный разрез. После операции сохранялись лихорадка и ознобы. При КТ 30.09.1996 выявлены признаки формирования абсцесса в правой доле печени. 1.10.1996 операция: вскрытие и дренирование поддиафрагмального абсцесса справа. Разрезом вдоль правой реберной дуги рассечены мягкие ткани до брюшины. Брюшина отслоена и в переднем подпеченочном пространстве вскрыта гнойная полость 5,0 × 4,0 см. Дно и стенки абсцесса составляет склерозированная ткань печени. Содержимое полости взято на бактериологическое исследование (выделены *S. aureus* и *E. coli*, чувствительные к ципрофлоксацину и амикацину). Полость санирована и дренирована марлевым тампоном. В подпеченочном пространстве установлен трубчатый дренаж, выведенный наружу через контрапертурный разрез. В послеоперационном периоде получал общеукрепляющую и дезинтоксикационную инфузионную терапию, проведен курс лечения антибиотиками направленного действия, выполнялись saniрующие перевязки. Операционная рана зажила вторичным натяжением.

Выписан 25.10.1996 в удовлетворительном состоянии.

С 18.04 по 22.04. 2011 проведено контрольное обследование в хирургическом отделении клиники. Состояние удовлетворительное. Диету не соблюдает. На УЗИ и КТ структура печени сохранена, признаки жирового гепатоза, желчные протоки не расширены, диаметр холедоха 8 мм. Данных за рецидив опухоли не выявлено, ложе удаленного желчного пузыря чистое.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больные раком ЖП в основном обращаются в лечебные учреждения при появлении желтухи в поздних стадиях развития опухолевого процесса. Для улучшения ранней диагностики заболевания и результатов лечения больные с хроническим калькулезным холециститом и полипами ЖП должны 1–2 раза в год проходить контрольное обследование, включающее УЗИ желчного пузыря. При необходимости — использовать комплекс инструментальных, лучевых и иммунохимических методов, позволяющих уточнить характер патологического процесса. В случаях подозрения на рак ЖП по клинико-инструментальным данным эндоскопическая и открытая стандартная холецистэктомия не показана. Показана расширенная холецистэктомия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.А., Поташов Л.В., Седов В.М., Нурмаков А.Ж. Рак желчного пузыря. — Алма-Ата, 1986. — 136 с.
2. Белохвостов А.С., Румянцев А.Г. Онкомаркеры: молекулярно-генетические, иммунохимические и биохимические анализы: пособие для врачей. — М., 2002. — 84 с.
3. Ермолов А.С., Рудин Э.П., Упырев А.В., Еранов М.Г. Диагностика и лечение при полиповидных образованиях желчного пузыря // Хирургия. — 2002. — № 12. — С. 4–8.
4. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. — М.: Анахарсис, 2006. — 444 с.
5. Лемешко З.А. Современные возможности ультразвуковой диагностики патологии желчного пузыря // Клин. мед. — 1997. — № 5. — С. 18–20.
6. Патютко Ю. И., Сагайдак И. В., Подлужный Д. В. и др. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных раком желчного пузыря // Анн. хирург. гепатол. — 1997. — Т. 2, Приложение. — С. 168.
7. Патютко Ю.И. Рак желчного пузыря: диагностика и хирургическое лечение на современном этапе // Анн. хирург. гепатол. — 2005. — Т. 10, № 3. — С. 114–124.
8. Пономарев А.А., Куликов Е.П., Караваев Н.С. Опухоли и опухолеподобные образования печени и желчных протоков. — Рязань, 2000. — 374 с.
9. Саввина Т.В., Скуба Н.Д. Опухоли и опухолеподобные процессы желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека / под ред. Н.А. Краевского и др. — М., 1993. — 688 с.
10. Bucles D.C., Lindor K. R., Larusso N.F. et al. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97, № 5. — P. 1138–1142.
11. Caygil C. P. Y., Hill M.J., Braddick M et al. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carries // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 83.
12. Core R.M., Yaghmai V., Newmark G.M. et al. Imaging of benign malignant disease of lllbladder // Radiol. Clin. North Am. — 2002. — Vol. 40. — P. 1037–1323.
13. Weinstein D., Herbert M., Bender N. et al. Incidental finding of gallbladder carcinoma // Isr. Med. Assoc. J. — 2002. — Vol. 4, № 5. — P. 334–336.
14. Kimura W., Nagai H., Kuroda A., Morioka Y. Clinicopathologic study of asymptomatic gallbladder carcinoma found at autopsy // Cancer. — 1989. — Vol. 64. — P. 98–103.
15. Roa I., Araya J., Villaseca M. et al. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required progression // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 111. — P. 232–236.