

На правах рукописи



КОЗЛОВ

Алексей Владимирович

**ЗНАЧЕНИЕ РЕНТГЕНОЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Таразов Павел Гадельгараевич – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Коханенко Николай Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова.

Ратников Вячеслав Альбертович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического Агентства России, г. Санкт-Петербург, заместитель главного врача по медицинской части.

Рыжков Владимир Константинович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, ведущий научный сотрудник лаборатории нейроэндокринологии Института Эндокринологии.

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д. 208.116.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России и на сайте центра:

<https://rrcrst.ru/dissertacionnyij-sovet/dissertacionnyie-issledovaniya>

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мус Виктор Фёдорович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Совершенствование методов диагностики и лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы (ПЖ) является актуальной проблемой клинической онкологии. Это обусловлено постоянным ростом заболеваемости, поздней диагностикой, а также крайне низкой выживаемостью пациентов (Патютко Ю.И., 2017; Tesfaye A.A. et al., 2018). Рак поджелудочной железы (РПЖ) встречается в 3% случаев от всех онкологических заболеваний, зарегистрированных в Российской Федерации (Каприн А.Д. и др., 2016). Операбельными являются лишь 10-20% больных РПЖ, при этом медиана выживаемости в зависимости от стадии заболевания составляет 8-18 мес, а 5-летняя выживаемость не превышает 20% (Коханенко Н.Ю. и др., 2015; Патютко Ю.И. и др., 2016; Mirkin K.A. et al., 2016).

Для установления диагноза РПЖ, оценки сосудистой инвазии и местного распространения опухолевого процесса, выявления отдаленных метастазов применяют как рутинные, так и новые методы лучевой диагностики (Ветшева Н.Н., 2017; Kim H.J. et al., 2018; Sagami R. et al., 2018). Прямая ангиография является «золотым стандартом» в определении сосудистых изменений, обусловленных опухолью, однако является инвазивным методом и может сопровождаться рядом осложнений. Таким образом, представляется актуальным определение роли ангиографии в современном комплексе диагностических исследований при РПЖ.

К сожалению, РПЖ является относительно резистентным к системной химиотерапии. Применение гемцитабина улучшает качество жизни больных, но показатели выживаемости остаются неутешительными. Ответ на лечение возникает менее чем у 20% пациентов, при этом медиана выживаемости составляет 6 мес, что лишь на 1-2 мес больше, чем без специфической терапии. Системная химиотерапия (СХТ) другими препаратами у большинства больных малоэффективна и часто сопровождается осложнениями (Базин И.С. и др., 2011; Terashima T. et al., 2018).

В связи с этим весьма актуальным представляется изучение возможностей рентгеноэндоваскулярного лечения РПЖ. Регионарная химиотерапия (РХТ) широко используется при первичном и метастатическом раке печени (Алентьев С.А. и др., 2013; Гранов А.М. и др., 2013; Рыжков В.К. и др., 1988; Lambert V., et al., 2011). Химиоинфузия (ХИ) при РПЖ изучалась на небольших группах больных в отдельных медицинских учреждениях, и ее клиническое значение до сих пор не определено. Селективная внутриартериальная химиоэмболизация (ХЭ) при нерезектабельном РПЖ разработана и впервые применена в нашем центре в 1999 г. (Гранов Д.А. и др., 2004; Павловский А.В. и др., 2000; Tarazov P.G. et al., 2001). В исследованиях были частично отражены технические аспекты выполнения рентгеноэндоваскулярных процедур, показания и противопоказания к подобным вмешательствам, изучены ближайшие результаты. Сравнительный анализ применения различных методов интервенционной радиологии в лечении РПЖ не проводился. Не оценены отдаленные результаты использования ХИ и ХЭ при нерезектабельном и метастатическом поражении ПЖ. Не изучены вопросы эффективности использования различных химиопрепаратов при регионарном введении.

Считается, что лучевая терапия (ЛТ) недостаточно эффективна при РПЖ, в том числе ввиду низкого общего статуса больных и выраженных побочных эффектов, в первую очередь повреждающего воздействия на соседние органы. Клинические результаты комбинированной химиолучевой терапии также неутешительные (Базин И.С. и др., 2016; Shaikh T. et al., 2018; Taieb J. et al., 2017). В связи с этим представляется актуальным разработка методики комбинированной регионарной ХИ/ХЭ и ЛТ.

Одним из серьезных осложнений РПЖ является механическая желтуха. Это жизнеугрожающее состояние является первым симптомом поражения головки ПЖ у 70-80% пациентов (Алентьев С.А., 2010; Долгушин Б.И. и др., 2012; Ратников В.А. и др., 2018; Рауне М., 2018). Для купирования желтухи применяют различные методы желчеотведения: минимально инвазивные (холангиодренирование, стентирование желчных протоков) и хирургические (наложение билиодигестивных анастомозов). Актуальным представляется изучить возможность использования эндоваскулярной терапии после купирования обтурационной желтухи, оценить результаты лечения у этой группы больных, уточнить сроки и возможности проведения последующих рентгеноэндоваскулярных процедур.

Таким образом, решение перечисленных выше актуальных задач представляет важное теоретическое и практическое значение для повышения эффективности лечения нерезектабельного и метастатического РПЖ.

Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования являлось повышение эффективности диагностики и лечения у больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ с помощью применения методов интервенционной радиологии.

Для реализации этой цели были поставлены и решены следующие конкретные задачи:

1. Установлена роль ангиографии в уточняющей диагностике распространения опухолевого процесса на магистральные сосуды у больных РПЖ.
2. Определены способы РХТ (ХЭ и/или ХИ) при различных локализациях аденокарциномы ПЖ.
3. Произведена оценка клинического эффекта при использовании ХИ, ХЭ и их различных комбинаций.
4. Выполнен анализ осложнений ангиографии и РХТ у больных РПЖ.
5. Произведена оценка непосредственного ответа и отдаленных результатов лечения при использовании различных методик РХТ и их комбинаций при нерезектабельном и метастатическом РПЖ.
6. Установлена эффективная и безопасная комбинация РХТ с ЛТ у больных нерезектабельным РПЖ.
7. Произведена оценка осложнений РХТ и выживаемости больных РПЖ после коррекции механической желтухи при помощи минимально инвазивных методик.

Научная новизна

Работа является первым обобщающим трудом, посвященным целенаправленному изучению возможности интервенционной радиологии в диагностике и лечении больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ.

На большом материале определена роль ангиографии при комплексном обследовании пациентов со злокачественными опухолями ПЖ. Разработаны и внедрены новые способы рентгеноэндоваскулярного и комбинированного лечения РПЖ. Проведена оценка непосредственного ответа и отдаленных результатов применения методик РХТ и их различных комбинаций у пациентов с нерезектабельным и метастатическим РПЖ; безопасность и эффективность их использования после купирования механической желтухи.

Практическая значимость

Решение поставленных в работе задач способствует повышению эффективности лечения больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ. Выделены терапевтические методы интервенционной радиологии и группы больных, которым эти вмешательства наиболее показаны. Определены критерии включения прямой ангиографии в обследование пациентов с целью определения резектабельности опухоли.

Проведенная оценка ближайших и отдаленных результатов лечения позволяет выделить группу больных нерезектабельным РПЖ, которым РХТ улучшает показатели выживаемости и определяет случаи, когда при прогрессировании показана только симптоматическая поддерживающая терапия. Разработанные практические рекомендации будут способствовать внедрению указанных методов в клиническую практику. Использование интервенционных радиологических вмешательств сокращает расходы на лечение и уменьшает сроки госпитализации без снижения эффективности терапии, что повысит интерес практических врачей к этим методам.

Методология и методы исследования

Использованная в работе методология была основана на научных исследованиях отечественных и зарубежных ученых, посвященных диагностике и лечению нерезектабельного и метастатического РПЖ.

Проведенная работа была основана на ретроспективном анализе результатов обследования и противоопухолевой терапии пациентов, находившихся в клинике ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ с 2000 по 2015 г.г. В целях получения научной информации использовались клинические, лабораторные, инструментальные методы диагностики, обобщение результатов лечения, а также статистическая обработка полученных данных с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. При проведении данного исследования соблюдались требования Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» по ГОСТу Р 52379-2005.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ангиография в дополнение к данным КТ является методом, уточняющим наличие сосудистой инвазии при погранично резектабельном раке.

2. Методы РХТ являются безопасными в лечении нерезектабельного и метастатического РПЖ и обладают выраженным клиническим эффектом.

3. Сочетание ХЭ и ХИ у больных нерезектабельным РПЖ приводит к наилучшим непосредственным и отдаленным результатам по сравнению с изолированным их использованием.

4. Комбинация РХТ и ЛТ является эффективным и безопасным способом лечения нерезектабельного РПЖ.

5. Коррекция механической желтухи при помощи минимально инвазивных методов сопровождается меньшим сроком восстановления по сравнению с наложением обходных анастомозов, а последующая РХТ не сопровождается дополнительными осложнениями.

Апробация и внедрение работы

Работа проводилась в рамках основных плановых тем НИР ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ.

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику отделения интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ, в работу отделений Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук: рентгеноэндоваскулярной хирургии; онкологии и паллиативной помощи. Практические рекомендации по лечению нерезектабельного РПЖ используются при обучении клинических ординаторов и аспирантов в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» МЗ РФ.

Метод лечения «Химеоэмболизация головки поджелудочной железы» у модели пациента «Нерезектабельные опухоли поджелудочной железы» с 2013 г. впервые включен в перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи МЗ РФ.

Результаты работы представлены в докладах на: IV российском съезде интервенционных кардиоангиологов (Москва, 21-23 марта 2011 г.); 2-й НПК с международным участием «Актуальные вопросы интервенционной радиологии: профилактика, диагностика и лечение осложнений» (Санкт-Петербург, 21-22 октября 2011 г.); конференции CIRSE (Лиссабон, Португалия, 15-19 сентября 2012 г.); Всероссийской НПК с международным участием «Современное состояние диагностики и лечения опухолей панкреатодуоденальной зоны» (Санкт-Петербург, 18-19 сентября 2015 г.); 10-й НПК интервенционных онкорadiологов (Москва, 24 мая 2017 г.); IX Съезде онкологов России (Уфа, 14-16 июня 2017 г.).

По теме диссертации опубликовано 14 статей в центральных рецензируемых ВАК медицинских журналах, две главы в монографии «Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии)», одни методические рекомендации, получены два патента на изобретение.

Апробация работы состоялась 20 февраля 2019 года на заседании проблемной комиссии по клиническим дисциплинам ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России.

Личное участие автора

Автор проводил непосредственное участие в обследовании и лечении больных по теме исследования. Диссертант участвовал в разработке дизайна научной работы, осуществлял анализ отечественных и зарубежных источников, сбор материала и отбор пациентов, обработку результатов, их анализ и обобщение.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, две главы результатов исследования, обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Изложена на 164 страницах текста, включая 52 таблицы и 15 рисунков. Список литературы состоит из 321 наименования, в том числе 116 отечественных и 205 иностранных работ.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективное исследование включены материалы историй болезни 507 пациентов (250 мужчин и 257 женщин) РПЖ за период 2000-2015 г., получивших лечение в РНЦРХТ с использованием РХТ как в виде самостоятельной противоопухолевой терапии (n=291; 57,4%), так и в комбинации с другими методами: радикальной операцией (n=178; 35,1%), ЛТ (n=38; 7,5%). Основную группу составили больные с поражением головки ПЖ (79,1%). Большинство пациентов (39,0%) были в возрасте 60-69 лет.

Гистологическая верификация путем операционной или пункционной биопсии имела у всех больных: протоковая аденокарцинома ПЖ была у 198 низкой (39,1%), 208 умеренной (41,0%) и 101 высокой степени дифференцировки (19,9%).

Основную группу для изучения ближайших и отдаленных результатов лечения составили 329 пациентов, у которых было проведено: только РХТ в виде ХИ (n=167), ХЭ (n=52), сочетания этих методик (n=72); комбинированное химиолучевое лечение (ХИ+ЛТ) выполнено у 38. В этих группах РПЖ был признан нерезектабельным вследствие артериальной инвазии (опухоль Т4 по классификации TNM) (n=198; 60,2%) или метастазов в печени (IV стадия) (n=131; 39,8%), пациенты были прослежены до момента их смерти. Оценка результатов лечения произведена на 01.01.17.

В основной группе (n=329) наиболее частыми жалобами были: боли в животе различной интенсивности (n=280; 85,1%), слабость (n=171; 52,0%), симптомы механической желтухи (n=178; 54,1%), потеря массы тела (n=168; 51,1%), диспептические расстройства (n=105; 31,9%), проявления сахарного диабета (n=63; 19,2%).

Для обезболивания в подавляющем большинстве случаев требовалось назначение нестероидных противовоспалительных средств и/или слабых опиоидов: трамадол получали постоянно или нерегулярно 53,4% пациентов. Применение сильных опиоидов (промедол, морфин, фентанил) было необходимо у 18,6% больных. Индекс массы тела (ИМТ) меньше 16 (выраженный дефицит) наблюдался у 21,8% больных; недостаточная масса или похудание на 5-7 кг до нормы по шкале ИМТ отмечено у 78,2%.

Физический статус пациентов оценивался по шкале ECOG и составлял 0, 1 или 2 балла у 27 (9,3%), 179 (61,5%) и 85 (29,2%) соответственно.

Рутинным методом диагностики у всех пациентов являлось УЗИ органов брюшной полости. Исследование проводили в положении больного лежа на спине, при спокойном дыхании, в реальном масштабе времени на аппаратах Acusion, Sequoia 512 с электронным конвексным датчиком 6C2 (Siemens, Германия) и GE Logic S6 с датчиком 4C (1,4-5,0 МГц) (General Electric, США). Обязательным методом диагностики РПЖ являлась МСКТ органов брюшной полости, которая была выполнена у всех 507 пациентов. Исследование проводили на аппаратах Somatom Emotion AS 16 (Siemens, Германия), Aquilion CX и One (Toshiba, Япония). МРТ выполняли на томографе Signa Infinity (General Electric, США) и Vantage Titan, Toshiba (Япония) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл и 3 Тл. ПЭТ и ПЭТ-КТ проводили с использованием радиофармпрепарата ^{18}F -фтордезоксиглюкоза на томографах «Ecat Exact 47», «Ecat Exact HR+» (Siemens, Германия) и Discovery 690 (General Electric, США).

Прямую ангиографию выполняли непосредственно перед проведением регионарной химиотерапии. Всего у 507 больных было сделано 979 (от 1 до 17) диагностических исследований. Анализ чувствительности, специфичности и побочных эффектов проводили на основании данных первичной артериографии у больных с неудаленным РПЖ.

Исследование проводили при горизонтальном положении больного на столе дигитальных ангиографических комплексов «Angiostar» («Siemens», Германия) или «Toshiba Infinix» («Toshiba», Япония). После пункции бедренной артерии по Сельдингеру осуществляли ангиографию гепатопанкреатобилиарной зоны с введением 60% или 76% водорастворимого контрастного вещества («Ультравист», «Омнипак», «Оптирей»). Как правило, использовали катетеры конфигурации «hook» или «cobra» диаметром 4-5 F и проводники различной степени жесткости: металлические J-образный, «Bentson», «storq», полиэтиленовые «roadrunner» или «glidewire» («Cook», «Cordis», «Terumo»). При сложных анатомических вариантах применяли катетеры «Simmons», «Chuang», «Rosch hepatic», «Mikaelson» тех же фирм. Скорость введения автоматическим шприцем «Angiomat-6000» выбирали с учетом скорости кровотока в артерии (обычно 5-6 мл/с).

В большинстве случаев процедуру начинали с установки катетера «hook» в верхней брыжеечной артерии (ВБА) и серии снимков с введением 30-40 мл контрастного препарата для определения артериального кровоснабжения поджелудочной железы, выявления вариантов сосудистой анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны и получения возвратной мезентерикопортографии. Для лучшей визуализации воротной вены исследование выполняли с предварительным введением 2-4 мл 2% папаверина. Затем осуществляли катетеризацию и ангиографию чревного ствола (ЧС) при тех же условиях. Если была необходимость оценки селезеночной вены и дополнительной визуализации воротной вены, повторяли возвратную портографию из селезеночной артерии. Выполняли селективную ангиографию общей печеночной (ОПА), гастродуоденальной (ГДА) и собственной печеночной артерии для уточнения ангиографических особенностей

РПЖ, возможного метастатического поражения печени, а также для установки катетера в положение, необходимого для проведения лечебного вмешательства. Оценивали рентгенологические признаки инвазии опухоли в артерии и систему воротной вены.

По данным диагностической ангиографии определяли степень васкуляризации РПЖ и оценивали техническую возможность выполнения масляной химиоэмболизации (МХЭ) ее сосудов. Выраженный стеноз или окклюзия ЧС, ОПА и ГДА делали невозможным применение внутриартериальной регионарной химиотерапии и служили критерием исключения из протокола лечения. Данные о распространении процесса на магистральные сосуды учитывали при определении показаний к радикальному хирургическому лечению.

Ангиографическими признаками неоперабельности считали узурацию ВБА, ОПА, ЧС, сдавление опухолью воротной (ВВ) или верхней брыжеечной вены (ВБВ) более чем на половину диаметра.

На основании диагностической ангиографии разделяли все новообразования на гипер- и гиповаскулярные. Гиперваскулярными считали опухоли, сосуды которых можно было визуализировать при селективном введении рентгеноконтрастного вещества в ВБА, ЧС, ОПА или селезеночную артерию. Гиповаскулярными – если неоваскуляризация была выявлена только при суперселективной ангиографии собственных панкреатических, первой еюнальной артерии или ветвей малого диаметра ГДА. Если во время диагностического исследования не удавалось контрастировать сосуды опухоли, ее также расценивали как гиповаскулярную. При этом считали, что кровоснабжение опухоли осуществляется от внутриорганных артерий, а при ее распространении за пределами ПЖ – из иных источников кровоснабжения; например артерий малого или большого сальника, желудка, двенадцатиперстной кишки. В этих случаях использовали ХИ в ЧС, что обеспечивало попадание химиопрепарата в сосуды опухоли при любом варианте кровоснабжения.

Химиоинфузия

ХИ проводили при нерезектабельном РПЖ и технической неосуществимости селективной катетеризации опухолевых сосудов. Изолированное метастатическое поражение печени не являлось противопоказанием. Необходимым условием выполнения ХИ была возможность надежной селективной катетеризации ЧС или его ветвей. Для этого в большинстве случаев использовали катетеры модификации «hook». Кончик катетера располагали дистальнее левой желудочной артерии для профилактики развития токсического гастрита и язвенной болезни. ХИ осуществляли препаратом гемцитабин $1\ 000\ \text{мг/м}^2$ в течение 30 мин. Циклы повторяли 1 р/мес. При прогрессировании заболевания (увеличение размеров первичной опухоли и внутрипеченочных метастазов) к схеме лечения добавляли оксалиплатин $75\ \text{мг/м}^2$, который вводили сразу после гемцитабина в течение 120 мин (схема GEMOX).

Химиоэмболизация

Показанием к ХЭ являлось наличие нерезектабельного рака головки ПЖ без отдаленных метастазов T3-4N0-1M0. С целью селективной катетеризации ОПА и ГДА использовали катетер конфигурации «собра». Суперселективную катетеризацию ГДА

и опухолевых сосудов осуществляли с помощью микрокатетера 3F («Cordis», «Boston», «Terumo»). При наличии множественных артерий малого диаметра, питающих опухоль от проксимальной части ГДА, применяли перераспределительную эмболизацию дистальной части ГДА металлическими спиралями. После этого катетер устанавливали проксимальней и вводили химиоэмболизат. Суспензию готовили непосредственно перед введением: гемцитабин в расчетной дозе 400-800 мг/м² растворяли в смеси 1:5 дистиллированной воды и 60% водорастворимого контрастного вещества (ультравист, омнипак). К этому раствору добавляли 3-6 мл сверхжидкого липиодола и готовили суспензию ручным встряхиванием шприца в течение 3-5 мин. Химиомасляный эмболизат вводили медленно для предупреждения рефлюкса по артериальным анастомозам. Заполнение сосудов опухоли контролировали с помощью рентгеноскопии. Циклы проводили с периодичностью 1 р/мес.

Химиоэмболизация в сочетании с химиоинфузией

Сочетание методик применяли как самостоятельный цикл химиотерапии, так и в виде замещения ХЭ на ХИ (при невозможности дальнейшей ХЭ). Таким образом, показаниями для выполнения комбинированной РХТ являлись:

1. Опухоль головки ПЖ ТЗ-4N0-1M1: выполняли сначала ХЭ ГДА, а затем ХЭ собственной печеночной артерии. Суммарно вводили 400-1 000 мг/м² гемцитабина в 4-10 мл сверхжидкого липиодола (дозировку химиоэмболизата увеличивали в два раза по сравнению с ХЭ) с последующим оставлением катетера в ЧС для ХИ по схеме GEMOX (200-400 мг/м² гемцитабина и 75 мг/м² оксалиплатина).

2. Опухоль тела/хвоста ПЖ ТЗ-4N0-1M1: выполняли сначала ХЭ общей печеночной артерии. Суммарно вводили 400-1 000 мг/м² гемцитабина и 4-10 мл сверхжидкого липиодола с последующим оставлением катетера в ЧС для ХИ по схеме GEMOX (200-400 мг/м² гемцитабина и 75 мг/м² оксалиплатина).

3. Опухоль головки ПЖ ТЗ-4N0-1M0: РХТ начинали с проведения цикла ХЭ ГДА. Если при повторной ангиографии артериальная инвазия не позволяла выполнить катетеризацию ГДА, лечение продолжали в виде ХИ в ЧС по схеме GEMOX.

Комбинированное лечение также повторяли каждые 30 сут.

Холангиодренирование, стентирование желчных протоков

Комплексное рентгенологическое обследование перед холангиодренированием включало УЗИ, КТ и МРТ, с целью выбора возможности противоопухолевого лечения после коррекции желтухи.

Процедуру холангиодренирования осуществляли под ультразвуковым контролем. После пункции желчных ходов металлической иглой, по проводнику устанавливали катетер диаметром 5-6 F и выполняли рентгеновские снимки с введением 20-30 мл контрастного вещества. Осуществляли реканализацию опухолевого препятствия проводником, который устанавливали в двенадцатиперстной кишке, после чего катетер заменяли на дренаж Ring или Lunderquist («Cook», США) диаметром 8,5-10,2 F.

Стентирование желчных протоков выполняли у неоперабельных больных через 2-3 нед, после купирования желчной гипертензии и явлений холангита. Показаниями к эндопротезированию были: постоянное подтекание желчи вдоль дренажа;

рецидивирующий холангит из-за рефлюкса кишечного содержимого; относительно благоприятный прогноз продолжительности жизни (в том числе предполагаемая последующая регионарная и/или системная химиотерапия). Использовали нитиноловые стенты SMART, Genesis (Cordis), Gianturco-Rosch-Z-stent, Za-Za (Cook), Wallstent (Schneider), Sinus-SuperFlex (Optimed), стент-графты Viabil (Gore). Наружно-внутренний холангиодренаж удаляли на проводнике. При необходимости проводили дилатацию суженного участка баллонным катетером (Cook, Cordis, США) диаметром от 4 до 10 мм. Устанавливали стент транспапиллярно таким образом, чтобы запас был не менее 20 мм в обе стороны от стриктуры. Для контроля и возможной коррекции положения стента оставляли наружный холангиодренаж на 3-5 сут. При эндоскопическом стентировании первым этапом выполняли папиллосфинктеротомию, а затем устанавливали пластиковый эндопротез (MTW Endoskopie, Германия) диаметром 8,5-10 F.

Все холангиодренажи и пластиковые стенты требовали замены на аналогичные через 2-3 мес из-за окклюзии просвета кишечным содержимым или опухолью и инкрустации желчными кислотами. Оценивали сроки купирования механической желтухи, а также безопасность и эффективность проведения РХТ после нормализации показателей билирубина крови.

3-D конформная лучевая терапия

Для определения объемов облучения на этапе предлучевой подготовки по стандартной методике выполняли КТ на специализированном рентгеновском компьютерном томографе «Toshiba Aquilion LB», оснащенным плоской декой стола. Для позиционирования больных в процессе топометрии и далее при проведении облучения использовали индивидуальные фиксирующие матрасы.

Планирование дистанционной ЛТ проводили в программе XiO CMS (Германия). В клинический объем облучения (CTV) включали истинный объем опухоли ПЖ (GTV), который устанавливали по данным МСКТ до начала лечения с отступом 0,5 см. Планируемый объем облучения (PTV) определяли путем прибавления 1 см по всем направлениям к сформированному CTV.

В качестве критических структур определялись: спинной мозг, печень, почки. Использовали стандартные ограничения на критические структуры в соответствии с Количественным анализом эффектов нормальных тканей в клинике (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (Quantec)) 2010.

Конформную дистанционную ЛТ проводили на линейном ускорителе Electa Axesse (Швеция). Применяли многопольное статическое облучение в режиме среднего фракционирования – доза за фракцию составляла 3 Гр, до суммарной очаговой физической дозы (СОД физ) 51 Гр, что эквивалентно 62 Гр традиционного фракционирования. Ритм фракционирования 5 р/нед, лечение проводили за 17 сеансов.

Комбинацию артериальной ХИ с конформной ЛТ при нерезектабельном РПЖ начали применять с 2008 г. (Способ лечения местнораспространенного неоперабельного рака поджелудочной железы : пат. 2528881 Рос. Федерации : Козлов А.В., Таразов П.Г., Корытова Л.И., Поликарпов А.А., Васильев Г.Л., Попов С.А.; заявитель и правообладатель Рос. науч. центр радиол. и хирург. технологий. – № 2013121081/15;

заявл. 07.05.13; опубл. 20.09.14, Бюл. № 26). Для радиомодификации проводили ХИ в ЧС препаратом гемцитабин $1\ 000\ \text{мг/м}^2$ в течение 30 мин за 24 ч до начала ЛТ. В протокол лечения включали пациентов со стадией опухоли T4N0M0.

Противопоказаниями к проведению комбинированной терапии являлись:

- состояние по шкале ECOG-ВОЗ ≥ 2 (индекс Карновского ниже 70%);
- показатели клинического анализа крови: лейкоциты менее $3,0 \times 10^9/\text{л}$; тромбоциты менее $100 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин менее 100 г/л;
- наличие отдаленных метастазов.

Радикальные операции

Радикальное удаление опухоли планировалось выполнить у 205 больных, из которых погранично резектабельный РПЖ (по классификации NCCN и АНРВА) был диагностирован у 60 пациентов (29,3%). Мы сравнивали информативность прямой ангиографии, КТ и их сочетания в предоперационной диагностике инвазии магистральных сосудов. В качестве «золотого стандарта» были выбраны результаты лапаротомии с ревизией органов брюшной полости.

Радикальное удаление опухоли было выполнено у 178 пациентов (86,8%) в объеме гастропанкреатодуоденальной ($n=156$) или корпорокаудальной резекции ПЖ ($n=22$). После хирургического лечения 145 (81,5%) больных получили от 1 до 17 (в среднем 3,6) циклов РХТ в адьювантном и/или лечебном режимах.

Классификации, методы оценки лечебного эффекта, статистическая обработка данных

Оценку стадии заболевания проводили по классификации TNM 2010 г. Лечебный эффект определяли через 3-4 нед после каждого цикла РХТ.

Оценку качества жизни производили по трем основным параметрам: степени физической активности, выраженности болевого синдрома и дефициту массы тела. Активность пациентов определяли по параметрам ECOG-ВОЗ (Kelly С.М., Shahrokni А., 2016). При болях учитывали их локализацию, характер, иррадиацию, длительность, а интенсивность синдрома определяли по шкале вербальных оценок (ШВО) (Hawker G.A. et al., 2011). Для анализа изменения веса пациентов использовали индекс массы тела (ИМТ) с учетом временного периода, при этом оценивали связь похудения с диспептическими расстройствами, ухудшением аппетита и ограничением приема пищи.

Основными неинвазивными методами контроля являлись показатели онкомаркеров (РЭА и СА 19-9), данные УЗИ и КТ, в сложных случаях ПЭТ, МРТ. КТ повторяли после каждых двух циклов РХТ; использовали критерии RECIST 1.1 (Eisenhauer E.A. et al., 2009). Токсичность и переносимость лечения определяли по таблицам СТС NCIC (Гершанович М.Л. и др., 2013). При оценке выраженности постэмболизационного синдрома использовали классификацию острого панкреатита Российского общества хирургов (Багненко С.Ф. и др., 2015), разработанную с учётом классификации Атланта-92 и её модификаций (Banks P.A. et al., 2012; Foster B.R. et al., 2016).

Сроки выживаемости устанавливались на основании бесед с родственниками пациентов, а также по запросам в отдел адресно-справочной работы УФМС по месту жительства.

При статистической обработке определяли средние арифметические величины и ошибку репрезентативности ($M \pm m$). Медиану выживаемости рассчитывали как время в месяцах, в течение которого осталась в живых половина пациентов. Продолжительность жизни рассчитывали как промежуток времени в месяцах от даты установления диагноза РПЖ до смерти больного. СПЖ определяли прямым способом по умершим, а 1-летнюю выживаемость по всем пациентам. Для оценки достоверности разности показателей использовали t-критерий Стьюдента и точный критерий Фишера. Анализ полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ВНУТРИСОСУДИСТЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Артериография

Перед проведением РХТ было выполнено 979 (от 1 до 17) прямых ангиографий у 507 больных. Летальных исходов, связанных с выполнением исследования, а также состояний, потребовавших экстренной операции (ложная аневризма, обширная гематома), не было. Были отмечены только осложнения 1 степени по классификации CIRSE (2017) ($n=37$; 3,8%), которые не увеличивали сроки обычного послеоперационного периода.

Аллергическая реакция на введение контрастного препарата в виде кожной сыпи отмечена у двух больных (0,2%) и купирована с помощью гормонотерапии и антигистаминных препаратов; гематома в области пункции ($n=32$; 3,3%), спазм или повреждение интимы сосуда при катетеризации ($n=3$; 0,3%) не являлись противопоказаниями для проведения последующей РХТ.

Для выполнения артериографии использовали стандартные диагностические катетеры диаметром 4-5 F в 84,6% случаев. Из-за сложной сосудистой анатомии или опухолевого поражения артерий селективная ангиография потребовала применение микрокатетера (диаметром 2,8 F) у 6,7% пациентов. Только верхнюю мезентерико- и целиакографию выполнили у 44 больных (8,7%) вследствие выраженной узурации ЧС и/или ОПА при поражении тела/хвоста (27,3%) или головки ПЖ (3,7%). В этих случаях проводили ХИ в ЧС из-за невозможной селективной катетеризации опухолевых сосудов.

С помощью артериографии четко определялась сосудистая анатомия панкреатобилиарной зоны. Типичное строение было выявлено у 389 пациентов (76,7%), а у остальных 118 отмечались различные варианты развития ЧС и ВБА: чаще всего встречалось отхождение правой печеночной артерии от ВБА (10,7%) и левой печеночной от левой желудочной артерии (9,9%).

Изменения артерий, связанные с РПЖ, определялись у 421 пациента (83,0%). Наиболее частыми являлись: наличие патологических сосудов в зоне опухоли (83,0%), симптомы «узурации» или «культы» артерий (81,3%), увеличение пораженной части ПЖ (78,5%) (таблица 1).

Таблица 1 – Артериальные признаки рака поджелудочной железы по данным ангиографии у обследованных больных (n=507) (Долгушин Б.И. и др., 2004)

Артериальные признаки	n	%
Отсутствуют	86	17,0
Патологические сосуды в зоне опухоли	421	83,0
Опухолевая инфильтрация артерий (симптомы «узурации», «культи»)	412	81,3
Увеличение пораженной части поджелудочной железы	398	78,5
Смещение артерий	263	51,9
Аваскулярные зоны	235	46,4
Гиперваскуляризация тела и хвоста поджелудочной железы	174	34,3

Несколько признаков встречалось у 412 больных. Также в этой группе была выявлена различная по протяженности инвазия системы воротной вены (n=263; 52%) (таблица 2).

Таблица 2 – Признаки инвазии рака поджелудочной железы в систему воротной вены по данным возвратной портографии у обследованных больных (n=507) (Долгушин Б.И. и др., 2004)

Признаки инвазии	n	%
A – отсутствуют	244	48,1
B – одностороннее сужение вены	41	8,1
C – двустороннее сужение вены	29	5,8
D – стеноз, обструкция с наличием коллатеральных вен	193	38,0

Во время прямой ангиографии и возвратной портографии выявлена инвазия ЧС, ВБА (n=157; 31,0%) и/или системы воротной вены у 392 (77,3%) из 507 больных. Окончательное заключение о резектабельности опухоли принимали на основании этих данных, учитывая прямой метод оценки сосудистого поражения.

По результатам ангиографии большинство новообразований ПЖ имели гиповаскулярный характер кровоснабжения (n=451; 89,0%). Гиперваскулярные опухоли чаще встречались при раке головки ПЖ, чем при поражении тела или хвоста: 51 (12,7%) против 5 (4,7%), соответственно.

По данным первичной ангиографии средний размер опухоли в группе РХТ был 44±0,8 (20-90) мм; у больных с РХТ и ЛТ 46±2,6 (20-80) мм; у радикально прооперированных пациентов 38±0,9 (15-70) мм. Результаты КТ в этих группах составили: 46±0,9 (14-100) мм (t=1,6; p>0,05); 47±2,4 (22-74) мм (t=0,28; p>0,05); 39±0,9 (15-75) мм (t=0,79; p>0,05), соответственно. Как следует из полученных данных, у оперированных больных размеры опухоли были меньше по сравнению с пациентами, получавшими паллиативное лечение (рисунок 1).

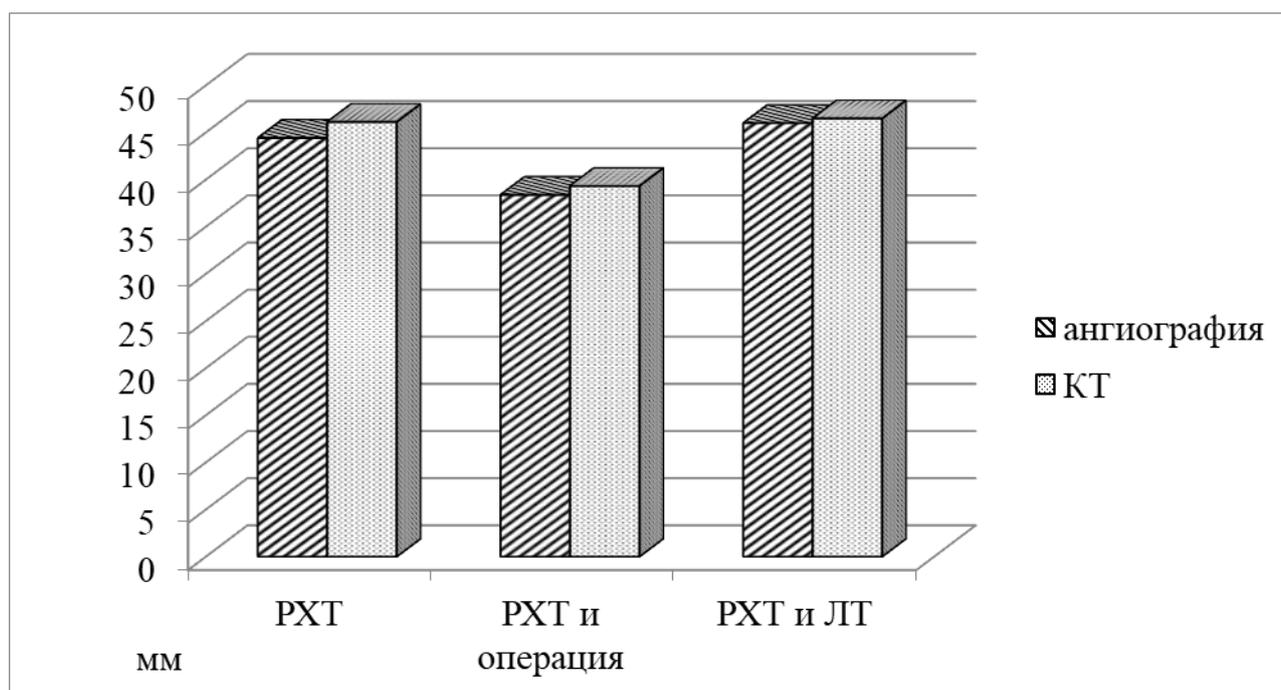


Рисунок 1 – Размер опухоли в исследуемых группах с учетом выполненного обследования (n=507).

Погранично резектабельный РПЖ был диагностирован у 60 больных, подготовленных для радикального удаления опухоли. Перед операцией оценивали результаты КТ, ангиографии и совместный вывод консилиума (состоящего из специалистов этих двух рентгенологических отделений и хирурга), основанный на совмещении данных КТ и ангиографии. Чувствительность комбинации методов, а также по отдельности КТ и ангиографии при инвазии ЧС/ВБА, составила: 95,0%, 90,0% ($t=1,04$; $p>0,05$), 77,5% ($t=2,89$; $p=0,01$), специфичность 99,4%, 95,8% ($t=1,3$; $p>0,05$), 93,3% ($t=1,81$; $p>0,05$). При распространении опухоли на ВВ/ВБВ эти показатели были: 100,0%, 96,7% ($t=1,43$; $p>0,05$), 90,0% ($t=2,58$; $p<0,05$) и 99,3%, 97,9% ($t=1,67$; $p>0,05$), 93,8% ($t=0,65$; $p>0,05$), соответственно. Во время операции инвазия артерий и вен выявлена в 40 и 60 случаях. Из-за местного распространения и метастатического поражения была выполнена эксплоративная лапаротомия у 27 пациентов (45,0%). В то же время объем распространения новообразований на ВВ не являлся противопоказанием для выполнения радикальной операции в группе с неoadьювантной РХТ (n=178).

Таким образом, лучшие диагностические результаты были получены при сопоставлении информации двух методов: КТ и ангиографии.

Чрескожная холангиография и дренирование желчных путей

Механическая желтуха была первым симптомом заболевания у 275 (54,2 %) из 507 больных. Для ее купирования были использованы как оперативное наложение обходных гепатикоэнтероанастомозов (n=100; 36,4%), так и минимально инвазивные методы (n=175; 63,6%): наружно-внутреннее ЧЧХД (n=82; 29,8%), стентирование желчных протоков (n=53; 19,3%), холецистостомия (n=40; 14,5%). Эндопротезирование

желчных протоков выполняли в среднем через $38,1 \pm 0,6$ (2-175) сут после ЧЧХД. Чрескожное чреспеченочное стентирование произвели у 47 (88,7%), эндоскопическое у 6 пациентов (11,3%).

Холецистостомию использовали как временный, но более абластичный, чем ЧЧХД, способ купирования желтухи у больных, которым планировалась радикальная операция. После дренирования желчного пузыря резекция ПЖ выполнена у 21, а в 19 случаях нерезектабельной опухоли операция была закончена наложением обходных гепатикоэнтероанастомозов.

Средний интервал времени от проявления первых симптомов до начала купирования гипербилирубинемии составил $15,6 \pm 0,4$ (1-75) сут и не отличался в группах с минимально инвазивными методами и наложением анастомозов: $15,7 \pm 0,8$ (1-70) сут против $15,6 \pm 0,7$ (3-75) сут. Несмотря на короткий анамнез механической желтухи, все больные поступали с высокими показателями общего билирубина (в среднем $253,7 \pm 0,9$ (63,8-473,2) мкмоль/л), а у более трети пациентов состояние расценивалось как средней (26,1%) или тяжелой (8,3%) степени по классификации Э.И. Гальперина (2012).

При УЗИ локализация опухолевого блока желчных протоков была выявлена в 100%. В большинстве наблюдений (72,5%) стриктура располагалась в пределах одного уровня 3b (опухоль головки поджелудочной железы без вовлечения гепатикохоледоха) по классификации Shim Chan-Sup (1995). В то же время у 27,5% больных окклюзия распространялась на два уровня (3a+3b) и дополнительно включала инвазию гепатикохоледоха. По классификации Н. Bismuth (1992) все случаи механической желтухи были отнесены к I типу опухолевого блока: вовлечение общего печеночного протока без инфильтрации его бифуркации. Таким образом, данные УЗИ позволили достоверно оценить степень расширения желчных протоков и определить уровень опухолевой стриктуры.

Во время прямой холангиографии, выполненной в нашей клинике выявлено частичное прохождение контрастного вещества в двенадцатиперстную кишку у 21 пациента (29,2%) с небольшой длительностью желтухи, полная окклюзия у 51 (70,8%). При РПЖ преобладала коническая форма культи желчных протоков и нечеткий характер контуров. Средняя протяженность опухолевой стриктуры составила $31,7 \pm 0,2$ (19-52) мм.

Таким образом, сочетание УЗИ гепатопанкреатобилиарной зоны и прямой холангиографии являлось достаточным для получения информации, необходимой для успешного выполнения минимально инвазивных методов купирования желтухи: ЧЧХД и антеградного стентирования.

Осложнения развились у 52 из 175 больных (29,7%): после ЧЧХД у 24 больных (28,6%), холецистостомии – 13 (32,5%), антеградном – 12 (25,5%) и эндоскопическом – 3 (50,0%) стентировании.

Осложнения 2 степени (n=45; 25,7%) по классификации CIRSE (2017) в виде дисфункции дренажей вследствие миграции наружу, выпадения, недостаточной декомпрессии билиарных путей наблюдались у 20 пациентов: при наружном ЧЧХД (n=7)

и холецистостомах (n=13). В большинстве случаев при смещении холангиодренажа развивался рецидив желтухи с признаками обострения холангита. Эти осложнения легко корригировались во время контрольной холангиографии. Дисфункцию эндоскопических пластиковых стентов купировали их заменой или удалением.

Миграция эндопротеза ниже стриктуры у одного больного скорригирована коаксиальной установкой дополнительного стента. Случаев холангита при транспапиллярной методике не было.

В процессе противоопухолевого лечения гипербилирубинемия развилась у 26 больных (8,9%): впервые – 10 случаев (38,5%), после ранее выполненного стентирования (окклюзия просвета опухолью) – 11 (42,3%), наложения анастомозов – 5 (19,2%). Для ее купирования выполнили наружно-внутреннее ЧЧД у 21 (80,8%) и антеградное стентирование у 5 пациентов (19,2%).

Осложнения 3 степени развились в 7 случаях (4,0%). При разлитом желчном перитоните у одного пациента потребовалась экстренная операция для санации и дренирования брюшной полости. В двух других случаях при ограниченном желчном затеке выполнили дренирование брюшной полости под УЗК. Гемобилия была выявлена у 4 (2,3%) из 175 больных и купирована консервативно (n=2) или с помощью селективной эмболизации кровоточащей артерии (n=2).

РХТ начинали при снижении показателя общего билирубина до уровня ≤ 50 мкмоль/л. Это привело к неизбежной задержке начала специфического лечения. Восстановительный период после холангиодренирования был в два раза меньше по сравнению с операцией: $66,8 \pm 0,6$ (7-209, медиана 56) сут против $160,2 \pm 0,9$ (21-771, медиана 100) сут, соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, минимально инвазивные методы эффективно и относительно безопасно купировали механическую желтуху, что позволило в ближайшие сроки начать противоопухолевое лечение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО РАДИОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Химиоинфузия

ХИ в ЧС или ОПА провели у 167 больных основной группы (83 мужчин и 84 женщин) в возрасте от 31 до 84 (средний 61) лет. Местнораспространенный опухолевый процесс (III стадия) был выявлен у 79 (47,3%); опухоль с метастазами в печени (IV стадия) у 88 пациентов (52,7%). Поражение головки ПЖ было у 112, тела и/или хвоста у 55 человек. Все больные были с гистологически доказанной протоковой аденокарциномой: 46,5% низкой, 45,2% умеренной и 8,3% высокой степени дифференцировки. Всего было выполнено 310 циклов ХИ (от 1 до 8 на больного, в среднем 2). По данным ангиографии типичная анатомия гепатопанкреатобилиарной зоны была выявлена у 140 (83,8%), варианты строения ЧС и ВБА обнаружены у 27 (16,2%) больных.

Летальных исходов, связанных с выполнением ХИ, не было. Осложнения химиотерапии наблюдались у 92 пациентов (55,1%) и включали: гематологические I-II степени по критериям оценки степени тяжести проявления токсичности СТС NCIC (49,7%), желудочно-кишечные I-II степени (51,5%), кардиологические III степени (1,2%).

У 79 больных наблюдалось несколько осложнений. Гематологическая токсичность не требовала лечения; при тошноте, рвоте назначали ондансетрон 8-32 мг/сут, инфузионную корригирующую терапию. Пациентам с нарушением ритма сердца и гипотензией успешно провели антиаритмическую, гормонотерапию в условиях отделения интенсивной терапии в течение суток. Других осложнений не было. Как правило, больных выписывали на 3-4 сут.

При поступлении болевой синдром был отмечен у 149 пациентов и составлял 1-2 балла по ШВО на фоне ранее подобранной обезболивающей терапии. После проведения ХИ было достигнуто симптоматическое улучшение (0-1 баллов) у 58 (34,7%), стабилизация (без дополнительного назначения наркотических препаратов) у 102 (61,1%), усиление (2-3 балла) у 7 (4,2%) из 167 больных. Купирование болевого синдрома наступало в среднем на 2 сут (от 1 до 5 сут), эффект продолжался в течение 18 сут (от 8 до 29 сут), что учитывали при определении сроков повторной госпитализации и выполнения циклов ХИ 1 р/30 сут. На фоне проведённого лечения стабилизация или прибавка веса отмечена у 131 пациентов (78,4%), масса тела продолжала снижаться у 36 (21,6%).

После первого цикла ХИ увеличение показателей онкомаркеров более чем в два раза потребовало дополнительного обследования у 64 пациентов. Результаты показали диссеминацию опухолевого процесса: множественные метастазы в лимфатические узлы брюшной полости, легкие, кости. Также у 55 больных общий статус по шкале ECOG ухудшился до 3-4 баллов. В связи с этим после первого цикла из протокола лечения исключили 109 пациентов (65,3%). Они переведены на СХТ или паллиативное лечение.

После второго цикла по данным КТ прогрессирование отмечено еще у 24 (14,4%), что также явилось основанием для назначения СХТ. Таким образом, три и более цикла ХИ удалось провести лишь у 34 из 167 больных (20,4%).

Частичный ответ опухоли на лечение получен при III стадии у 7 (8,9%), стабилизация у 34 (43,0%), прогрессирование у 38 пациентов (48,1%); при IV стадии эти показатели были хуже: 2 (2,3%), 17 (19,3%) и 69 (78,4%), соответственно (таблицы 3, 4).

У больных с нерезектабельным раком СПЖ и медиана были выше, чем у пациентов с метастатическим: 14,6 и 11,7 против 10,1 и 8,3 мес соответственно.

Таблица 3 – Результаты лечения больных с III стадией РПЖ в зависимости от числа циклов химиоинфузии

Число циклов	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
1	49 (62,0%)	13,9±0,9 (1,6-49,9)	10,4	14 (28,6%)
2	13 (16,5%)	11,2±0,4 (4,4-18,7)*	10,2	4 (30,8%)
≥3	17 (21,5%)	17,5±0,6 (6,7-42,7)*	13,3	10 (58,8%)
Всего	79	14,6±0,8 (1,6-49,9)	11,7	28 (35,4%)

Примечание – * – разница достоверна (p<0,05).

Таблица 4 – Результаты лечения больных с IV стадией РПЖ в зависимости от числа циклов химиоинфузии

Число циклов	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
1	60 (68,2%)	8,8±0,7 (2,6-32,9)^	6,5	14 (23,3%)
2	11 (12,5%)	10,6±0,6 (5,0-23,9)*	8,5	4 (36,4%)
≥3	17 (19,3%)	13,4±0,5 (4,4-27,1) ^*	12,8	9 (52,9%)
Всего	88	10,1±0,7 (2,6-32,9)	8,3	27 (30,6 %)
Примечание – ^ – разница достоверна (p<0,01); * – разница достоверна (p<0,05).				

Вариант анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны не влиял на результат лечения. У пациентов, которым проведено три и более циклов ХИ, СПЖ при III и IV стадиях составила 17,5 мес и 13,4 мес, медиана 13,3 и 12,8 мес, а 1-летняя выживаемость 58,8% и 52,9%, соответственно.

Таким образом, ХИ в ЧС являлся относительно безопасным методом лечения больных местнораспространенным и неоперабельным РПЖ. Выполнение многократных циклов приводило к увеличению СПЖ. Наличие метастазов в печень уменьшало медиану выживаемости почти в 1,5 раза.

Химиэмболизация

Всего было выполнено 109 циклов МХЭ (от 1 до 7, в среднем 2) у 52 пациентов (27 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 38 до 81 (средний 58) лет с нерезектабельным местнораспространенным раком головки ПЖ без отдаленных метастазов T3-4N0-1M0. Гистологически протоковая аденокарцинома в 57,4% была низкой, 32,5% умеренной и 10,1% высокой степени дифференцировки.

Для селективной катетеризации и последующей ХЭ ветвей ГДА использовали стандартные диагностические катетеры диаметром 4-5 F у 44 больных (84,6%), микрокатетер у 8 (13,4%). Суперселективную эмболизацию опухолевых сосудов с пережатием валиком желудочно-сальниковой артерии (для исключения нецелевой перфузии) осуществили в 46 случаях (88,5%). Перераспределительную механическую эмболизацию металлическими спиралями желудочно-сальниковой артерии использовали у 6 пациентов (11,5%).

Летальных исходов, связанных с выполнением ХЭ, не было. Постэмболизационный синдром различной степени интенсивности был отмечен у всех 52 пациентов. Проявления гастроинтестинальной токсичности I степени развились у 44 пациентов (84,6%), II-III степени у 8 (15,4%), что потребовало дополнительной лекарственной терапии. Уровень амилазы крови, максимум которого приходился на 3-4 сут, характеризовался плавным снижением до исходного уровня к 6 сут. Таким образом, во всех случаях проявления постэмболизационного острого панкреатита относились к легкой стадии по классификации Российского общества хирургов (2014).

Не зарегистрировано ни одного случая деструктивного панкреатита или острых эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Гематологическая токсичность I-II степени по СТС NCIC определялась у 19 больных (36,5%) и не требовала дополнительной терапии. Других осложнений не было. В большинстве случаев больных выписывали к 4 сут.

До лечения болевой синдром разной степени интенсивности имел место у 39 пациентов. После первого цикла МХЭ его исчезновение или уменьшение (0-1 балл по ШВО) было достигнуто у 15 (38,5%), снижение дозы обезболивающих препаратов при той же интенсивности у 20 (51,3%); усиление болей (2-3 балла) отмечено у четырех (10,2%) пациентов. Максимальный эффект наступал в среднем к 5 сут (стойкое снижение болей у 85%) и продолжался в течение 23 (от 12 до 30) сут, что учитывали при определении сроков повторения циклов ХЭ 1 р/30 сут. Прибавка или стабилизация массы тела отмечена у 37 (71,2%), дальнейшее снижение у 15 из 52 больных (28,8%).

В то же время после первого цикла МХЭ общий статус по шкале ECOG ухудшился до 3-4 баллов у 11, а у 14 выявлены множественные метастазы, что привело к исключению 25 больных (48,1%) из протокола лечения и перевода на СХТ. По данным КТ, выполненной после второго цикла, прогрессирование отмечено еще у 13 (25,0%), в связи с чем была назначена СХТ. Таким образом, оказалось возможным провести три и более цикла только у 14 из 52 больных (26,9%) (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты лечения больных в зависимости от числа циклов химиоэмболизации

Число циклов	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
1	25 (48,1%)	9,1±1,1 (3,9-25,2)^	7,2	5 (20,0%)
2	13 (25,0%)	10,6±1,4 (4,0-23,8)*	10,0	4 (30,8%)
≥3	14 (26,9%)	13,5±0,6 (10,5-17,4)^*	13,4	9 (64,3%)
Всего	52	10,6±0,7 (3,9-25,2)	10,8	18 (34,6%)
Примечание – ^ – разница достоверна (p<0,05); * – разница достоверна (p<0,05).				

По результатам контрольной КТ всей группы, которое было выполнено либо после второго цикла ХЭ, либо через два месяца после первого цикла (у исключенных больных с ECOG 3-4) частичный ответ опухоли на лечение получен у 7 (13,4%), стабилизация у 17 (32,7%), прогрессирование у 28 пациентов (53,9%).

1-летняя выживаемость была достигнута у 18 из 52 больных (34,6%). СПЖ составила 10,6 (медиана 10,8) мес. У пациентов с одним циклом лечения СПЖ и медиана составили 9,1 и 7,2 мес, с двумя 10,6 и 10,0 мес, а 1-летняя выживаемость 20 и 31%, соответственно. У 14 больных, получивших три и более циклов, эти показатели были выше: 13,5 и 13,4 мес, 64%.

Таким образом, МХЭ артерий ПЖ являлась относительно безопасным методом лечения больных неоперабельным раком головки ПЖ, который привел к обезболивающему эффекту у 89,7% и вызвал прибавку или стабилизацию массы тела в 71,2% наблюдений.

Химиоэмболизация в сочетании с химиоинфузией

Сочетание ХЭ и ХИ выполнили у 72 больных (38 женщин и 34 мужчин) в возрасте от 36 до 74 (средний 60) лет. Всего проведено 235 циклов РХТ (от 1 до 9, в среднем 3). Нерезектабельный РПЖ (III стадия) был выявлен у 29 (40,3%); опухоль с метастазами в печень (IV стадия) у 43 пациентов (59,7%). Поражение головки ПЖ было у 58 (80,6%), тела и/или хвоста у 14 (19,4%). При гистологической верификации РПЖ был в 44,1% низкой, 46,6% умеренной и 9,3% высокой степени дифференцировки.

Добавление ХИ к ХЭ во время одного цикла РХТ осуществляли у пациентов с метастатическим поражением печени. Всего было выполнено 38 комбинированных циклов (от 1 до 3, в среднем 1,5) у 25 больных.

У пациентов с нерезектабельным раком РХТ начали с ХЭ (от 1 до 7). При выявлении во время очередной ангиографии артериальной инвазии, не позволявшей выполнить катетеризацию ГДА, терапию продолжали в виде ХИ (от 1 до 5). Суммарно было проведено 197 циклов РХТ (от 2 до 9, в среднем 4), три и более удалось выполнить у 66,7% пациентов.

Летальных исходов не было. Постэмболизационный синдром развился у всех пациентов на этапе выполнения МХЭ, а степень его интенсивности была аналогичной группе ХЭ в монорежиме: проявления гастроинтестинальной токсичности I степени у 65 пациентов (90,3%), II-III степени у 7 (9,7%). Острый панкреатит у этих больных относился также к легкой стадии. Лечение было таким же, как и в группах с ХИ и ХЭ.

Проявления гематологической токсичности I-II степени, не требующие терапии, были отмечены у 42 пациентов (58,3%). Однако при двух осложнениях III степени потребовалось: проведение гемотрансфузии у одного больного с анемией (уровень гемоглобина 65-79 г/л), а у другого с нейтропенией (гранулоциты $0,5-0,9 \times 10^9$) – назначение граноцита 150 мкг/м²/сут. В последующем эти пациенты были исключены из протокола эндоваскулярного лечения. Других осложнений не было.

При поступлении болевой синдром был у 60 пациентов и составлял 1-2 балла по ШВО. После проведения сочетанного лечения достигнуто улучшение у 24 (40,0%), стабилизация у 32 (53,3%), усиление у 4 (6,7%) больных. Болевой синдром купировался в среднем к 5 сут и этот эффект сохранялся в течение 21 сут (от 10 до 27 сут). Циклы ХЭ и/или ХИ проводили также 1 р/30 сут.

После лечения отмечена прибавка или стабилизация веса у 55 (76,4%), масса тела продолжала снижаться у 17 пациентов (23,6%).

Результаты лечения больных с III стадией были ожидаемо лучше, по сравнению с IV: СПЖ составила 15,5 (медиана 15,6) мес против 10,9 (медиана 7,5) мес, а 1-летняя выживаемость 51,7% против 18,6 %, соответственно (таблицы 6, 7).

Таблица 6 – Результаты лечения больных с III стадией РПЖ в зависимости от числа циклов сочетания химиоэмболизации и химиоинфузии

Число циклов	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
<3	6 (20,7%)	7,5±0,3 (5,5-10,2)*	6,7	1 (16,7%)
≥3	23 (79,3%)	15,8±0,5 (6,3-37,6)*	16,0	14 (60,9%)
Всего	29	15,5±0,5 (6,4-37,6)	15,6	15 (51,7%)
Примечание – * – разница достоверна (p<0,01).				

Таблица 7 – Результаты лечения больных с IV стадией РПЖ в зависимости от числа циклов сочетания химиоэмболизации и химиоинфузии

Число циклов	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
<3	19 (44,2%)	5,2±0,4 (3,1-7,5)*	5,0	0
≥3	24 (55,8%)	13,7±0,7 (4,4-25,8)*	10,2	8 (34,8%)
Всего	43	10,9±0,9 (3,1-25,8)	7,5	8 (18,6%)
Примечание – * – разница достоверна (p<0,01).				

В то же время продолжительность жизни пациентов, которым было проведено три и более цикла РХТ, оказалась высокой в обеих группах. При нерезектабельном РПЖ 1-летняя выживаемость была 60,9%, СПЖ и медиана: 15,8 мес и 16,0 мес. При метастатическом: 34,8%, 13,7 мес и 10,2 мес, соответственно. Частота частичного ответа, стабилизации и прогрессирования были выше в два раза при III стадии: 7 (24,1%), 10 (34,5%) и 12 (41,4%), против 0 (0%), 9 (20,9%) и 34 (79,1%) при IV.

Таким образом, в группе самостоятельной РХТ (n=291), токсические осложнения III степени по СТС NCIC, которые потребовали дополнительной послеоперационной терапии или пролонгации госпитализации (осложнения рентгеноэндovasкулярных вмешательств по классификации CIRSE 3 степени), развились у 8 пациентов (2,8%).

Наилучшие результаты лечения нерезектабельного РПЖ (n=160) были получены при сочетании ХЭ с ХИ по сравнению с ХИ или ХЭ в виде монотерапии: частичный ответ был получен в 24,1% против 8,9% и 13,4%; СПЖ составила 15,5 мес против 14,6 и 10,6 мес, медиана 15,6 против 11,7 и 10,8 мес, соответственно (таблица 8, 10). В то же время при метастатическом раке (n=131) в большинстве случаев отмечено прогрессирование: частичный ответ наблюдался всего у 2,3% только в группе ХИ. Выживаемость и медиана были одинаковые, как у больных с ХИ, так и при сочетании двух методик: 10,1 (8,3) мес и 10,9 (7,5) мес (таблица 9, 11).

Таблица 8 – Непосредственный ответ на лечение больных с III стадией РПЖ

Ответ на лечение	ХИ	ХЭ	ХЭ+ХИ	ХИ+ЛТ
Частичный ответ	7 (8,9%)*^	7 (13,4%)	7 (24,1%)*	8 (21,0%)^
Стабилизация	34 (43,0%)	17 (32,7%)	10 (34,5%)	18 (47,4%)
Прогрессирование	38 (48,1%)	28 (53,9%)**	12 (41,4%)	12 (31,6%)**
Всего	79 (100%)	52 (100%)	29 (100%)	38 (100%)
Примечание – * – разница достоверна ($p < 0,05$); ^ – разница достоверна ($p < 0,05$); ** – разница достоверна ($p < 0,05$).				

Таблица 9 – Непосредственный ответ на лечение больных с IV стадией РПЖ

Ответ на лечение	ХИ	ХЭ+ХИ
Частичный ответ	2 (2,3%)*	0*
Стабилизация	17 (19,3%)	9 (20,9%)
Прогрессирование	69 (78,4%)	34 (79,1%)
Всего	88 (100%)	43 (100%)
Примечание – * – разница достоверна ($p = 0,05$).		

Таблица 10 – Результаты лечения больных с III стадией РПЖ в зависимости от методики РХТ

Методика	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
ХИ	79	14,6±0,8 (1,6-49,9)^	11,7	28 (35,4%)
ХЭ	52	10,6±0,7 (3,9-25,2)^*	10,8	18 (34,6%)
ХЭ+ХИ	29	15,5±0,5 (6,4-37,6)*	15,6	15 (51,7%)
Примечание – ^ – разница достоверна ($p < 0,05$); * – разница достоверна ($p < 0,05$).				

Таблица 11 – Результаты лечения больных с IV стадией РПЖ в зависимости от методики РХТ

Методика	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
ХИ	88	10,1±0,7 (2,6-32,9)*	8,3	27 (30,6%)
ХЭ+ХИ	43	10,9±0,9 (3,1-25,8)*	7,5	8 (18,6%)
Примечание – * – разница недостоверна ($p > 0,1$).				

Комбинация артериальной химиоинфузии с лучевой терапией

Однократный цикл ХИ с гемцитабином в ЧС провели в качестве радиомодификации за 1 сут до начала прецизионной конформной ЛТ у 38 больных (20 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 49 до 79 (средний 63) лет с местнораспространенным РПЖ без отдаленных метастазов. Поражение головки ПЖ было у 23, тела и/или хвоста у 15 человек. Протоковая аденокарцинома была в 37,8% низкой, 51,1% умеренной и 11,1% высокой степени дифференцировки.

Летальных исходов, связанных с проведением комбинированной химиолучевой терапии, не было. Гематологическая токсичность I-II степени у 19 больных (50,0%) не требовала дополнительной терапии. Проявления гастроинтестинальной токсичности I-II степени развились у 24 (63,2%) пациентов). случаев возникновения деструктивного панкреатита или острых эрозий слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, потребовавших прекратить курс лечения, не было. Госпитализация составляла около 26 сут с учетом того, что больных выписывали на следующий день после окончания ЛТ.

До начала лечения болевой синдром был у всех пациентов и составлял в среднем 2 балла по ШВО на фоне ранее подобранной обезболивающей терапии. После проведения химиолучевого лечения было достигнуто симптоматическое улучшение (до 0-1 баллов) у 29 (76,3%), стабилизация (без дополнительного назначения наркотических препаратов) у 9 больных (23,7%). Купирование болевого синдрома наступало в среднем на 5 (от 3 до 9) сут, а эффект сохранялся в течение 5,6 (от 3,4 до 8,5) мес. Увеличение массы тела отметили 16 пациентов (42,1%), стабилизацию 22 (57,9%). После проведения химиолучевой терапии не было выявлено дальнейшей потери веса ни в одном случае.

Частичный ответ опухоли на лечение получен у 8 (21,0%), стабилизация у 18 (47,4%), прогрессирование у 12 пациентов (31,6%). После проведения комбинированного лечения у четырех пациентов с первоначально нерезектабельным РПЖ отмечено уменьшение размеров опухоли на 28% (от 24 до 32%) и ее распространения на магистральные сосуды, что позволило выполнить радикальные операции: одну панкреатодуоденальную и три корпоркаудальные резекции ПЖ.

К 01.01.17. умерли все 34 пациента с нерезектабельным РПЖ. 1-летняя выживаемость была достигнута у 20 больных (58,8%). СПЖ составила 15,4 (медиана 13,8) мес.

Таким образом, сочетание РХТ с конформной ЛТ являлось эффективным и безопасным методом лечения больных нерезектабельным РПЖ. Проведение комбинированного лечения позволяло достичь выраженного обезболивающего эффекта.

Особенности регионарной химиотерапии после холангиодренирования

После купирования механической желтухи с помощью минимально инвазивных методов (n=80) провели артериальную химиотерапию в виде: ХИ (n=47; 58,8%), ХЭ (n=17; 21,3%) или их сочетания (n=16; 20,0%). Все пациенты были с поражением головки ПЖ (41 мужчина и 39 женщин) в возрасте от 41 до 84 (средний 60) лет. Нерезектабельный РПЖ был у 53 пациентов (66,3%), с метастазами в печени у 27 (33,7%).

Проявления токсичности во время проведения химиотерапии практически не отличались от остальных лечебных групп. У всех пациентов с ХЭ развился постэмболизационный синдром, однако острый панкреатит относился к легкой стадии. Гематологические осложнения I-II степени были выявлены у 62,5%, желудочно-кишечные I-II степени у 81,3%, гастроинтестинальные и кардиологические III степени – по 1,3%; все купированы консервативно. Таким образом, проведение РХТ после коррекции механической желтухи не сопровождалось дополнительными осложнениями.

Частичный ответ от 5,3% до 19,5% был получен у пациентов с нерезектабельным РПЖ. Прогрессирование заболевания отмечалось в большинстве случаев (78,4%) при метастазах в печени. В этой группе 1-летняя выживаемость была достигнута только у пациентов с ХИ: у 12 (40%) при III стадии, и у 2 (11,8%) при IV (таблицы 12-14).

Таблица 12 – Результаты химиоинфузии у больных РПЖ, осложненным механической желтухой

Стадия, купирование желтухи	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
III ст				
ЧЧХД/стент	30	12,2±0,8 (2,9-49,9)^	11,3	12 (40,0%)
без желтухи	32	17,2±0,8 (1,6-48,8)^	12,3	16 (50,0%)
IV ст				
ЧЧХД/стент	17	8,5±0,7 (4,7-27,1)*	6,1	2 (11,8%)
без желтухи	59	10,7±0,7 (2,6-22,9)*	9,5	19 (32,2%)
Примечание – ^ – разница достоверна (p<0,05); * – разница достоверна (p<0,05).				

Таблица 13 – Результаты химиоэмболизации у больных РПЖ, осложненным механической желтухой

Стадия, купирование желтухи	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
III ст				
ЧЧХД/стент	17	7,1±0,5 (4,0-11,0)*	6,5	0 (0%)
без желтухи	10	10,2±0,5 (3,4-23,8)*	10,5	3 (30,0%)
Примечание – * – разница достоверна (p<0,05).				

Таблица 14 – Результаты сочетания химиоэмболизации и химиоинфузии у больных РПЖ, осложненным механической желтухой

Стадия, купирование желтухи	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Медиана выживаемости, мес	Однолетняя выживаемость
III ст				
ЧЧХД/стент	6	7,0±0,2 (5,5-8,9) [^]	6,7	0 (0%)
без желтухи	13	14,1±0,4 (6,3-24,5) [^]	12,9	7 (53,9%)
IV ст				
ЧЧХД/стент	10	7,1±0,5 (3,1-11,0)*	6,7	0 (0%)
без желтухи	29	11,6±1,1 (3,1-25,8)*	7,1	6 (20,7%)
Примечание – [^] – разница достоверна (p<0,05); * - разница достоверна (p<0,05).				

Сроки выживаемости у больных с холангиодренированием были хуже из-за задержки начала противоопухолевого лечения: при III стадии СПЖ и медиана после ХИ, ХЭ и комбинации двух методов составили 12,2 (11,3) мес, 7,1 (6,5) мес и 7,0 (6,7) мес против 17,2 (12,3), 10,2 (10,5) и 14,1 (12,9) мес без желтухи. У пациентов с метастатическим поражением и гипербилирубинемией СПЖ и медиана в группах ХИ и сочетания ХЭ с ХИ также были ниже: 8,5 (6,1) мес и 7,1 (6,7) мес против 10,7 (9,5) мес и 11,6 (7,1) мес, соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

С широким внедрением высокоинформативных неинвазивных методов лучевой визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ) диагностическая роль ангиографии при РПЖ резко снизилась, и с 1990-х годов ее практически перестали применять (Таразов П.Г., 1990; Jin Z. et al., 2001; Squillaci E. et al., 2003). В нашем исследовании не ставилась задача повторно оценить рентгенологические возможности ангиографии в первичной диагностике образований ПЖ. Мы не использовали этот метод для определения размеров, локализации и распространения опухоли. Но у нас была возможность оценить ангиографические данные, полученные в процессе выполнения интервенционно-радиологического лечения больных РПЖ. Тем более что с появлением аппаратов нового поколения визуализация при прямой ангиографии стала существенно лучше, чем раньше.

Висцеральная ангиография, являясь инвазивной процедурой, может сопровождаться рядом осложнений, связанных с пункцией бедренной артерии, катетеризацией сосудов и реакцией на контрастный препарат. Во время диагностического этапа выполняли исследование нескольких артерий, в ряде случаев использовали замену катетеров, а также вводили дополнительное количество контрастного вещества при выполнении последующих лечебных процедур. При этом

осложнения ангиографии 1 степени по классификации CIRSE (2017) развились лишь в 37 (3,8%) из 979 исследований, легко купировались и не являлись противопоказаниями для проведения дальнейшей РХТ.

По данным литературы, ангиография по-прежнему остается «золотым стандартом» определения сосудистой анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны (Балахнин П.В., 2012; Covey A.M. et al., 2002). Это подтверждается результатами нашего исследования. По данным 507 первичных ангиографий, типичная анатомия имела место у 389 пациентов (76,7%), а у остальных 118 (23,3%) отмечались различные варианты развития ЧС и ВБА. Эти данные были крайне важны в случаях, когда планировалась радикальная операция, особенно с последующей сосудистой реконструкцией.

Проведенное исследование подтвердило данные литературы о том, что роль прямой ангиографии в первичной диагностике РПЖ невелика. Ангиографическая картина часто скудная. По нашим данным неоваскуляризация выявляется в 83,0%, опухолевая инфильтрация артерий в 81,3%, однако точное определение размеров и границ опухоли, а также инвазии в соседние органы часто представляется невозможным. Это объясняется тем, что большинство РПЖ является гиповаскулярным. Поэтому мы считаем, что включать ангиографию в обязательный диагностический алгоритм при РПЖ нецелесообразно.

Современные методы лучевой диагностики позволяют практически у всех больных установить диагноз злокачественного поражения ПЖ, точно охарактеризовать структуру и размер образования, а также выявить наличие метастазов (Ветшева Н.Н., 2017; Тлостанова М.С., 2006; Яшина Н.И., 2011; Vipat S. et al., 2005; Eriksen R. et al., 2016; Kim H.J. et al., 2018; Rong D. et al., 2018). Таким образом, используя УЗИ в первоначальной диагностике, КТ или МРТ для уточнения местного распространения опухолевого процесса, а ПЭТ/ ПЭТ-КТ в диагностически сложных случаях, возможно различить резектабельный и нерезектабельный РПЖ (Кармазановский Г.Г., 2016; Патютко Ю.И., 2017; Insulander J. et al., 2016; Schober M. et al., 2015; Stathis A., 2010).

Однако погранично резектабельный рак по-прежнему остается наиболее сложным в диагностике из-за трудностей четкой визуализации инвазии магистральных артерий и вен (Гранов А.М. и др., 2011; Тлостанова М.С. и др., 2008; Kozak G.M. et al., 2018; Yamada M. et al., 2018). Следует отметить, что предлежание РПЖ к артериям по данным КТ не всегда свидетельствует об их вовлечении в опухолевый процесс. Поэтому в диагностически спорных случаях выполнение прямой ангиографии даже после оценки данных КТ и/или МРТ, особенно у больных перед радикальной операцией, позволяет получить полную информацию о состоянии магистральных сосудов (Котельников А.Г. и др., 2014). Это подтверждается результатами нашего исследования: при вовлечении ЧС и ВБА чувствительность и специфичность комбинации КТ и ангиографии составила 95% и 99,4%, а при инвазии системы ВВ 100% и 99,3%, соответственно. Эти данные не уступают и даже превосходят результаты других авторов и свидетельствуют о том, что это сочетание можно рекомендовать для определения распространенности опухоли именно у больных погранично резектабельным РПЖ.

Наиболее эффективным методом лечения РПЖ остается хирургическая резекция с проведением последующей адьювантной химиотерапии (Гранов А.М. и др., 2011; Патютко Ю.И. и др., 2016; Mirkin K.A. et al., 2016; Seppanen H. et al., 2016). Однако у большинства больных выполнить радикальную операцию невозможно: у 50% имеются отдаленные метастазы, а у 25% нерезектабельная опухоль с вовлечением ЧС и/или ВБА (Каприн А.Д. и др., 2016; Циммерман Я.С. и др., 2016; Balaban E.P. et al., 2017; Sohal D.P.S. et al., 2017). В нашем исследовании эти группы оказались почти равны: у 44% пациентов были метастазы в печени, а у 56% инвазия магистральных сосудов.

Тяжесть состояния больных усугубляла механическая желтуха, которая была первым симптомом заболевания более чем в половине случаев (54,1%). Необходимость купирования этого осложнения задерживала начало противоопухолевого лечения. Минимально инвазивные методы позволяли более эффективно купировать желтуху по сравнению с наложением обходных анастомозов. РХТ удалось начать в первой группе больных на $66,8 \pm 0,6$ (7-209, медиана 56) сут, а во второй лишь на $160,2 \pm 0,9$ (21-771, медиана 100) сут от момента вмешательства. Это соответствует данным литературы: у пациентов, находящихся в интоксикации, вызванной гипербилирубинемией, после наркоза и лапаротомии восстановительный период дольше по сравнению с минимально инвазивными методами (Василенко О.Ю. и др., 2015; Каримов Ш.И. и др., 2013; Михайлов И.В. и др., 2017; Kim H.O. et al., 2008; Singh S. et al., 2008).

Известно, что медиана выживаемости больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ без специфической терапии составляет 3-6 мес (Базин И.С. и др., 2011; Spadi R. et al., 2016). Стандартом лечения является монокимиотерапия гемцитабином, но при этом частота ответа составляет лишь 5-15% (Покатаев И.А., Тюляндин С.А., 2016; Lee H.S., Park S.W., 2016; Liu F. et al., 2012). К сожалению достижения такой СХТ остаются минимальными, а результаты могут вычисляться в сутках. Так, по данным мета-анализа 54 рандомизированных исследований применения монотерапии гемцитабином A. Kasuga с соавт. (2017) отметили увеличение СПЖ с 6,2 до 7,3 мес, а выживаемости после прогрессирования с 2,9 до 3,6 мес. Попытки комбинации гемцитабина с другими цитостатиками или таргетными препаратами не показали значительного улучшения результатов: медиана выживаемости больных составляет менее 6 мес, а 1-летняя выживаемость менее 18% (Орлова Р.В. и др., 2015; Переводчикова Н.И., Горбунова В.А., 2017; Lee H.S., Park S.W., 2016; Louvet C. et al., 2005; Reni M. et al., 2012; Spadi R. et al., 2016; Winther S.B. et al., 2018; Zhang S.H. et al., 2018). Применение новых схем химиотерапии (FOLFIRINOX, гемцитабин в сочетании с наб-паклитакселом) в лечении нерезектабельного и метастатического РПЖ позволило незначительно увеличить выживаемость при одновременном ухудшении качества жизни пациентов из-за высоко числа токсических проявлений (Terashima T. et al., 2018).

В последние годы растет число публикаций о применении РХТ у больных РПЖ (Бондарь Г.В. и др., 2012; Гранов Д.А., Таразов П.Г., 2002; Каримов Ш.И. и др., 2010; Kiba T. et al., 2001; Liu X. et al., 2016; Lorenz M. et al., 2000; Tajima H. et al., 2011; Unal A.E. et al., 2002; Uwagawa T. et al., 2009). Обобщая данные литературы

и собственные наблюдения, следует отметить, что селективная внутриартериальная химиотерапия вызывает меньшую системную токсичность из-за снижения дозировки химиопрепаратов и увеличения временных промежутков между циклами по сравнению с внутривенным введением. РХТ обладает лучшими показателями клинического эффекта и частоты ответа на лечение. Так, по данным мета-анализа литературы F. Liu с соавт. (2012) они составили 78% и 71% против 29% и 34%, соответственно. При этом результаты выживаемости аналогичны таковым при системной химиотерапии. В обзоре литературы J. Davis с соавт. (2012) установили, что применение РХТ у 895 больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ позволило достичь 39% 1-летней выживаемости с медианой 8,5 мес (255 сут). Цитируемые авторы использовали различные химиопрепараты как в виде монотерапии, так и в комбинации.

В группе ХИ мы применяли стандартную катетеризацию ЧС как при местнораспространенном, так и при метастатическом РПЖ. Варианты артериальной анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны не оказывали влияния на показатели выживаемости. Лечение начинали с 30-минутной инфузии гемцитабина в стандартной для системной терапии дозировке 1 000 мг/м². Однако в отличие от внутривенной химиотерапии, при которой гемцитабин вводится 1 р/нед в течение 7 нед, мы проводили циклы регионарного введения 1 р/мес. В случае прогрессирования при последующих инфузиях к гемцитабину добавляли оксалиплатин.

Мы объясняли больным необходимость регулярного, а не однократного проведения циклов РХТ. Однако у пациентов с множественными метастазами в печень и поражением внутрибрюшных лимфатических узлов было необходимо более частое введение химиопрепаратов, поэтому приходилось направлять их на системную химиотерапию. Это объясняет тот факт, что у 60% больных был проведен лишь один цикл ХИ.

В доступной литературе мы обнаружили только два исследования, которые обобщили опыт РХТ более чем у 50 больных неоперабельным и местнораспространенным РПЖ (Han G.H. et al., 2006; Mambrini A. et al., 2006). G.H. Han с соавт. (2006) провели рандомизированное исследование у 140 больных, получавших регионарную (n=70) и системную химиотерапию (n=70) по схеме FAM (5-фторурацил, адриамицин, митомицин С). Авторы получили лучшие данные при внутриартериальном лечении: ответ опухоли наблюдался у 77% против 36%, клинический эффект у 96% против 36% соответственно. Медиана выживаемости больных с РХТ была выше, чем при системной химиотерапии: 13,5 (3-34) мес против 6,2 (1-13) мес, разница показателей была статистически значимой. Токсические осложнения также развились у меньшего числа пациентов: 41% против 49%. Летальный исход (n=1) и тяжелые гематологические осложнения (n=3) наблюдались только в группе системной химиотерапии. Авторы пришли к выводу, что использование РХТ может улучшить качество жизни и показатели выживаемости больных РПЖ.

A. Mambrini с соавт. (2006) провели анализ результатов ХИ в ЧС по схеме FLEC (5-фторурацил, лейковорин, эпирубицин, карбоплатин) у 211 больных с нерезектабельным РПЖ. Гематологические осложнения II-IV степени имели место

у 24%; один летальный исход был связан с сердечно-сосудистой патологией. Отмечены три осложнения ангиографии в виде повреждения интимы подвздошной артерии. Ответ на лечение в виде уменьшения или стабилизации роста опухоли получен у 58%. Медиана выживаемости составила 9,2 мес: 10,5 и 6,6 мес для стадий III и IV соответственно. Таким образом, схема FLEС при внутриартериальном введении была эффективна и хорошо переносилась больными нерезектабельным РПЖ.

В то же время другие авторы не обнаружили положительных эффектов ХИ: медиана выживаемости составила всего 4,2-6,0 мес (Cid-Arregui A., Juarez V., 2015). Возможно, неудовлетворительные результаты могли быть связаны с гиповаскулярным характером РПЖ. Кроме того, магистральные артерии ПЖ имеют неконцевой тип строения и выраженные сосудистые анастомозы с соседними органами. Такая особенность кровоснабжения определяет быстрое вымывание химиопрепарата из региона после внутриартериального введения.

В нашем исследовании СПЖ группы ХИ составила 11,7 и 8,3 мес у больных с нерезектабельным и метастатическим раком соответственно. Токсические реакции были не выше I-II степени и легко купировались. Лишь в одном наблюдении развилась кардиотоксичность III степени, потребовавшая лечения в условиях реанимации. В целом результаты выживаемости в нашей группе пациентов оказались сравнимы с данными A. Mambrini с соавт. (2006).

Показатели продолжительности жизни, полученные в нашем исследовании артериальной ХИ, конечно, оставляют желать лучшего. С другой стороны, мы полностью разделяем точку зрения Ю.И. Патютко с соавт. (2015): если лечение недостаточно эффективно, то оно должно быть, по крайней мере, максимально комфортным для больного. С этой точки зрения ХИ в ЧС имеет серьезные преимущества перед системной химиотерапией: высокая частота симптоматического улучшения, низкая системная токсичность, не снижающая качество жизни, возможность введения препарата в 4 раза реже (и в сумме в 4 раза меньше по дозировке). Технически катетеризация ЧС – несложная процедура, не сопровождающаяся серьезными осложнениями, не требующая специальной квалификации интервенционного радиолога, суперсовременного рентгеновского аппарата и дорогостоящих инструментов. Все эти преимущества, по нашему мнению, перевешивают недостаток в виде необходимой 2-3-дневной госпитализации.

Исследование показало, что показатели выживаемости достоверно улучшаются, если пациенту проведено не менее чем три цикла ХИ, то есть она являлась основным методом противоопухолевого лечения. Это возможно лишь в ситуации, если на первый цикл терапии получены частичный ответ или стабилизация, сопровождающиеся клинической ремиссией. Поэтому следует, вероятно, разделять группы больных, получивших один и множественные циклы терапии. К сожалению, мы пока не нашли прогностических факторов, указывающих на то, будет лечение результативным или нет. В этом смысле первый цикл внутриартериальной терапии можно рассматривать именно как прогностический фактор: при достигнутом эффекте ХИ следует продолжать, при прогрессировании – переходить на системное или симптоматическое лечение.

Если использовать данный алгоритм, то результаты артериальной ХИ выглядят вполне удовлетворительно: в группе из 17 пациентов с III стадией, получивших три и более циклов лечения СПЖ составила 17,5 мес, медиана 13,3 мес, 1-летняя выживаемость 58,8%; а при IV стадии 13,4 мес, 12,8 мес, 52,9%, соответственно.

По нашему мнению, дальнейшее улучшение результатов выживаемости в группе ХИ можно ожидать от разработок новых схем регионарной полихимиотерапии, в частности FOLFIRINOX, применении наб-паклитаксела в комбинации с гемцитабином, а также более широкого использования комбинации GEMOX.

В последние годы был сделан ряд предложений, направленных на повышение интенсивности РХТ (Nomma H. et al., 2000; Lorenz M. et al., 2000). Для снижения системного воздействия химиопрепарата инфузию в ЧС сочетали с гемофильтрацией (Muchmore J.H. et al., 1996). Перекрытие кровотока к нецелевым сосудам с помощью баллонных катетеров, перераспределительную эмболизацию панкреатических артерий (кроме каудальной) использовали с целью снизить быстрое вымывание химиопрепаратов (Davis J.L. et al., 2012). В доступной литературе мы обнаружили единичное наблюдение применения ХЭ с адриамицином и частицами желатиновой губки при низкодифференцированной местнораспространенной опухоли ПЖ IV стадии. После эндоваскулярного лечения пациентке провели 6 циклов системной химиотерапии с 5-фторурацилом и цисплатином и еще 14 циклов с метотрексатом и 5-фторурацилом; она прожила 24 мес (Kiba T. et al., 2001).

Новым способом лечения нерезектабельного РПЖ является МХЭ артерий ПЖ, которая была предложена и внедрена в РНЦ РХТ в 1999 г. (Гранов Д.А. и др., 2003; Павловский А.В. и др., 2000; Tarazov P.G. et al., 2001). Суть метода заключается в резком замедлении регионарного кровотока в опухоли в результате селективной эмболизации ее артерий смесью химиопрепарата гемцитабина с липиодолом. Введенный масляный эмболизат дезагрегируется по микроциркуляторному руслу, из которого происходит его диффузия непосредственно в ткани. Таким образом, создается масляная химиоинфильтрация новообразования. Это обеспечивает пролонгированный локальный контакт опухоли с высокой концентрацией введенного химиоэмболизата и способствует повышению противоопухолевого эффекта. МХЭ позволяет уменьшить суммарную дозу вводимого химиопрепарата в несколько раз по сравнению с рекомендуемыми системными дозами при одновременном усилении противоопухолевого эффекта и носит обратимый характер: длительной окклюзии артерий, питающих ПЖ, не происходит. Это обеспечивает безопасность проведения РХТ и не вызывает ишемического панкреатита.

Мы провели 109 циклов МХЭ ГДА у 52 пациентов с нерезектабельным раком головки ПЖ без отдаленных метастазов. В целом пациенты переносили МХЭ удовлетворительно. Токсические проявления включали болевой синдром разной интенсивности и гастроинтестинальные расстройства. Однако все эти явления были купированы в течение первых суток с помощью консервативной терапии. Гематологические осложнения I-II степени отмечались у 19 больных (36,5%) и не требовали дополнительного лечения. Не зарегистрировано ни одного случая

возникновения деструктивного панкреатита или острых эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Клинический эффект терапии в виде увеличения массы тела и уменьшения болей был достигнут после двух циклов у большинства пациентов: 71,2% и 89,8% соответственно. СПЖ составила 10,6 (медиана 10,8) мес. У 14 больных, получивших три и более циклов, эти показатели были выше: 13,5 и 13,4 мес.

К сожалению, в нашем исследовании ответ на проведение МХЭ был получен не у всех больных. Мы связываем неоднозначные результаты с тем, что большинство пациентов имело запущенные формы РПЖ с инвазией в магистральные артерии, механической желтухой и пограничным статусом ECOG ближе к 3. Однако при достижении стабилизации после первых двух циклов регионарной химиотерапии частота симптоматического улучшения и показатели выживаемости были заметно выше. Необходимы дальнейшие исследования клинической эффективности МХЭ.

Методику масляной ХЭ при РПЖ стали применять и другие авторы. Так, В.Н. Яковлев с соавт. (2012) получили похожие результаты лечения у 15 больных, которым была выполнена ХЭ с препаратом гемцитабин 400 мг/м²: стабилизация опухолевого процесса достигнута у 3 (20%), частичный ответ у 6 (40%) пациентов, при этом СПЖ составила 13,7 мес.

Оригинальную методику сочетания ХИ с ХЭ применили Ш.И. Каримов с соавт. (2010). После установки микрокатетера в ГДА авторы выполняли регионарную ХИ гемцитабином 600 мг/м² в течение 60-80 мин. Затем выполняли ХЭ с использованием перераспределительной техники. Сначала в ГДА устанавливали спираль, блокирующую кровотоки в дистальных отделах артерии. После этого вводили суспензию гемцитабина 400 мг/м² в 5 мл сверхжидкого липиодола (1:3). Процедуру заканчивали окклюзированием проксимальной части ГДА спиралью для предотвращения быстрого вымывания препарата. При контрольном КТ и УЗИ (каждые 3, 6 и 12 мес после вмешательства) ни у одного из 16 больных прогрессирования не отмечено, определялось четкое отграничение опухоли от окружающих тканей. Частичный ответ зафиксирован у 12 пациентов (опухоль уменьшилась на 50%). Больные живы в течение 5-16 мес с качеством жизни по шкале Карновского 70-90%.

Перспективным представляется применение МХЭ ПЖ в неоадьювантном и интраоперационном режимах. Предоперационная РХТ в ряде случаев позволяет уменьшить размеры новообразования и увеличить выживаемость. По данным исследования, выполненного в нашем центре, комбинация неоадьювантной МХЭ опухоли головки ПЖ, гастропанкреатодуоденальной резекции и адьювантной РХТ гемцитабином позволила достигнуть СПЖ 22,3 мес, а также 1-, 2- и 3-летней выживаемости 80%, 59% и 43%. Эти показатели были достоверно лучше, чем после гастропанкреатодуоденальной резекции без регионарной терапии: СПЖ=8,4 мес, а показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости 71%, 20%, и 13% соответственно (p<0,05) (Поликарпов А.А. и др., 2013). Методика эмболизации ГДА во время операции обеспечивает абластику радикального хирургического лечения за счет избирательного

продолженного химиотерапевтического воздействия на регионарные микрометастазы опухоли (Шабунин А.В. и др., 2006).

Сравнительный анализ показателей выживаемости свидетельствует о том, что сочетание циклов ХЭ и ХИ оказалось наиболее эффективной методикой внутриартериальной терапии у больных с нерезектабельным РПЖ: медиана составила 15,6 мес против 11,7 мес и 10,8 мес при ХИ и ХЭ. При комбинированной химиотерапии лечение начинали с ХЭ, а в последующем продолжали по методике ХИ. Это происходило из-за прогрессирования сосудистой инвазии и невозможности последующей катетеризации ГДА. Следует отметить, что хорошие результаты были получены в группе, где число циклов химиотерапии было равно или больше трех. Мы связываем эти данные с течением основного заболевания: прогрессирование развивалось только в первичной опухоли без отдаленного метастазирования, что увеличивало сроки продолжительности жизни.

Одномоментное проведение ХЭ с ХИ мы выполняли у больных с IV стадией заболевания. В первую очередь пролонгированный эффект эмболизации был направлен на лечение метастатического поражения печени, а ХИ в ЧС дополняла местное воздействие на первичную опухоль и область регионарных лимфоузлов. Результаты РХТ у пациентов с метастатическим раком оказались примерно одинаковыми, как при использовании одной ХИ, так и при комбинации ХЭ с ХИ: СПЖ и медиана составили 10,1 и 8,3 мес, против 10,9 и 7,5 мес. Эти данные не отличаются от результатов современных схем системной химиотерапии, однако токсичность лечения при внутриартериальном введении была меньше. Обобщая данные литературы и собственные результаты, можно заключить, что РХТ не следует применять рутинно для лечения метастатического РПЖ (Таразов П.Г., 2003; Davis J.L. et al., 2012; Liu F., et al., 2012). Решение об использовании ХИ и ХЭ у этих больных следует принимать с учетом возможности назначения СХТ, а в некоторых случаях – остановиться на поддерживающей терапии.

Известно, что возможность проведения ЛТ ограничивают жесткие гематологические критерии отбора пациентов. Недостаточная эффективность этого вида лечения связана также с развитием осложнений, в первую очередь повреждающим воздействием на соседние органы. Однако появление современных методик, таких как конформная, модулированная по интенсивности и контролируемая по изображению ЛТ (IMRT, IGRT), позволило подводить высокие туморицидные дозы на область опухоли и снижать токсичность лечения. По данным различных авторов, при комбинированном химиолучевом лечении СПЖ пациентов выше, чем при использовании только одного из этих методов (Коханенко Н.Ю. и др., 2001; Yokoyama Y. et al., 2009).

В литературе встречаются лишь единичные работы сочетания РХТ с облучением (Liu X. et al., 1999; Tanaka T. et al., 2007; Tanaka T. et al., 2011). Все эти исследования представлены из Японии и Китая, причем мы смогли обнаружить только две полные статьи на английском языке, а остальные представлены рефератами.

Т. Tanaka с соавт. (2007) провели химиолучевую терапию у 20 больных. Перед началом комбинированного лечения авторы выполняли КТ, совмещенную с прямой

ангиографией, для оценки сосудистой анатомии и выявления внеорганного распространения опухоли. По результатам КТ-ангиографии, катетер устанавливали таким образом, чтобы осуществлять ХИ в сосуды опухоли ПЖ (при необходимости выполняли перераспределительную эмболизацию нецелевых артерий) и в печеночную артерию. Катетер соединяли с подкожно имплантированным портом. Внутривенно вводили 5-фторурацил в дозе $333 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ непрерывно в течение 5 сут/нед на протяжении 5 нед. Одновременно с ХИ проводили ЛТ на линейном ускорителе с энергией фотонного излучения 10 МэВ (Linear Accelerator ML 20МэВ, Mitsubishi) с применением 3-4 полей облучения до СОД 50 Гр, подводимой за 25 фракций в течение 5 нед. Клинический объем облучения включал опухоль ПЖ с запасом 0,5-1,0 см, панкреатодуоденальные и чревные лимфатические узлы. При метастатическом поражении парааортальных лимфатических узлов их также включали в поле облучения. После завершения артериальной ХИ систему «порт-катетер» удаляли. Через 1 мес после завершения комбинированного лечения проводили поддерживающую системную химиотерапию гемцитабином $0,7-1,0 \text{ г/м}^2$ (внутривенная инфузия 30 мин) на 1-е, 8-е и 15-е сут с 4-недельными интервалами до прогрессирования заболевания. Из 20 пациентов, включённых в исследование, 19 (95%) получили полный цикл комбинированной химиолучевой терапии. Частичный ответ был получен у 14 больных (70%). Уровень онкомаркера СА 19-9 снизился более чем на 50% у 16 из 18 пациентов (80%). 1- и 3-летняя выживаемость составила 40% и 17% соответственно при СПЖ 11 мес. Негематологическая токсичность III степени и выше наблюдалась у 11 пациентов (55%), но угрожающих жизни токсических эффектов или осложнений не было. Авторы сделали вывод, что артериальная инфузия с одновременной ЛТ является относительно безопасным способом лечения больных нерезектабельным РПЖ с обнадеживающими показателями выживаемости.

В другом исследовании эти же авторы (Tanaka T. et al., 2011) приводят два наблюдения с использованием новой методики артериальной инфузии во время комбинированного лечения. ХИ проводили через артериальный катетер, соединённый с подкожным портом. В первом наблюдении внутривенно вводили 1 г/м^2 5-фторурацила за 5 час, одновременно с внутривенным введением 1 г/м^2 гемцитабина за 30 мин на 1-е, 8-е и 15-е сут (цикл лечения составлял 28 сут). После 6 циклов провели конформную ЛТ до СОД=54 Гр за 18 фракций (3,6 нед). Затем была поддерживающая системная химиотерапия с гемцитабином, который через 21 мес заменили на паклитаксел. Продолжительность жизни составила 42 мес. Во втором наблюдении проведено 5 внутривенных и системных циклов химиотерапии, а затем облучение до 50 Гр за 25 фракций (5 нед) одновременно с внутривенной инфузией гемцитабина. Прогрессирование заболевания отмечено через 20 мес, назначена пероральная химиотерапия (тегафур). Больной умер через 38 мес от начала лечения.

Еще одна статья (Liu X. et al., 1999) представлена в поисковике PubMed также только в виде реферата на английском языке. Противоопухолевую терапию авторы проводили у 22 больных с местнораспространённым РПЖ в виде комбинации артериальной ХИ с ЛТ. Контрольная группа из 28 человек получала только облучение.

В обеих группах была подведена СОД в 50-60 Гр за 5-6 нед, РОД=1,8-2,0 Гр 5 р/нед. ХИ осуществляли 1 р/4 нед с использованием 1 г 5-фторурацила, 10 мг митомицина С, 60 мг цисплатина (в среднем 2,3 цикла на больного). Ответ на лечение и 1-2-3-летняя выживаемость была выше в группе с комбинированной терапией: 68% против 36% и 75-37-25% против 51-23-9%, соответственно. Авторы пришли к заключению, что химиолучевая терапия с внутриартериальным введением цитостатиков является методом выбора в лечении больных местнораспространенным РПЖ.

Мы провели комбинированное химиолучевое лечение у 38 больных с нерезектабельным РПЖ без отдаленных метастазов. К настоящему времени это самый большой материал в мире. Нам удалось установить, что сочетание ЛТ с радиомодификацией ХИ гемцитабином в ЧС сопровождалось токсичностью не более I-II степени. Не было осложнений, в первую очередь гематологических, потребовавших прекращения облучения. Мы считаем, что это связано как с использованием меньших доз цитостатиков при РХТ (по сравнению с системной), так и с применением конформной ЛТ. Последняя обладает возможностью регулировать объем области ионизирующего излучения и, соответственно, минимальным воздействием на соседние органы и ткани. Небольшое число побочных реакций мы также связываем с применением РОД= 3 Гр, что позволяет усилить противоопухолевой эффект и сократить число фракций облучения с 30 до 17. Сравнительный анализ купирования болевого синдрома в разных группах РХТ показал, что наиболее выраженный и длительный результат был достигнут именно при комбинированном химиолучевом лечении: снижение интенсивности болей наступало в среднем на 5 сут и сохранялось в течение 6 мес.

По мере накопления опыта специфического лечения больных после купирования механической желтухи, противопоказания к применению облучения и химиотерапии сужаются (Патютко Ю.И. и др., 2011; Strasberg S.M. et al., 2014; Takasawa O. et al., 2006). Так, получены клинические доказательства того, что внутриартериальная РХТ может быть проведена без осложнений после коррекции гипербилирубинемии (Гранов А.М. и др., 1988; Козлов А.В., 2005; Тибилев А.М., Байматов М.С., 2008; Mambrini A. et al., 2006). В нашем исследовании впервые на большом материале показана безопасность выполнения ХИ и ХЭ у больных РПЖ после купирования механической желтухи с помощью минимально инвазивных методов. Число осложнений химиотерапии было аналогичным группам с эндоваскулярным лечением без предыдущих вмешательств на желчных протоках. На основании полученных данных было установлено, что результаты проводимого лечения напрямую зависели от сроков восстановления пациентов после выполнения холангиодренирования. СПЖ и общая медиана у больных с механической желтухой были меньше на время, затраченное для нормализации показателей билирубина по сравнению с общей группой.

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность и безопасность методов интервенционной радиологии у больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ. Наилучшие результаты были достигнуты при комбинации РХТ с ЛТ. Использование новых схем химиотерапии при внутриартериальном введении требует дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. Комбинация дигитальной ангиографии с компьютерно-томографической ангиографией позволяет максимально точно оценить сосудистую инвазию при определении границ резектабельности рака поджелудочной железы: в выявлении поражения магистральных артерий и вен чувствительность составляет 95,0% и 100,0%; специфичность 99,4% и 99,3% соответственно.
2. Селективная масляная химиоэмболизация опухолевых сосудов поджелудочной железы технически осуществима в 91,3% случаев. Химиоинфузия в чревный ствол является оптимальным методом регионарной химиотерапии при злокачественном поражении тела и хвоста поджелудочной железы, когда имеется множество мелких питающих артерий, недоступных катетеризации.
3. Масляная химиоэмболизация и химиоинфузия у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы способствует клиническому улучшению в виде уменьшения болевого синдрома или снижение дозы обезболивающих препаратов у 89,8% и 95,8%, повышение массы тела у 71,2% и 78,4%; после химиоэмболизации симптоматический эффект более длительный: 23 против 18 сут.
4. Регионарная химиотерапия характеризуется отсутствием летальности и низким числом осложнений, требующих дополнительной послеоперационной терапии или пролонгации госпитализации: токсические осложнения III степени по СТС NCIC развились у 2,8%; I-II степени купировались в первые сутки после процедуры.
5. У больных нерезектабельным раком поджелудочной железы установлено, что частичный ответ на лечение при химиоинфузии был значительно ниже по сравнению с химиолучевой терапией и сочетанием химиоэмболизации и химиоинфузии, но одинаковый с химиоэмболизацией в виде монотерапии. Частота прогрессирования после химиоэмболизации была равнозначной с химиоинфузией и комбинацией двух методов, но значительно выше, чем при химиолучевом лечении. У больных с IV стадией стабилизация и прогрессирование были одинаковыми при химиоинфузии и сочетании двух методик.
6. Наилучшие отдаленные результаты регионарной химиотерапии при нерезектабельном раке поджелудочной железы получены при сочетании химиоэмболизации с химиоинфузией по сравнению с химиоинфузией или химиоэмболизацией в виде монотерапии: медиана выживаемости составляет 15,6 мес против 11,7 мес и 10,8 мес, соответственно. В то же время при наличии метастазов в печень медиана выживаемости была одинаковой как при сочетании двух методик, так и в группе химиоинфузии: 7,5 мес и 8,3 мес.
7. Комбинация химиоинфузии в чревный ствол с конформной лучевой терапией является безопасным и эффективным методом лечения больных нерезектабельным раком поджелудочной железы, позволяя достичь выраженного длительного обезболивающего эффекта (симптоматическое улучшение достигнуто у 76,3% в течение $5,6 \pm 0,4$ мес) при средней продолжительности жизни 15,4 мес и токсическими осложнениями не выше II степени по СТС NCIC.

8. Минимально инвазивные методы (наружно-внутреннее холангиодренирование или стентирование нитиноловыми эндопротезами) быстрее купируют механическую желтуху у больных нерезектабельным и метастатическим раком поджелудочной железы по сравнению с наложением хирургических обходных анастомозов: восстановительный период составляет $66,8 \pm 0,6$ сут против $160,2 \pm 0,9$ сут, соответственно ($p < 0,001$).
9. После холангиодренирования и купирования желтухи выраженность токсических осложнений регионарной химиотерапии не отличается от таковых у больных без гипербилирубинемии (осложнения III степени по СТС NCIC отмечены у 2,8%); однако средняя продолжительность жизни больных меньше по сравнению с пациентами без желтухи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинацию дигитальной ангиографии с компьютерно-томографической ангиографией следует выполнять при погранично резектабельном раке поджелудочной железы.
2. Учитывая высокую вероятность нетипичного варианта гепатопанкреатобилиарной зоны, целесообразно выполнять прямую ангиографию в дополнении к компьютерной томографии перед планируемой радикальной операцией.
3. Выполнение химиоэмболизации гастродуоденальной артерии, питающей опухоль головки поджелудочной железы, технически осуществимо в 84,6% случаев стандартными катетерами, при этом использование микрокатетерной техники требуется лишь у 6,7% пациентов. У остальных 8,7% возможна только катетеризация чревного ствола.
4. Для стойкого купирования болевого синдрома с помощью регионарной химиотерапии при поражении головки поджелудочной железы следует использовать масляную химиоэмболизацию гастродуоденальной артерии.
5. Конформную ЛТ в комбинации с химиоинфузией следует выполнять у пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы и максимально выраженным болевым синдромом.
6. Для сокращения времени купирования желтухи целесообразно выполнять минимально инвазивные методы: наружно-внутреннее холангиодренирование или стентирование нитиноловыми эндопротезами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гранов, А.М., Внутриаартериальная масляная химиоэмболизация опухоли поджелудочной железы : метод. рекомендации № 2001/165 / А.М. Гранов [и др.], в т.ч. А.В. Козлов; под общ. ред. А.М. Гранова. – СПб., 2002. – 11 с.

2. **Балахнин, П.В. Варианты артериальной анатомии печени по данным 1 511 ангиографий / П.В. Балахнин, П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов, Ю.В. Суворова, А.В. Козлов // *Анналы хирург. гепатологии.* – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 14-21.**
3. **Павловский, А.В. Нарушение проходимости желчевыводящих путей / А.В. Павловский, А.В. Козлов, А.А. Поликарпов // *Практ. онкология.* – 2006. – Т. 7, № 2. – С. 84-88.**
4. **Козлов, А.В. Артериальная эмболизация при гемобилии, развившейся после рентгеноэндобилиарного вмешательства / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов [и др.] // *Диагностическая и интервенционная радиология.* – 2009. – Т. 3, № 4. – С. 33-38.**
5. Козлов, А.В. Артериальная эмболизация при гемобилии, развившейся после рентгеноэндобилиарных вмешательств / А.В. Козлов // *Внутри- и внесосудистые интервенционные радиологические (рентгенохирургические) вмешательства в онкологии : материалы III науч.-практ. конф.* – М., 2010. – С. 31.
6. Козлов, А.В. Диагностика и лечение осложнений эндобилиарных вмешательств / А.В. Козлов // *Высокие технологии в медицине : материалы III междунар. науч.-практ. конф.* – Н. Новгород, 21-23 мая 2010. – *Современные технологии в медицине.* – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 93.
7. Козлов, А.В. Стентирование желчных протоков у больных раком гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненным механической желтухой / А.В. Козлов, А.А. Поликарпов, П.Г. Таразов, Н.В. Олещук // *Высокие технологии в медицине : материалы III междунар. науч.-практ. конф.* – Н. Новгород, 21-23 мая 2010. – *Современные технологии в медицине.* – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 94.
8. Козлов, А.В. Эндопротезирование желчных протоков у больных раком гепатопанкреатобилиарной зоны, осложненным механической желтухой / А.В. Козлов // *Актуальные вопросы интервенционной радиологии (рентгенохирургии) : материалы X юб. межрегион. науч.-практ. конф.* – Владикавказ, 24-26 июня 2010. – *Диагностическая и интервенционная радиология.* – 2010. – Т. 4, № 2 (приложение). – С. 19.
9. **Козлов, А.В. Осложнения транс- и супрапапиллярного чрескожного чреспеченочного стентирования желчных протоков у больных с механической желтухой опухолевой этиологии / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов, В.В. Попов // *Вестн. хирургии.* – 2011. – Т. 170, № 4. – С. 79-83.**
10. Козлов, А.В. Чрескожное чреспеченочное эндопротезирование желчевыводящих путей у больных со злокачественной механической желтухой / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов, А.Э. Осмаев // *Интервенционная радиология и сосудистая хирургия в онкологии (РНЦРХТ) : материалы науч. конф.* – СПб., 2011. – С. 27.
11. Козлов, А.В. Осложнения стентирования желчных протоков при транс- и супрапапиллярном методах чрескожного чреспеченочного эндопротезирования у больных со злокачественной механической желтухой / А.В. Козлов,

- А.А. Поликарпов, П.Г. Таразов // Нац. конгресс Радиология-2012 : материалы V науч.-практ. конф. интервенционных онкорadiологов. – М., 2012. – С. 40-42.
12. Козлов, А.В. Осложнения эндопротезирования желчных протоков при транс- и супрапапиллярном методах чрескожного чреспеченочного стентирования у больных со злокачественной механической желтухой / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, А.А. Поликарпов // Актуальные вопросы рентгенохирургии : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Республика Казахстан, г. Шымкент, 29-31 августа 2012 г. – Диагностическая и интервенционная радиология. – 2012. – Т. 6, № 3 (приложение). – С. 18.
 13. Козлов, А.В. Результаты лечения гемобилии, развившейся после рентгеноэндобилиарных вмешательств, с помощью артериальной эмболизации / А.В. Козлов, П.Г. Таразов // Актуальные вопросы рентгенохирургии : материалы междунар. науч.-практ. конф. – Республика Казахстан, г. Шымкент, 29-31 августа 2012 г. – Диагностическая и интервенционная радиология. – 2012. – Т. 6, № 3 (приложение). – С. 17.
 14. Козлов, А.В. Стентирование желчных протоков: Осложнения при транс- и супрапапиллярном методах чрескожного чреспеченочного эндопротезирования у больных со злокачественной механической желтухой / А.В. Козлов, А.А. Поликарпов, П.Г. Таразов [и др.] // Актуальные вопросы интервенционной радиологии (рентгенохирургии) : материалы XII межрегион. науч.-практ. конф. – Владикавказ, 28-30 июня 2012. – Диагностическая и интервенционная радиология. – 2012. – Т. 6 (приложение). – С. 70-71.
 15. Козлов, А.В. Чрескожное чреспеченочное эндопротезирование желчевыводящих путей у больных с механической желтухой опухолевой этиологии / А.В. Козлов, А.А. Поликарпов, П.Г. Таразов // Актуальные вопросы рентгенохирургии : материалы междунар. науч.-практ. конф., Республика Казахстан, г. Шымкент, 29-31 августа 2012 г. – Диагностическая и интервенционная радиология. – 2012. – Т. 6, № 3 (приложение). – С. 19.
 16. **Таразов, П.Г. Рентгеноэндоваскулярная остановка артериального кровотечения после обширных хирургических вмешательств по поводу рака поджелудочной железы / П.Г. Таразов, Д.А. Гранов, А.А. Поликарпов, А.В. Козлов [и др.] // Вестн. хирургии. – 2012. – Т. 171, № 1. – С. 24-30.**
 17. Козлов, А.В. Методы интервенционной радиологии в лечении гемобилии вследствие эндобилиарных процедур / А.В. Козлов, А.А. Поликарпов, П.Г. Таразов // Актуальные вопросы интервенционной радиологии: сложный пациент : материалы IV междунар. науч.-практ. конф. – СПб., 2013. – С. 10.
 18. Козлов, А.В. Механическая желтуха опухолевой этиологии / А.В. Козлов, А.А. Поликарпов // Интервенционная радиология в онкологии : науч.-практ. издание / А.М. Гранов [и др.]; под общ. ред. А.М. Гранова, М.И. Давыдова. – СПб.: Фолиант, 2013. – Гл. 5. – С. 282-304.
 19. Козлов, А.В. Чрескожное чреспеченочное эндопротезирование желчных путей при механической желтухе опухолевой этиологии / А.В. Козлов, А.А. Поликарпов,

П.Г. Таразов // Инновации в современном федеральном мультидисциплинарном медицинском научном центре (к 95-летию со дня основания РНЦРХТ) : материалы междунар. науч.-практ. конф. – СПб., 2013. – С. 155.

20. **Козлов, А.В. Эффективность рентгеноэндобилиарных методов лечения у больных нерезектабельным раком печени и желчных протоков, осложненным механической желтухой / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, Д.А. Гранов [и др.] // *Анналы хирург. гепатологии.* – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 45-52.**
21. Павловский, А.В. Опухоли поджелудочной железы / А.В. Павловский, Д.А. Гранов, А.В. Козлов, П.Г. Таразов // *Интервенционная радиология в онкологии : науч.-практ. издание / А.М. Гранов [и др.]; под общ. ред. А.М. Гранова, М.И. Давыдова.* – СПб.: Фолиант, 2013. – Гл. 6. – С. 305-319 .
22. **Поликарпов, А.А. Имплантация стент-графта в желчные протоки для остановки ятрогенной гемобилии / А.А. Поликарпов, В.В. Попов, А.В. Козлов, П.Г. Таразов // *Диагностическая и интервенционная радиология.* – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 97-101.**
23. Козлов, А.В. Анализ осложнений при транс- и супрапапиллярном методах чрескожного чреспеченочного стентирования желчных протоков у больных механической желтухой опухолевой этиологии / А.В. Козлов, А.А. Поликарпов, П.Г. Таразов // *Материалы XXI междунар. конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ.* – Пермь, 2014. – С. 211-212.
24. Козлов, А.В. Методы интервенционной радиологии у больных нерезектабельным раком печени и желчных протоков, осложненным механической желтухой / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, Д.А. Гранов [и др.] // *Интервенционные радиологические технологии при неотложных состояниях (в рамках нац. конгресса Радиология-2014) : материалы VII науч.-практ. конф. интервенционных онкорadiологов.* – М., 2014. – С. 113-115.
25. **Козлов, А.В. Способ лечения местного рецидива рака поджелудочной железы после радикальной операции : пат. 2526802 Рос. Федерации : МПК 7 А61К31/198, А61К31/282, А61Р35/00, А61N5/00 / Козлов А.В., Корицова Л.И., Павловский А.В., Таразов П.Г., Васильев Г.Л., Попов С.А.; заявитель и правообладатель Рос. науч. центр радиол. и хирург. технологий. – № 2013121079/15; заявл. 07.05.13; опубл. 27.08.14, Бюл. № 24.**
26. **Козлов, А.В. Способ лечения местнораспространенного неоперабельного рака поджелудочной железы : пат. 2528881 Рос. Федерации : МПК 7 А61К31/198, А61К31/282, А61Р35/00, А61N5/00 / Козлов А.В., Таразов П.Г., Корицова Л.И., Поликарпов А.А., Васильев Г.Л., Попов С.А.; заявитель и правообладатель Рос. науч. центр радиол. и хирург. технологий. – № 2013121081/15; заявл. 07.05.13; опубл. 20.09.14, Бюл. № 26.**
27. Козлов, А.В. Методы интервенционной радиологии у больных нерезектабельным раком печени и желчных протоков, осложненным механической желтухой / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, Д.А. Гранов [и др.] // *Повышение эффективности комплексного лечения больных злокачественными новообразованиями : сб. науч.*

тр., посвящ. 70-летию Смоленского обл. онкологического клинического онкодиспансера. – Смоленск, 2015. – С. 125.

28. Козлов, А.В. Осложнения транс- и супрапапиллярного стентирования у больных с механической желтухой опухолевой этиологии / А.В. Козлов, А.А. Поликарпов, П.Г. Таразов // Повышение эффективности комплексного лечения больных злокачественными новообразованиями : сб. науч. тр., посвящ. 70-летию Смоленского обл. онкологического клинического онкодиспансера. – Смоленск, 2015. – С. 89-90.
29. Козлов, А.В. Регионарная химиотерапия после купирования механической желтухи у больных нерезектабельным раком печени и желчных протоков / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, Д.А. Гранов [и др.] // Актуальные вопросы интервенционной радиологии. Междисциплинарный подход к лечению : материалы VI междунар. науч.-практ. конф. – СПб., 2015. – С. 69.
30. Козлов, А.В. Эффективность холангиодренирования и последующей регионарной химиотерапии у больных механической желтухой опухолевой этиологии / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, Д.А. Гранов [и др.] / Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии : материалы XXII междунар. конгр. Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Ташкент, Узбекистан, 2015. – С. 168.
31. **Корытова, Л.И. Химиолучевая терапия в лечении больных местно-распространенным раком поджелудочной железы / Л.И. Корытова [и др.], в т. ч. А.В. Козлов // Рос. биотерапевтический журн. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 52.**
32. **Таразов, П.Г. Артериальная химиоинфузия у больных с местно-распространенным и метастатическим раком поджелудочной железы / П.Г. Таразов, А.В. Козлов, Д.А. Гранов // Вестн. хирургии. – 2016. – Т. 175, № 5. – С. 36-40.**
33. **Таразов, П.Г. Кровотечение вследствие панкреатита после гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР): эффективность рентгеноэндovasкулярных вмешательств : протокол 2464-го заседания хирургического общества Пирогова, 27.01.2016 г. / П.Г. Таразов [и др.], в т. ч. А.В. Козлов // Вестн. хирургии. – 2016. – Т. 175, № 4. – С. 117.**
34. **Таразов, П.Г. Методы интервенционной радиологии в лечении гемобилии вследствие эндобилиарных процедур : протокол 2462-го заседания хирургического общества Пирогова, 23.12.2015 г. / П.Г. Таразов, А.В. Козлов, А.А. Поликарпов [и др.] // Вестн. хирургии. – 2016. – Т. 175, № 3. – С. 124.**
35. **Козлов, А.В. Артериальная химиоинфузия в комбинации с лучевой терапией у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, А.В. Павловский [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – Т. 8, № 1. – С. 88-93.**
36. Козлов, А.В. Комбинация внутриартериальной химиоинфузии с лучевой терапией у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, Л.И. Корытова [и др.] // Многопрофильная клиника в решении

проблем онкологического пациента : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию СПб больницы РАН. – СПб., 2017. – С. 40.

37. Козлов, А.В. Лучевая терапия в комбинации с артериальной химиоинфузией у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы (наблюдения из практики) / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, Л.И. Корытова [и др.] // Материалы X науч.-практ. конф. интервенционных онкорadiологов. – М., 2017. – С. 41-42.
38. Козлов, А.В. Методы интервенционной радиологии у больных нерезектабельным раком печени и желчных протоков, осложненным механической желтухой / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, А.В. Павловский [и др.] // Многопрофильная клиника в решении проблем онкологического пациента : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию СПб больницы РАН. – СПб., 2017. – С. 39.
39. Козлов, А.В. Осложнения транс- и супрапапиллярного стентирования у больных с механической желтухой опухолевой этиологии / А.В. Козлов, А.А. Поликарпов, П.Г. Таразов // Многопрофильная клиника в решении проблем онкологического пациента : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию СПб больницы РАН. – СПб., 2017. – С. 41.
40. Козлов, А.В. Химиоинфузия в чревный ствол у больных местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, А.В. Павловский [и др.] // Материалы X науч.-практ. конф. интервенционных онкорadiологов. – М., 2017. – С. 40-41.
41. Козлов, А.В. Химиоэмболизация гастродуоденальной артерии у больных местнораспространенным раком поджелудочной железы / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, А.В. Павловский [и др.] // Материалы X науч.-практ. конф. интервенционных онкорadiологов. – М., 2017. – С. 42-43.
42. Козлов, А.В. Эффективность химиоинфузии и химиоэмболизации у больных местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, А.В. Павловский [и др.] // Многопрофильная клиника в решении проблем онкологического пациента : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию СПб больницы РАН. – СПб., 2017. – С. 38.
43. **Козлов, А.В. Артериальная химиоэмболизация у больных местнораспространенным раком поджелудочной железы / А.В. Козлов, П.Г. Таразов, А.В. Павловский [и др.] // Вестн. хирургии. – 2018. – Т. 177, № 1. – С. 31-36.**
44. **Павловский, А.В. Влияние периоперационной внутриартериальной селективной химиотерапии на срок рецидивирования протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции / А.В. Павловский [и др.], в т. ч. А.В. Козлов // Анналы хирург. гепатологии. – 2018. – Т. 23, № 3. – С. 14-22.**