

ОНКОЛОГИЯ

ПАНКРЕАТОБИЛИАРНЫЙ РАК: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

В.П. ХАРЧЕНКО, Т.А. ЛЮТФАЛИЕВ, В.Д. ЧХИКВАДЗЕ, М.А. КУНДА

Кафедра онкологии и рентгенорадиологии РУДН. Москва, 117997,

ул. Профсоюзная, дом 86

В работе рассмотрены вопросы современной диагностики, комбинированного, лучевого, паллиативного хирургического лечения рака поджелудочной железы, желчных протоков, большого дуоденального соска. Опыт авторов включает 309 наблюдений больных раком панкреатобилиарной зоны, осложненным синдромом желтухи. Современные инструментальные методы позволили у всех больных поставить правильный топический диагноз, распространенность опухолевого процесса и морфологически подтвердить его. Комбинированное лечение проведено 73 больным, лучевое – 151 пациенту и паллиативное хирургическое – 54. Отдаленные результаты значительно улучшились с применением лучевой терапии при комбинированном и паллиативном лечении.

Панкреатобилиарный рак, осложненный синдромом желтухи, характеризуется высоким уровнем заболеваемости, и в последнее десятилетие наблюдается устойчивая тенденция к ее увеличению. Использование современных инструментальных методов исследований – ультразвуковой, компьютерной, магнитно-резонансной томографии, чрескожной чреспеченочной холангиографии, ретроградной панкреатохолангиографии, дигитальной субтракционной ангиографии и рационализация способов морфологической верификации диагноза расширили возможности диагностики панкреатобилиарного рака [3,4], а применение новых технологий в хирургии, совершенствование техники и анестезиологического обеспечения операций, включение в программы лечения больных метода противоопухолевого воздействия с помощью ионизирующих излучений способствовали улучшению непосредственных и отдаленных результатов его лечения [1,2].

Несмотря на достигнутый прогресс, панкреатобилиарный рак диагностируется в поздних стадиях заболевания, а в хирургии панкреатобилиарного рака преобладают паллиативные вмешательства, направленные на устранение непроходимости желчных протоков и не оказывающие непосредственного противоопухолевого воздействия.

Поздняя и недифференцированная распознаваемость, прогрессирующая печеночная недостаточность, низкая операбельность больных и резектабельность опухолей, технические трудности выполнения радикальных хирургических вмешательств, высокая послеоперационная летальность и неблагоприятные отдаленные результаты сделали изучаемую проблему одной из наиболее сложных для диагностики и лечения, мало перспективных в смысле прогноза.

Нерешенность обозначенных проблем определяет актуальность настоящего исследования.

Материалы и методы.

Исследование основано на анализе 309 больных панкреатобилиарным раком, находившихся на лечении в РНЦР с 1988 по 2004 гг.: у 103 (33,3%) пациентов диагностирован рак внепеченочных желчных протоков, у 128 (41,4%) – рак головки поджелудочной железы, у 78 (25,3%) – рак фатерова соска. 261 (84,5%) больных панкреатобилиарным раком госпитализированы в стационар с синдромом желтухи и симптомами печеночной недостаточности, 4 (1,3%) – в дожелтушной стадии заболевания. У 44 (14,2%) пациентов, направленных в институт для проведения специального лечения из других медицинских учреждений, желтуха была устранена билиодигестивными анастомозами.

При раке внепеченочных желчных протоков и фатерова соска преобладала II, при раке головки поджелудочной железы – III стадия заболевания (табл. 1).

Высокодифференцированная аденокарцинома, встретившаяся у 270 (87,4%) больных, явилась доминирующим вариантом морфологического строения панкреатобилиарного рака. Панкреатобилиарный рак в дожелтушной стадии заболевания по данным клинико-

Таблица 1

Распределение больных по стадиям заболевания

Локализация опухолей и стадии заболевания	Число больных
1. Внепеченочные желчные протоки:	103
II стадия	
T2N0M0	52(50,5%)
III стадия	
T2N1M0	20(19,4%)
IV стадия	
T3N0M0	24(23,3%)
T2N1M1	4 (3,9%)
T3N1M1	3(2,9%)
2. Головка поджелудочной железы:	128
I стадия	
T2N0M0	23(17,9%)
II стадия	
T3N0M0	41(32,1%)
III стадия	
T2N1M0	25(19,5%)
T3N1M0	20(15,6%)
IV стадия	
T2N0M1	8(6,3%)
T3N1M1	10(7,8%)
3. Фатеров сосок:	78
I стадия	
T1N0M0	23(29,5%)
II стадия	
T2N0M0	26(33,3%)
T3N0M0	13(16,7%)
III стадия	
T2N1M0	14(17,9%)
IV стадия	
T2N1M1	1(1,3%)
T3N0M1	1(1,3%)
В С Е Г О:	309

лабораторных исследований не был диагностирован ни в одном наблюдении.

Чувствительность, специфичность, точность клинико-лабораторного метода в диагностике панкреатобилиарного рака, осложненного синдромом механической желтухи, составили 59,1%, 67,1%, 64,8%, что говорит о его низкой диагностической ценности.

Главными задачами инструментальных исследований в диагностике панкреатобилиарного рака явились выявление опухолей, морфологическое подтверждение диагноза, определение распространенности опухолевого процесса. На начальном этапе инструментальной диагностики применялась ультразвуковая томография. Панкреатобилиарный рак в дожелтушной стадии заболевания в 4 наблюдениях установлен при ультразвуковом исследовании больных с клиническими симптомами хронического панкреатита и хронического холецистита. Диагноз рака верифицирован у всех больных.

Ультразвуковые исследования позволили дифференцировать характер желтухи в

100% наблюдений. Среди больных с опухолевой желтухой в 102(99,1%) наблюдениях выявлен рак внепеченочных желчных протоков, в 128(100%) - рак головки поджелудочной железы, в 76(97,4%) - рак фатерова соска. Ложноотрицательный результат имел место у 3 больных: у 1 - при внепеченочных желчных протоках, у 2 - при раке фатерова соска. У этих пациентов ошибочно диагностирован холедохолитиаз.

Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов выявлено у 27(26,2%) больных раком внепеченочных желчных протоков, у 55(42,9%) - раком головки поджелудочной железы, у 15(19,2%) - раком фатерова соска. Метастатическое поражение печени при раке внепеченочных желчных протоков установлено у 7(6,8%), при раке головки поджелудочной железы - у 8(6,3%), при раке фатерова соска - у 2(2,6%) больных.

Вовлечение в опухолевый процесс сосудов панкреатобилиарной зоны диагностировано у 15(14,6%) больных при раке внепеченочных желчных протоков, у 41(32,1) - при раке головки поджелудочной железы, у 15(19,2%) - при раке фатерова соска.

Результаты исследований позволяют рассматривать ультразвуковую томографию высокоинформативным методом дифференциальной диагностики желтух, определения уровня и характера обструкции желчных протоков, выявления опухолей внепеченочных желчных протоков, головки поджелудочной железы и фатерова соска, метастатического поражения печени и регионарных лимфатических узлов.

Рентгеноскопия желудка и двенадцатиперстной кишки, фиброгастродуоденоскопия проведены 98 больным раком внепеченочных желчных протоков, 121 - раком головки поджелудочной железы, 78 - раком фатерова соска

Проведенные рентгеноэндоскопические исследования желудка и двенадцатиперстной кишки позволили установить распространение опухолевого процесса на стенки этих органов, оценить протяженность поражения, диагностировать рак фатерова соска и подтвердить характер выявленных изменений.

Результаты одномоментной фистулохолангиодуоденографии имели значение в планировании объема радикального хирургического вмешательства при раке фатерова соска.

Дооперационные морфологические исследования проведены 309 больным. Морфологическая диагностика рака внепеченочных желчных протоков и головки поджелудочной железы проводилась по материалам цитологических исследований желчи.

При отрицательных результатах цитологических исследований желчи применялись эндохоледохеальная и чрескожная пункционная биопсия опухолей с экспресс-цитологическим исследованием каждой порции материала, что позволяло получить положительный результат в процессе одного исследования.

Морфологическая диагностика рака фатерова соска основывалась на данных дуоденобиопсии. Морфологическое подтверждение диагноза достигнуто у всех больных.

Результаты проведенных исследований позволяют рассматривать цитологические исследования желчи основным методом дооперационной морфологической диагностики рака внепеченочных желчных протоков и головки поджелудочной железы; дуоденобиопсию - рака фатерова соска.

Рентгеноконтрастные исследования желчных протоков при панкреатобилиарном раке включали антеградную чрескожную чреспеченочную холангиографию и фистулохолангиографию, эндоскопическую ретроградную холангиографию.

Чрескожная чреспеченочная холангиография использовалась в качестве вспомогательного метода при выполнении дренирующих эндобилиарных вмешательств.

Фистулохолангиография проведена 261 больному.

Проведенные рентгеноконтрастные исследования желчных путей позволили изучить рентгеносемиотику рака внепеченочных желчных протоков, головки поджелудочной железы и фатерова соска, определить зоны опухолевого роста, установить уровень блокады желчевыведения, распространенность опухолевого процесса по стенкам желчных протоков, протяженность поражения, оценить состояние пузырного протока, выявить

разобшение долевых и сегментарных печеночных протоков при раке ворот печени.

Результаты исследований имели значение в выборе способа лечебных эндобилиарных вмешательств, варианта билиодигестивных анастомозов, в определении возможности выполнения резекции желчных протоков при раке общего печеночного протока и супрадуоденального отдела общего желчного протока.

Ангиографические исследования при панкреатобилиарном раке были направлены на уточнение сосудистой анатомии панкреатобилиарной зоны, выявление топографии, степени и характера вовлечения в опухолевый процесс ключевых артериальных и венозных сосудистых стволов.

Для решения поставленных задач была разработана методика исследования, предусматривающая сочетанное использование дигитальной субтракционной ангиографии и фистулохолангиографии.

Одномоментная дигитальная субтракционная ангиохолангиография при раке внепеченочных желчных протоков проведена 30, при раке головки поджелудочной железы - 43, при раке фатерова соска - 33 больным.

Вовлечение в опухолевый процесс магистральных сосудов панкреатобилиарной зоны установлено у 13 больных раком внепеченочных желчных протоков, у 21 - раком головки поджелудочной железы, у 6 - раком фатерова соска.

Сочетанная ангиохолангиография позволила разграничить оттеснение сосуда от прорастания его стенки. С учетом распространенности опухолевого процесса на сосуды формулировалось заключение о возможности мобилизации и резекции пораженного органа. По результатам исследований у 90 больных опухоль была признана резектабельной, что подтверждено при проведении радикальных хирургических вмешательств в 73 наблюдениях, у 17 - нерезектабельной.

Результаты диагностических исследований легли в основу создания модели прецизионного распознавания рака внепеченочных желчных протоков, головки поджелудочной железы, фатерова соска и выявления распространенности опухолевого процесса.

У 261 больного панкреатобилиарным раком с синдромом желтухи клиническое течение заболевания осложнилось развитием печеночной недостаточности. Субкомпенсированная стадия печеночной недостаточности установлена у 174(66,7%), декомпенсированная - у 87(33,3%) больных. Оценка функционального состояния печени проводилась по показателям биохимических исследований крови и гепатобилисцинтиграфии.

Структурные изменения в печени изучены у 47(27,1%) больных в субкомпенсированной и у 29(33,4%) - в декомпенсированной стадиях печеночной недостаточности. Морфологические изменения в печени изучались световой и электронной микроскопией. Проведенные биохимические, радиоизотопные и морфологические исследования показали, что печеночная недостаточность, осложняющая клиническое течение панкреатобилиарного рака в желтушной стадии заболевания, характеризуется выраженными нарушениями функционального состояния печени, обусловленными грубыми воспалительно-дистрофическими и деструктивно-дегенеративными изменениями в клеточных и стромальных структурах печеночной ткани.

Для устранения желтухи 261 больному выполнены чрескожные чреспеченочные эндобилиарные декомпрессивные вмешательства под сонорентгенологическим и эндоскопическим контролем. Выбор варианта дренирования желчных протоков определялся уровнем их обтурации. У 51 больного установлена проксимальная, у 21 - центральная, у 189 - дистальная обструкции.

При проксимальной и центральной обтурациях 25(34,7%) больным выполнено наружное, 47(65,3%) - одноэтапное наружно-внутреннее дренирование желчных протоков.

При дистальном блоке желчевыведения 76(40,2%) больным выполнена холецистостомия, 26(13,8%) - холедохостомия, 57(30,1%) - одноэтапное наружно-внутреннее дренирование желчных протоков. В 20(15,9%) наблюдениях проведено эндоскопическое про-

тезирование гепатикохоледоха.

Изучение динамики показателей биохимических исследований крови и гепатобилисцинтиграфии в процессе декомпрессии желчных протоков показало, что восстановление функциональных нарушений печени у больных в субкомпенсированной стадии печеночной недостаточности наблюдалось на 12-16-е, в декомпенсированной - на 20-24-е сутки после устранения холестаза. Восстановление морфологических изменений в печени у больных в субкомпенсированной стадии печеночной недостаточности выявлено в биоптатах, полученных на 18-24-е, в декомпенсированной - на 30 -36-е сутки после устранения холестаза.

Применение чрескожных чреспеченочных и эндоскопических эндобилиарных декомпрессионных вмешательств при опухолевой желтухе обеспечило эффективное устранение холестаза с минимальным риском развития осложнений и летальных исходов, связанных с печеночной недостаточностью и выполнением вмешательств.

Наружное дренирование желчных протоков явилось заключительным эндобилиарным вмешательством у 2, долговременное наружно-внутреннее дренирование желчных протоков - у 89, протезирование желчных протоков - у 44 больных.

В 62 наблюдениях методами окончательного восстановления пассажа желчи в кишечник явились билиодигестивные анастомозы.

Комбинированное лечение проведено 73(23,6%), лучевое - 169(54,7%), паллиативное хирургическое - 67(21,7%) больным. На первом этапе комбинированного лечения выполнялись радикальные хирургические вмешательства. Характер радикальных операций, проведенных больным раком внепеченочных желчных протоков, головки поджелудочной железы и фатерова соска, представлен в табл. 2.

Реконструктивный этап панкреатодуоденальной резекции состоял в последовательном наложении термино-латеральных панкреато-, холедохо-, гастроеюноанастомозов и еюноэюноанастомоза. Панкреатоеюноанастомоз формировался в 10-12 см от орального конца ушитой петли тонкой кишки, проведенной позадиободно.

Таблица 2

Радикальные операции при панкреатобилиарном раке

Локализация опухолей	Число больных	Тип операций		
		панкреатодуоде- нальная резекция	папилэкто- мия	резекция желч- ных протоков
Внепеченочные желч- ные протоки	19	15	-	4
Головка поджелудоч- ной железы	19	19	-	-
Фатеров сосок	35	23	12	-
В С Е Г О:	73	57	12	4
	100%	78,1%	16,4%	5,5%

В зависимости от толщины стенки и диаметра Вирсунгианова протока соустье выполнилось в двух вариантах.

В первом (40 больных), при расширенном (более 3 мм) протоке и утолщенных его стенках, выделяли проток из ткани культи поджелудочной железы на протяжении 4-5 мм. Край панкреатического протока сшивали со слизистой тощей кишки вокруг дренажа, не захватывая в шов ткань железы и проводя нить в подслизистом слое кишки для предупреждения контакта ткани железы с кишечным содержимым по лигатурным каналам.

Свободный конец дренажа выводили наружу через подвесную энтеростому. На всех этапах формирования панкреатоеюноанастомоза применялись инертные нерассасывающиеся монофиламентные синтетические нити (пролен, полипропилен) 4/0-5/0.

Во втором (17 больных), при тонкостенном и нерасширенном Вирсунгиановом протоке, панкреатоеюноанастомоз формировали без сшивания панкреатического протока со слизистой кишки. Послеоперационные осложнения наблюдались у 8 больных. Летальных исходов не было.

Трансдуоденальная папилэктомия при раке фатерова соска выполнялась, если опухоль исходила из верхушки соска, росла экзофитно, располагалась на узком основании, не распространялась на слизистую двенадцатиперстной кишки и терминальный отдел общего желчного протока. Произведено 12 операций. Удаление опухоли в пределах здоровых тканей контролировалось экспресс-гистологическими исследованиями. Послеоперационные осложнения наблюдались у 2 больных. Летальных исходов не было. Резекция печечножелчного протока проведена 2 больным при раке общего печеночного протока, 2 - при раке супрадуоденального отдела общего желчного протока. Послеоперационных осложнений и летальных исходов после резекции печечно-желчного протока не было.

На втором этапе комбинированного лечения проводилась послеоперационная лучевая терапия. Послеоперационное облучение больных, как правило, начиналось на 22-24-е сутки после панкреатодуоденальной резекции и на 16-18-е - трансдуоденальной папилэктомии и резекции печечножелчного протока. Послеоперационная лучевая терапия проводилась методом последовательно сокращающихся полей. В поле облучения включались ложе удаленной опухоли, зоны регионарного лимфооттока, панкреатодигестивный и билиодигестивный анастомозы. Предлучевая подготовка включала рентгенотопометрические исследования и дозиметрическое планирование облучения. Топометрическая подготовка осуществлялась с применением компьютерной томографии.

Во всех наблюдениях применялся расщепленный курс лучевой терапии в режиме мелкого фракционирования дозы (РОД 1,8-2 Гр.) до СОД 50 - 60 Гр. на весь объем облучаемых тканей с последующим локальным облучением ложа удаленной опухоли сокращенными полями (8x8 см) до СОД 66-70 Гр.

Общая и местная лучевые реакции при проведении послеоперационной лучевой терапии наблюдались у 19 (26,1%) больных. Лучевые реакции у 6 больных послужили причиной назначения вынужденных перерывов в лечении на 5-7 дней, но не потребовали его прекращения ни в одном наблюдении. Лечение общей и местной лучевых реакций не представляло каких-либо особенностей. Лучевая терапия при панкреатобилиарном раке применялась при противопоказаниях к радикальному хирургическому лечению. Главным условием ее проведения явилось отсутствие отдаленного метастазирования. Лучевое лечение проводилось методом последовательно сокращающихся полей. Применялся расщепленный курс лучевой терапии (с 2-3-недельным перерывом на СОД 26-28 Гр.) в режиме мелкого фракционирования дозы (РОД 1,8-2 Гр.).

Радикальная программа лучевого лечения СОД составила 50-60 Гр. на весь объем облучаемых тканей и 66-80 Гр. на зону первичной опухоли. Лучевая терапия по радикальной программе проведена 118 (81,0%), по паллиативной - 51 (19%) больных.

Результаты

Отдаленные результаты изучены у 73 больных после комбинированного, у 151 - после лучевого, у 54 - после паллиативного хирургического лечения панкреатобилиарного рака.

Анализ отдаленных результатов комбинированного лечения рака внепеченочных желчных протоков, головки поджелудочной железы и фатерова соска проводился с учетом стадии заболевания, значений символов Т, N; лучевого лечения - стадии заболевания, значений символов Т, N, непосредственной эффективности лучевой терапии; паллиативного хирургического лечения - стадии заболевания.

При расчетах выживаемости больных применялся актуальный метод построения таблиц дожития. Достоверность различий отдаленных результатов оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. 3-5-летняя выживаемость больных после комбинированного лечения при раке внепеченочных желчных протоков составила $47,1\% \pm 12,1$, $23,5\% \pm 10,3$;

при раке головки поджелудочной железы – $40,0\% \pm 12,6$, $20,0\% \pm 10,3$; при раке фатерова соска – $64,3\% \pm 9,1$, $28,6\% \pm 8,5$. Ухудшение отдаленных результатов лечения наблюдалось с нарастанием стадии заболевания ($p > 0,05$).

Пациенты, перенесшие комбинированное лечение, находились под диспансерным наблюдением и периодически госпитализировались в институт для обследования и лечения. Выраженных органических нарушений, вызванных хирургическим вмешательством, и лучевых повреждений органов при комбинированном лечении в отдаленные сроки наблюдения не отмечено.

Средняя продолжительность жизни, 3-5-летняя выживаемость больных после лучевого лечения при раке внепеченочных желчных протоков составили $22,7 \pm 3,1$ мес., $10,6\% \pm 4,5$, $2,1\% \pm 2,1$; при раке головки поджелудочной железы – $19,9 \pm 3,9$ мес., $9,3\% \pm 3,9$, $1,8\% \pm 1,8$; при раке фатерова соска – $30,8 \pm 4,3$ мес., $15,0\% \pm 7,9$, $5,0\% \pm 4,8$.

Ухудшение отдаленных результатов лечения наблюдалось с нарастанием стадии заболевания ($p > 0,05$). Анализ отдаленных результатов лучевого лечения больных раком внепеченочных желчных протоков, головки поджелудочной железы и фатерова соска подтвердил общую закономерность, заключающуюся в том, что продолжительность жизни больных после лучевой терапии зависит от степени регрессии опухолей.

Средняя продолжительность жизни больных, закончивших лечение с “эффектом”, составила $29,1 \pm 1,8$ мес., без “эффекта” – $19,7 \pm 2,1$ мес. ($p < 0,05$). Средняя продолжительность жизни больных после паллиативного хирургического лечения при раке внепеченочных желчных протоков составила $9,2 \pm 0,8$ мес., при раке головки поджелудочной железы – $7,7 \pm 0,6$ мес., при раке фатерова соска – $11,4 \pm 1,3$ мес. Средняя продолжительность жизни уменьшалась с нарастанием стадии заболевания ($p > 0,05$).

Таким образом, применение комбинированного лечения улучшает отдаленные результаты лечения в сравнении с радикальным хирургическим и лучевым лечением ($p < 0,05$). Применение лучевого лечения улучшает отдаленные результаты лечения в сравнении с паллиативным хирургическим лечением ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения комбинированного, а при противопоказаниях к радикальным хирургическим вмешательствам – лучевого лечения панкреатобилиарного рака.

Литература

1. Заикин А.И., Лысенко М.В., Урсов С.В. Некоординированные результаты комбинированного лечения гепатопанкреатодуоденального рака // В кн.: I съезд онкологов стран СНГ. - М., 1996. - С. 337.
2. Касумьян С.А., Алибеков Р.А., Бескосный А.А. и др. Панкреатогастродуоденальная резекция при раке головки поджелудочной железы // В кн.: I съезд онкологов стран СНГ. - М., 1996. - С. 337-338.
3. Лютфалиев Т.А. Современная диагностика и принципы лечения панкреатобилиарного рака, осложненного синдромом желтухи // Дисс. ... докт. мед. наук. - Москва. - 1998. - 294 с.
4. Barkin J., Viking D., Miale A. et al. Computerized tomography, diagnostic ultrasound and radionuclide scanning. Comparison of efficacy in diagnosis of pancreas carcinoma // JAMA. - 1977. - vol.238. - p. 2040-2042.

PANCREATOBILIARY CANCER: DIAGNOSTICS AND TREATMENT

V.P. KHARTCHENKO, T.A. LUTFALIEV, V.D. CHIKVADZE, M.A. KUNDA
Chair of Oncology and Roentgenradiology of the Russian Peoples' Friendship University,
Moscow, 117997, Profsoyuznaya str., 86.

The report deals with the issues of the modern diagnostics as well as of the combined treatment, radiation therapy, palliative surgery of the pancreatic cancer, cholangiocarcinoma, cancer of the papilla Vateri. The experience of the authors includes 309 cases of the patients with pancreatobiliary cancer complicated by jaundice syndrome. The modern instrumental methods ensured correct topical diagnosis, the right conclusion about tumor's spread and morphological verification in all the patients. Combined treatment was performed for 73 patients, radiation therapy – for 151, palliative surgery – for 54. Long-term results have improved considerably due to radiation therapy as a part of combined and palliative therapy.