

**Комбинированное, лучевое и хирургическое лечение панкреатобилиарного рака,
осложненного синдромом желтухи**

*Харченко В.П., Лютфалиев Т.А., Чхиквадзе В.Д., Хмелевский Е.В., Кунда М.А.,
Запиров Г.М. «Российский Научный
центр рентгенорадиологии Минздравсоцразвития России», г. Москва.*

Резюме

Произведен анализ историй болезни 259 больных панкреатобилиарным раком, находившихся на лечении в МНИИДиХ МЗ РФ (в настоящее время ФГУ РНЦРР Росздрава) с 1974 по 2007 гг. Приведены алгоритмы использования диагностических процедур для принятия решения о резектабельности опухоли. Показана эффективность применения комбинированного, а при противопоказаниях к радикальным хирургическим вмешательствам – лучевого лечения панкреатобилиарного рака.

Ключевые слова: панкреатобилиарный рак, метастазы, холестаз, хирургия, лучевая терапия

**Combined, radiation and surgical treatment for pancreatobiliary cancer, complicated by
jaundice syndrome.**

**V.P. Khartchenko, T.A. Lutfaliev, V.D. Chikvadze, E.V. Khmelevskiy, M.A. Kunda,
G.M. Zapirov**

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow

Summary

The authors analyze the histories of cases of 259 patients with pancreatic head cancer, which got treatment in Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (former Scientific Center for Diagnostics and Surgery) since 1974 till 2007. Diagnostic algorithms for the decision about a tumor's respectability are described. The effectiveness of the combined treatment and of radiation therapy (in cases of contraindications to surgery) for the pancreatobiliary cancer is demonstrated.

Key words: pancreatobiliary cancer, metastases, cholestasis, surgery, radiation therapy

Оглавление:

Введение

Материалы и методы

Результаты и обсуждение

Список литературы

Введение

Несмотря на достигнутый прогресс, диагностика и лечение панкреатобилиарного рака до настоящего времени не получили эффективного развития и характеризуются неудовлетворительными результатами.

Панкреатобилиарный рак диагностируется в поздних стадиях заболевания, а схожесть клинических проявлений отдельных его локализаций затрудняет дифференциальную диагностику, что объясняется отсутствием методологического анализа всего многообразия диагностических критериев и эффективно работающей модели целенаправленного использования современных методов исследований.

В хирургии панкреатобилиарного рака преобладают паллиативные вмешательства, направленные на устранение непроходимости желчных протоков и не оказывающие непосредственного противоопухолевого воздействия.

Радикальные операции выполняются лишь у 8-15% больных, госпитальная летальность после радикальных хирургических вмешательств составляет 12-35%, а 5-летняя выживаемость 7,8-15,8%, средняя продолжительность жизни после паллиативных операций составляет 4,2-6,3 мес.

В связи с вышеизложенным, основной целью данной работы явилось повышение эффективности диагностики и лечения панкреатобилиарного рака, осложненного синдромом желтухи, путем максимальной реализации возможностей современных инструментальных методов исследований и совершенствования способов хирургического, комбинированного и лучевого лечения заболевания.

Материалы и методы

Работа основана на анализе историй болезни 259 больных панкреатобилиарным раком, находившихся на лечении в МНИИДиХ МЗ РФ с 1974 по 2007 гг., из них у 93 (35,9%) пациентов диагностирован рак внепеченочных желчных протоков, у 108 (41,7%) - рак головки поджелудочной железы, у 58 (22,4%) - рак фатерова соска. Используемые методы клиничко-лабораторных исследований, ультразвуковой диагностики, рентгеноэндоскопических исследований, а также варианты паллиативной помощи и радикальных хирургических вмешательств подробно описаны в главе «Результаты и обсуждение».

Результаты и обсуждение

Из 259 больных панкреатобилиарным раком 211 (81,5%) были госпитализированы в стационар с синдромом желтухи и симптомами печеночной недостаточности, 4 (1,5%) - в дожелтушной стадии заболевания. У 44 (17%) 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. Высокодифференцированная аденокарцинома, встретившаяся у 220 (84,9%) больных, явилась доминирующим вариантом морфологического строения рака внепеченочных желчных протоков, головки поджелудочной железы и фатерова соска.

Клинико-лабораторные исследования в распознавании панкреатобилиарного рака как в дожелтушной, так и в желтушной стадиях заболевания обладали ограниченными диагностическими возможностями.

Ультразвуковые исследования позволили дифференцировать характер желтухи в 100% наблюдений.

Среди больных с опухолевой желтухой в 92 (38,8%) наблюдениях при ультразвуковой томографии выявлен рак внепеченочных желчных протоков, в 106 (42,4%) - рак головки поджелудочной железы, в 52 (20,8%) - рак фатерова соска. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов установлено у 33 (35,5%) больных раком внепеченочных желчных протоков, у 46 (42,6%) - раком головки поджелудочной железы, у 10 (17,2%) - раком фатерова соска. Наиболее часто при раке внепеченочных желчных протоков поражались перихоледохеальные, при раке головки поджелудочной железы - перипанкреатические и перихоледохеальные, при раке фатерова соска - парадуоденальные и перипанкреатические лимфатические узлы. Метастатическое поражение печени при раке внепеченочных желчных протоков выявлено у 3 (3,2%), при раке головки поджелудочной железы - у 6 (5,6%), при раке фатерова соска - у 2 (3,4%) больных. Вовлечение в опухолевый процесс сосудов панкреатобилиарной зоны установлено у 23 (24,7%) больных при раке внепеченочных желчных протоков, у 38 (35,5%) - при раке головки поджелудочной железы, у 13 (24,5%) - при раке фатерова соска. Наиболее часто в опухолевый процесс вовлекались воротная и верхняя брыжеечная вены.

Результаты исследований позволили рассматривать ультразвуковую томографию высоко-информативным 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.

Вовлечение в опухолевый процесс желудка и двенадцатиперстной кишки по данным рентгенологических исследований установлено у 65 (25,5%) больных: у 3 (3,4%) - при раке внепеченочных желчных протоков, у 41 (40,6%) - при раке головки поджелудочной железы, у 21 (36,8%) - при раке фатерова соска. У 36 пациентов диагностирован рак фатерова соска.

Наиболее часто вовлечение в опухолевый процесс желудка и двенадцатиперстной кишки при панкреатобилиарном раке проявлялось смещением и стенозом, реже - сдавлением, язвообразованием и прорастанием органов.

При одномоментной фистулохолангиодуоденографии в 7 наблюдениях установлено распространение опухолей фатерова соска на терминальный отдел общего желчного протока.

Изменения со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки при гастродуоденоскопии установлены у 67 (29,2%) больных: у 4 (6,6%) - раком дистального отдела общего желчного протока, у 48 (53,3%) - раком головки поджелудочной железы, у 15 (25,9%) - раком фатерова соска. У 13 (14,4%) пациентов раком головки поджелудочной

железы и у 6 (10,3%) - раком фатерова соска выявлено нарушение эвакуации из желудка или двенадцатиперстной кишки. Рак фатерова соска диагностирован у 58 больных.

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.

Морфологическая диагностика рака внепеченочных желчных протоков и головки поджелудочной железы проводилась по материалам цитологических исследований желчи, при отрицательных результатах цитологических исследований желчи - эндохоледохоальной и чрескожной пункционной биопсий. Морфологическая диагностика рака фатерова соска основывалась на данных дуоденобиопсии.

Морфологическое подтверждение диагноза достигнуто у всех больных.

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

При фистулохолангиографии изучалась рентгеносемиотика рака внепеченочных желчных протоков, головки поджелудочной железы, фатерова соска, устанавливались уровень обструкции желчных протоков, разобщение сегментарных и долевых печеночных протоков при раке ворот печени, определялись зоны опухолевого роста, уточнялась распространенность опухолевого процесса по стенкам желчных протоков и оценивалось состояние пузырного протока.

Для определения возможности выполнения резекции желчных протоков 16 больным раком общего печеночного протока и 5 - раком супрадуоденального отдела общего желчного протока выполнено сочетанное антеретроградное контрастирование желчных протоков. В 6 наблюдениях протяженность поражения ограничивалась общим печеночным, в 3 - супрадуоденальным отделом общего желчного протока. У 7 больных опухоль общего печеночного протока распространялась на супрадуоденальный отдел общего желчного протока, у 3 - на зону слияния долевых печеночных протоков. В 2 наблюдениях при раке супрадуоденального отдела общего желчного протока в опухолевый процесс вовлекался ретродуоденальный отдел общего желчного протока.

Для выявления топографии и степени вовлечения в опухолевый процесс ключевых артериальных и венозных сосудистых стволов панкреатобилиарной зоны применялась одномоментная ангиохолингиография.

Вовлечение в опухолевый процесс магистральных сосудов панкреатобилиарной зоны установлено у 11 (39,3%) больных раком внепеченочных желчных протоков, у 19 (57,6%) - раком головки поджелудочной железы, у 6 (21,4%) - раком фатерова соска.

Наиболее часто в опухолевый процесс вовлекались желудочно-двенадцатиперстная артерия, воротная и верхняя брыжеечная вены.

На основании полученных данных составлялись карты "резектабельности опухолей". С учетом распространенности опухолевого процесса на сосуды формулировалось заключение о возможности мобилизации и резекции пораженного органа.

По результатам исследований у 77 (86,5%) больных опухоль была признана резектабельной, что подтверждено при проведении радикальных хирургических вмешательств в 60 (77,9%) наблюдениях, у 12 (13,5%) - нерезектабельной.

У 211 больных панкреатобилиарным раком с синдромом желтухи клиническое течение заболевания осложнилось развитием печеночной недостаточности.

В зависимости от выраженности клинических проявлений холестаза и тяжести функциональных нарушений печени выделены субкомпенсированная и декомпенсированная стадии печеночной недостаточности.

Субкомпенсированная стадия печеночной недостаточности установлена у 144 (68,2%), декомпенсированная - у 67 (31,8%) больных.

Оценка функционального состояния печени проводилась по значениям показателей биохимических исследований крови и гепатобилисцинтиграфии, отражающих пигментную, жиरोлипидную, белковосинтезирующую, протромбинообразовательную и поглотительно-выделительную ее функции.

Структурные изменения в печени изучены у 37 (25,7%) больных в субкомпенсированной и у 24 (35,8%) - 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 обтурационного холестаза 211 больным панкреатобилиарным раком, осложненным синдромом желтухи, проведены чрсекожные чреспеченочные эндобилиарные декомпрессивные вмешательства (Таблица 1).

Таблица 1. Виды эндобилиарной декомпрессии желчных протоков

| Вид | Число | Обструкция желчных протоков | | |
|---|-----------------|-----------------------------|----------------|------------------|
| | | Проксимальная | Центральная | Дистальная |
| Дренирования | Больных | | | |
| I. Наружное: | | | | |
| 1. Холангиостомия | 15 7,1%±1,7 | 9 | 6 | - |
| 2. Холедохостомия | 26 12,3%±2,3 | - | - | 26 |
| 3. Холецистостомия | 76 36,0%±3,3 | - | - | 76 |
| II. Одноэтапное наружно-внутреннее | 94 44,6%±3,4 | 32 | 5 | 57 |
| ВСЕГО: | 211 100% | 41 19,4%±2,7 | 11 5,2%±1,5 | 159 75,4%±2,9 |

На начальном этапе эндобилиарного дренирования адекватная декомпрессия желчных протоков достигалась при наружном отведении желчи.

На последующих этапах декомпрессии, по мере ликвидации желчной гипертензии у 15 больных продолжено внутреннее желчеотведение, у 79 - после одноэтапного наружно-внутреннего дренирования желчных протоков наружное желчеотведение переведено во внутреннее. 29 пациентам после холангиохоледохостомий проведено отсроченное наружно-внутреннее дренирование желчных протоков. 52 больным после холецистостомии выполнено одноэтапное, 20 – отсроченное наружно-внутреннее дренирование желчных протоков. В 12 наблюдениях из-за невозможности катетеризации стеноза в связи с полной окклюзией желчных протоков, сложной конфигурации или протяженности поражения, холангио, - холедохостомия, в 4 – из-за противопоказаний к чреспеченочному дренированию – холецистостомия явились заключительными эндобилиарными декомпрессивными вмешательствами.

Изучение динамики показателей биохимических исследований крови, гепатобилистинциграфии, структурных изменений в печени в процессе декомпрессии желчных протоков показало, что восстановление функциональных нарушений печени у больных в субкомпенсированной стадии печеночной недостаточности наблюдалось на 12-16 сутки в субкомпенсированной, на 20-24 – в декомпенсированной, морфологических изменений - на 18-24 - в субкомпенсированной, на 30 –36 – в декомпенсированной стадии печеночной недостаточности.

Таким образом, применение чрескожных чреспеченочных эндобилиарных декомпрессивных вмешательств при опухолевой желтухе обеспечило эффективное устранение холестаза с минимальным риском развития осложнений и летальных исходов, связанных с печеночной недостаточностью и выполнением вмешательств.

Билиодигестивные анастомозы - у 36, долговременное наружно-внутреннее дренирование у - 89, эндопротезирование желчных протоков - у 24 пациентов явились методами окончательного восстановления оттока желчи в кишечник.

Результаты применения различных вариантов заключительных эндобилиарных вмешательств не выявили значимых преимуществ того или иного метода окончательного восстановления пассажа желчи в кишечник.

Комбинированное лечение проведено 60 (23,2%), лучевое - 129 (49,8%), паллиативное хирургическое - 70 (27,0%) больным.

На первом этапе комбинированного лечения выполнялись радикальные хирургические вмешательства.

При раке внепеченочных желчных протоков 4 (4,3%) больным произведена резекция желчных протоков, 13 (13,9%) - панкреатодуоденальная резекция; при раке фатерова соска 16 (27,6%) - панкреатодуоденальная резекция, 12 (20,7%) - трансдуоденальная папиллэктомиа. При раке головки поджелудочной железы 15 больным выполнена панкреатодуоденальная резекция.

Радикальные хирургические вмешательства у больных в субкомпенсированной стадии печеночной недостаточности выполнялись не ранее чем на 24, в декомпенсированной стадии печеночной недостаточности - на 36 сутки после декомпрессии желчных протоков, когда восстанавливалось функционально-морфологическое состояние печени.

Послеоперационные осложнения наблюдались у 8 больных. Летальных исходов не было.

На втором этапе комбинированного лечения проводилась послеоперационная лучевая терапия.

Послеоперационная лучевая терапия и лучевое лечение панкреатобилиарного рака проводилось методом последовательно сокращающихся полей.

В поле облучения включались ложе удаленной опухоли или сама опухоль, зоны регионарного лимфооттока. Применялся расщепленный курс лучевой терапии в режиме мелкого фракционирования дозы. РОД составила 1,8-2 Гр.; СОД 50-60 Гр. на зоны регионарного лимфооттока; 66-70 Гр. на ложе опухоли и 66-80 Гр. на опухоль.

Применение метода последовательно сокращающихся полей в комбинированном лечении панкреатобилиарного рака позволило реализовать программу послеоперационной лучевой терапии у всех больных, в лучевом лечении - достичь регрессии опухолей, а в отдельных случаях - их полной резорбции, исчезновения или уменьшения болевых

ощущений, минимизировать частоту лучевых реакций и выраженность их клинических проявлений.

Отдаленные результаты изучены у 60 больных после комбинированного, у 121 - после лучевого, у 54 - после паллиативного хирургического лечения панкреатобилиарного рака.

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 – $64,3\% \pm 9,1$, $28,6\% \pm 8,5$.

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., $15,0\% \pm 7,9$, $5,0\% \pm 4,8$.

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.

Достигнутые результаты демонстрируют целесообразность применения комбинированного, а при противопоказаниях к радикальным хирургическим вмешательствам – лучевого лечения панкреатобилиарного рака.

Список литературы

1. Блохин Н.Н., Итин А.Б., Клименков А.А. Рак поджелудочной железы и внепеченочных желчных путей. - М. : Медицина, 1982. - 272 с.
2. Виноградов В.В., Лапкин К.В., Лютфалиев Т.А. и др. Желчеотводящие анастомозы при опухолевой обтурации желчных протоков. // Вестник хирургии. - 1985. - т. 134. - №4. - С. 40-
3. Дасаев А.Н., Зунтов Б.М., Загвозкин В.Н. и др. Опыт хирургического лечения рака холангиопанкреатодуоденальной зоны. // Сб. тез. докл. I Московского Международного конгресса хирургов. - М., 1995. - С.284-285.
4. Долгушин Б.И., Чулкова Н.Н., Джумагулова Г.Ш. РКТ в комплексной диагностике заболеваний органов билиопанкреатодуоденальной зоны. // В кн. : Современная компьютерная и магнитно-резонансная томография в многопрофильной клинике. - М., 1997. - С. 179-181.
5. Лапкин К.В., Базилевич Ф.В., Малярчук В.И. и др. Прецизионная техника панкреатодуоденальной резекции. // Хирургия. - 1991. - № 2. - С. 104-109.

6. Мовчан К.Н., Татарин С.Н., Солдатенков О.Е. Оценка результатов гастропанкреатодуоденальной резекции у онкологических больных. // Вопросы онкологии. - 1994. - т. 40. - № 1-3. - С. 90-94.
7. Патютко Ю.И., Игнатюк В.Г., Лагошный А.Т. и др. Непосредственные результаты радикального лечения больных опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны. // В кн. : Хирургия хронического панкреатита и опухолей поджелудочной железы. - М., 1993. - С. 56.
8. Савельев В.С., Прокубовский В.И., Филимонов М.И. и др. Чрескожное чреспеченочное дренирование желчных путей при механической желтухе. // Хирургия. - 1988. - № 1. - С. 3-7.
9. Харченко В.П., Лютфалиев Т.А., Хмелевский Е.В. и др. Хирургическое и комбинированное лечение рака поджелудочной железы. // Вестник рентгенологии и радиологии. - 1996. - № 4. - С. 72.
10. Шихман М.И., Борисов Б.Я., Талипов Р.Т. и др. Комбинированное лечение опухолей панкреатодуоденальной зоны, осложненных механической желтухой. // В кн. : Хирургия хронического панкреатита и опухолей поджелудочной железы. - М., 1993. - С. 74-75.
11. Daskalakis Kr., Pavlis Th., Mouloudaki E. et al. Cancer of pancreas and periamпуляр region. Radical and palliative operations. Ten years material. // В кн. : Хирургия хронического панкреатита и опухолей поджелудочной железы. - М., 1993. - С. 46-47.
12. Reber H., Palliative operations for pancreatic cancer. // In Surgical Diseases of the Pancreas, Philadelphia, Lea and Febiger. - 1987. - p. 725-733.
13. Rode J. The pathology of pancreatic cancer. // Bail. Clin. Gastroenterol.- 1990. - v. 4. - № 4. - p. 793-813.
14. Sheth N., Dalbagni G., Rothenberg R et al. Carcinoma of the Pancreas in Nonjaundiced Patients. A Silent Disease. // Amer. J. Surg. – 1985. -v. 51. - № 5. - p. 252-255.