Александр Муратович Тиболов, Мурат Сергеевич Байматов

РЕНТГЕНОХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЕННОГО МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

*Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения,
Республиканская клиническая больница МЗ РСО-Алания
(362003, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Барбашова, г. 39)*

Адрес для переписки: 362003, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Барбашова, д. 39,
Республиканская клиническая больница МЗ РСО-Алания,
Тиболов Александр Муратович; e-mail: alextibilov@mail.ru

Цель исследования состояла в оценке чрескожного чреспеченочного наружно-внутреннего дренирования желчных протоков и регионарной химиотерапии как метода лечения рака поджелудочной железы, осложненного механической желтухой. За период с 2001 г. по октябрь 2007 г. получили лечение 37 больных раком поджелудочной железы T2—4N1M0—1 (НЕР), осложненным механической желтухой. Всем выполнено чреспеченочное наружно-внутреннее дренирование желчных протоков. Производилась селективная катетеризация чревного ствола или нижней панкреатодуоденальной артерии с последующей регионарной химиотерапией: гемцитабин 1 г, цисплатин 100 мг, 5-фторурацил 4 г. В результате чреспеченочного наружно-внутреннего дренирования желчных протоков уровень билирубина нормализовался. В процессе регионарной химиотерапии интенсивность болевого синдрома значительно уменьшилась. Программное применение курсов регионарной химиотерапии позволило добиться продолжительности жизни 18 мес и более. Чреспеченочное наружно-внутреннее дренирование желчных протоков — относительно простой и безопасный метод лечения механической желтухи. Программная регионарная химиотерапия у больных с неоперабельным раком поджелудочной железы представляется весьма перспективной.

Ключевые слова: неоперабельный рак поджелудочной железы, механическая желтуха, регионарная химиотерапия, чрескожное дренирование желчных протоков.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 4—5-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний, причем на него приходится около 10% всех опухолей пищеварительного тракта. В структуре злокачественных новообразований в России опухоли поджелудочной железы занимают 8—9-е место, их распространенность постоянно растет и достигла 9 на 100 000 населения [9].

Механическая желтуха (МЖ) является грозным осложнением РПЖ и встречается у 60—80% пациентов [7]. Хирургические операции, направленные на устранение МЖ, сопровождаются большим числом осложнений и высокой летальностью [10]. Альтернативой билиодигестивным анастомозам стали разработанные в 70-е гг. XX в. и стандартно применяемые в настоящее время малоинвазивные методики декомпрессии желчных путей: эндоскопическое и чреспеченочное дренирование, стентирование желчных протоков [2; 5]. Эти вмешательства позволяют эффективно устранить желчную гипертен-

зию и купировать полиорганную недостаточность с минимальным числом осложнений [11].

Результаты лечения РПЖ остаются неудовлетворительными. У 85—90% больных в момент установления диагноза опухоль оказывается неоперабельной из-за местного распространения или метастазов в печень. Почти 95% больных умирают в течение года после диагностирования РПЖ.

Системная химиотерапия малоэффективна: ответ на лечение наблюдается менее чем у 20% больных [3]. Так, у больных, получавших только симптоматическое лечение, медиана продолжительности жизни составляла 3,3 мес. При системной химиотерапии по схеме 5-фторурацил + доксорубин + митомицин этот показатель достигал 4,4 мес, при лечении по схеме 5-фторурацил + фолиат кальция — 5,6 мес, при лечении гемцитабином — 7,9 мес; 1 год живут не более 14—35% больных [1; 9].

Устойчивость протоковой аденокарциномы поджелудочной железы к химиотерапии обусловлена высокой экспрессией ее клетками генов множественной лекарственной резистентности [4].

Выявлено усиление противоопухолевого эффекта при повышении концентрации и продолжительности воздействия химиопрепаратов на культуру клеток РПЖ. Одним из путей повышения эффективности химиотерапии в клинике является селективное введение препаратов в артерии, кровоснабжающие опухоль. Таким образом достигается высокое содержание лекарственного вещества в окружающем опухоль клетки пространстве, что приводит к интенсивному захвату цитостатиков тканью-мишенью, не вызывая побочных эффектов, возникающих при системной химиотерапии [3; 5]. При этом эффективность регионарной внутриартериальной химиотерапии оценивается неоднозначно, что связано с гиповаскулярным характером протоковой аденокарциномы и неконцевым типом магистральных артерий, кровоснабжающих поджелудочную железу [3; 8].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке эффективности чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков и регионарной внутриартериальной химиотерапии как метода лечения РПЖ, осложненного МЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За анализируемый период с 2001 г. по октябрь 2007 г. лечение получили 37 больных в возрасте от 44 до 85 лет (23 мужчины и 14 женщин) с неоперабельным раком головки поджелудочной железы T2—4N1M0—1(НЕР), осложненным МЖ. У 23 из них после ликвидации билиарной гипертензии и купирования МЖ выполнены 80 сеансов регионарной внутриартериальной химиотерапии.

При первом обращении основными жалобами были умеренные или выраженные боли в эпигастрии с иррадиацией или без таковой в подреберья и спину. У всех больных выявлена стойкая билиарная гипертензия с МЖ средней или тяжелой степени, у 5 — клинические и лабораторные признаки холангита; всем выполнено чрескожное чреспеченочное наружно-внутреннее дренирование желчных протоков.

Во всех случаях диагноз был подтвержден морфологически, для чего использовали интраоперационную биопсию, эндоскопическую биопсию, чрескожную тонкоигольную аспирационную биопсию новообразования под ультразвуковым контролем, браш-биопсию из зоны сужения общего желчного протока через ранее установленный чрескожный желчный дренаж. У всех больных выявлена аденокарцинома поджелудочной железы различной степени дифференцировки.

В целях уточнения распространенности процесса использовали ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, эзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию, лапароскопию, целиакографию, прямую портографию. У всех больных определяли уровень онкомаркеров СА19-9 и СЕА.

Показанием к регионарной химиотерапии считали наличие неоперабельной местнораспространенной аденокарциномы поджелудочной железы без отдаленных метастазов или с метастазами только в печень (T2—4N0—1M0—1(НЕР)) [8].

Регионарную химиотерапию не выполняли у больных с МЖ, лабораторными и клиническими признаками

ми острого панкреатита, холангита, язвой желудка или двенадцатиперстной кишки. У этой категории больных показания к химиотерапии определяли после ликвидации билиарной гипертензии и билирубинемии, купирования панкреатита, холангита и заживления язв [8].

Лечебные эндобилиарные и эндоваскулярные процедуры выполняли в условиях рентгеноперационной в горизонтальном положении больного с использованием передвигного рентгенохирургического комплекса «УРС-АБРИС» с диаметром усилителя рентгеновского изображения 6' и ультразвукового аппарата «SDL-310» («Shimadzu»).

Чрескожные эндобилиарные вмешательства выполняли по следующей методике: пункцию желчных протоков осуществляли под ультразвуковым контролем, а дренирование — под рентгенологическим. Для дренирования желчных протоков применяли билиарные дренажные катетеры 7—12 F. Интервенционную декомпрессию билиарного тракта проводили в 2 этапа: на первом осуществляли наружное дренирование желчных протоков, на втором (через 3—7 сут) — антеградную холангиографию и наружно-внутреннее дренирование желчных протоков [6].

Для ангиографии применяли чрезбедренную катетеризацию по Сельдингеру и катетеры конфигурации «Hook» и «Собга» 5 F.

На диагностическом этапе эндоваскулярного вмешательства выполняли диагностическую верхнюю мезентерико- и целиакографию, которые позволяли определить степень вовлечения магистральных сосудов поджелудочной железы в опухоль, выявить артерии, непосредственно кровоснабжающие новообразование, и оценить возможность их селективной катетеризации с целью введения химиопрепаратов [3].

Химиотерапию проводили следующими препаратами: гемцитабин 1 г, цисплатин 100 мг, 5-фторурацил 4 г. Если основным источником кровоснабжения образования являлась гастродуоденальная артерия, то выполняли катетеризацию общей печеночной артерии или чревного ствола, а химиотерапию проводили в течение 15—16 ч в сутки на протяжении 2 сут. Если основным источником кровоснабжения опухоли являлась нижняя панкреатодуоденальная артерия, то выполняли селективную катетеризацию нижней панкреатодуоденальной артерии с болюсным введением химиопрепаратов. Затем катетер удаляли и назначали постельный режим на 18 ч. Процедуру повторяли ежемесячно до появления признаков опухолевой прогрессии.

Эффективность проводимого лечения оценивали через 4 нед после курса регионарной химиотерапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех больных с билиарной гипертензией чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков выполнено успешно. После этапа наружного дренирования желчных протоков у 35 больных выполнено наружно-внутреннее дренирование желчных протоков, у 3 — внутреннее дренирование: в одном случае — антеградное стентирование общего желчного протока сетчатым стентом, в 2 — сформирован билиодигистивный анастомоз.

У одного больного на 10-е сутки после дренирования желчных протоков произошла дислокация желчного дренажа наружу с развитием желчного перитонита, что обусловило необходимость экстренного повторного чрескожного чреспеченочного наружного дренирования желчных протоков и лапаротомии с санацией и дренированием брюшной полости. На 3-и сутки после лапаротомии больной умер от прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности.

У 3 больных после перевода наружного желчного дренажа в наружно-внутренний развился острый панкреатит, что потребовало восстановления наружного дренирования и подкожного введения октреотида по 0,1 мг 2—3 раза в сутки. В дальнейшем у всех 3 пациентов наружно-внутреннее дренирование желчных протоков было выполнено после первого сеанса регионарной химиотерапии без осложнений.

В результате эндобилиарных вмешательств у 37 больных билиарная гипертензия ликвидирована, купированы МЖ и холангит, уровень билирубина снизился до 30 мкмоль/л и менее, налажен внутренний пассаж желчи.

Во время сеансов регионарной химиотерапии интенсивность болевого синдрома значительно уменьшилась и возобновлялась только при прогрессировании заболевания.

В ходе курсов регионарной химиотерапии тяжелых проявлений системной токсичности не наблюдали. Такие симптомы, как тошнота и рвота, отмечены у большинства больных во время введения цитостатиков и в течение 1—2 сут после лечения. Специального лечения не требовалось. У 2 больных после химиотерапии в чревной ствол отмечались явления эрозивного гастрита и дуоденита, которые купировались в течение 3—5 сут на фоне противоязвенной терапии.

Оценка эффективности комплексного рентгенохирургического лечения РПЖ, осложненного МЖ, проведена по результатам лечения 37 больных. Для более объективного анализа больные распределены на 3 группы (см. таблицу).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на совершенствование методов неинвазивной диагностики, число злокачественных опухолей поджелудочной железы, выявленных на ранних стадиях опу-

холевого процесса, остается крайне низким. У большинства пациентов выявляются нерезектабельные формы РПЖ, более чем у 70% из них — с признаками МЖ [9].

Чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков — эффективный метод лечения МЖ опухолевого генеза. Применение двухэтапной декомпрессии билиарного тракта позволяет уменьшить длительность интервенционной процедуры у тяжелых больных, снизить лучевую нагрузку на больного и медицинский персонал, а также риск развития ятрогенных осложнений. Диагностическая холангиография, выполненная через 3—5 сут после наружного дренирования желчных протоков, отличается большей информативностью и безопасностью, что связано с полной эвакуацией к тому времени желчи из желчных протоков и купированием явлений холангита [6]. После установки наружно-внутреннего желчного дренажа и налаживания внутреннего пассажа желчи состояние больных значительно улучшается. Применение регионарной химиотерапии при местнораспространенном раке с метастазами в печень или без них позволяет добиться увеличения выживаемости и улучшения качества жизни у больных этой категории.

В 1-й группе больных адекватная симптоматическая терапия в сочетании с чрескожным наружно-внутренним дренированием желчных протоков улучшила качество жизни, но не увеличила ее продолжительность, которая у больных данной группы составила 2—5 мес. Никто из больных не прожил более 12 мес.

Во 2-й группе прогрессирование основного заболевания явилось причиной прекращения лечения у 5 больных, а уменьшение болевого синдрома и улучшение самочувствия после первых 1—2 курсов регионарной химиотерапии — у остальных 7 больных. Продолжительность жизни в этой группе больных не превысила показатели средней продолжительности жизни при системной химиотерапии [9], которая составляет 4—12 мес. В этой группе в течение 12 мес прожил один больной, которому через 7 мес после единственного курса регионарной химиотерапии выполнена панкреатодуоденальная резекция, после чего через 2 мес выявлено прогрессирование заболевания.

Наилучшие результаты получены в 3-й группе больных с программным применением 3 курсов регионарной химиотерапии и более; продолжительность жизни больных

Таблица

Результаты оценки эффективности комплексного рентгенохирургического лечения больных РПЖ, осложненного МЖ

Группа	Вмешательство	Умерли		Живы	
		абс.	период, мес	абс.	период, мес
1-я (n = 14)	Адекватное симптоматическое лечение + чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков	9	2—11 (в среднем 4)	5	2—4
2-я (n = 12)	Не более 1—2 курсов регионарной химиотерапии	12	13—24 (в среднем 7)	—	—
3-я (n = 11)	Программное выполнение 3 курсов регионарной химиотерапии и более с интервалом между курсами химиотерапии от 4 до 6 нед	7	13—24 (в среднем 18)	4	5, 13, 24 и 48 от начала лечения (медиана продолжительности жизни 19,7)

составила 13—24 мес. За частью больных продолжается наблюдение (период наблюдения 5—48 мес). При этом 12 мес пережили 9 больных, 24 мес — 3, 36 мес — один.

Помимо увеличения продолжительности жизни регионарная химиотерапия позволяет уменьшить курсовую дозу вводимого препарата более чем в 2 раза по сравнению с рекомендуемыми системными дозами при одновременном усилении противоопухолевого эффекта. Улучшение состояния больных на фоне проводимой терапии и отсутствие выраженных токсических осложнений химиотерапии делают возможным эффективное применение внутриартериальной химиотерапии в качестве адьювантной химиотерапии у больных с нерезектабельным РПЖ.

ВЫВОДЫ

1. Рентгенохирургические методы лечения неоперабельного РПЖ являются эффективными.
2. Полный комплекс симптоматического лечения в сочетании с чрескожным чреспеченочным наружно-внутренним дренированием желчных протоков позволяет улучшить качество жизни пациентов, средняя продолжительность жизни при этом составляет 4 мес.
3. Единичные курсы регионарной химиотерапии значительно улучшают состояние больных, но не позволяют достичь увеличения средней продолжительности жизни более 7 мес.
4. Программное выполнение большого количества курсов регионарной химиотерапии позволяет достичь средней продолжительности жизни 18 мес с сохранением относительно удовлетворительного общего состояния больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А. М. Рак поджелудочной железы: состояние проблемы // Матер. X Российского онкологического конгресса, г. Москва, 2006. — С. 35—37.
2. Гранов А. М., Борисов А. Е. Эндоваскулярная хирургия печени. — Л.: Медицина, 1986. — С. 222.
3. Гранов Д. А., Павловский А. В., Таразов П. Г. Новые возможности регионарной химиотерапии рака поджелудочной железы // Матер. X Российского онкологического конгресса, г. Москва, 2006. — С. 29—31.
4. Гранов Д. А., Павловский А. В., Таразов П. Г. Масляная артериальная химиоэмболизация: новый способ терапии рака поджелудочной железы // Вопр. онкол. — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 579—583.
5. Гранов А. М., Польшалов В. Н., Таразов П. Г. Интервенционная радиология в онкологической клинике: обзор научных исследований в ЦНИРРИ // Вопр. онкол. — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 537—539.
6. Долгушин Б. И., Авалиани М. В., Буйденко Ю. В. Эндобилиарная интервенционная радиология. — М.: МИА, 2004. — С. 113.
7. Каримов Ш. И., Ахмедов Р. М., Ким В. Ф. Чрескожные эндобилиарные вмешательства при механической желтухе // Хирургия. — 1991. — № 10. — С. 30—35.
8. Павловский А. В. Обоснование селективной артериальной рентгеноконтрастной масляной химиоэмболизации в лечении рака поджелудочной железы: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — СПб., 2006. — 16 с.
9. Путов Н. В., Артемьева Н. Н., Коханенко Н. Ю. Рак поджелудочной железы. — СПб.: Питер, 2005. — 15 с.
10. Харченко В. П., Лютфалиев Т. А., Кунга М. А. Чрескожные чреспеченочные эндобилиарные декомпрессивные вмешательства при желтухе опухолевой этиологии // Мед. радиол. — 2000. — № 3. — С. 60—67.
11. Gazzaniga G. M., Faggioni A., Bondanza G. Percutaneous transhepatic biliary drainage - twelve years' experience // Hepatogastroenterol. — 1991. — Vol. 38, N 2. — P. 154—159.

Поступила 07.12.2007

Alexander Muratovich Tibilov, Murat Sergeevich Baimatov

RADIOSURGICAL TREATMENT OF INOPERABLE PANCREATIC CANCER COMPLICATED WITH MECHANICAL JAUNDICE

*Radiosurgery Diagnosis and Treatment Department, RSO – Alania Republican
Clinical Hospital (39, Barbashov st., Vladikavkaz, RSO – Alania, 362003,
Russian Federation)*

Address for correspondence: Tibilov Alexander Muratovich, RSO – Alania Republican Clinical Hospital, 39, Barbashov st., Vladikavkaz, RSO – Alania, 362003, Russian Federation; e-mail: alextibilov@mail.ru

The purpose of this study was to evaluate percutaneous transhepatic external-internal biliary duct drainage and regional chemotherapy in the treatment of patients with pancreatic cancer complicated by mechanical jaundice. During 2001 through October 2007 37 patients with pancreatic cancer T2–4N1M0–1 (HEP) complicated by mechanical jaundice received treatment at the hospital. All the patients underwent transhepatic external-internal biliary duct drainage, selective catheterization of the celiac trunks or lower pancreatoduodenal artery and regional chemotherapy with gemcitabine 1 g, cisplatin 100 mg, 5-fluorouracil 4 g. Transhepatic external-internal biliary duct drainage led to bilirubin normalization. Significant pain reduction was seen on regional chemotherapy. Programmed regional chemotherapy increased survival up to 18 months and more. Transhepatic external-internal biliary duct drainage is a rather simple and safe treatment of mechanical jaundice. Programmed regional chemotherapy seems a promising treatment for inoperable pancreatic cancer.

Key words: inoperable pancreatic cancer, mechanical jaundice, regional chemotherapy, percutaneous biliary duct drainage.