

ГУ Российский  
онкологический  
научный центр  
им. Н.Н. Блохина РАМН,  
Москва

# СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ОРГАНОВ БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Е.С. Макаров, М.И. Нечушкин

*Разработка новых методик комбинации ДТТ с различными цитотоксическими агентами, применение трехмерного конформного облучения при раке головки поджелудочной железы, результаты расширенных операций в комбинации с внутрисветовой лучевой терапией при раке внепеченочных желчных протоков вселяют определенный оптимизм в перспективах решения обозначенной проблемы.*

Проблемы диагностики и лечения рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны представляют в настоящее время большой интерес. Термин «рак органов билиопанкреатодуоденальной зоны» собирательный и включает в себя злокачественные новообразования следующих анатомических структур: внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря, большого дуоденального сосочка и головки поджелудочной железы. Анатомическая и физиологическая общность, сходная клиническая картина этих опухолей, а в ряде случаев и одинаковая тактика лечения позволили объединить их данным понятием.

Исторически рак органов билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ) относили в группу редко встречающихся опухолей. По данным различных авторов, частота их не превышала 4–7% случаев среди всех злокачественных образований [1]. В последнее время совершенствование диагностических приемов и методов изменило взгляд на частоту опухолей этой локализации. Современные статистические данные свидетельствуют о значительно большей встречаемости этой патологии среди населения и достигают 10% случаев [10].

Чаще всего злокачественный опухолевый процесс поражает поджелудочную железу и обнаруживается, по данным разных авторов, в 54% [1] – 77,3% [10] случаев (табл. 1).

Рак внепеченочных желчных протоков составляет 2–4,5% всех злокачественных опухолей человека [2, 4, 8, 17], а в структуре новообразований билиопанкреатодуоденальной зоны он занимает 2-е место после опухолей поджелудочной железы и составляет 15% случаев [1, 3].

Традиционно внепеченочные желчные протоки принято подразделять на следующие анатомические структуры: долевые печеночные протоки, зона слияния долевых печеночных протоков (конфлюенс), общий печеночный проток, общий желчный проток (холедох) и Фатеров сосочек. Рак внепеченочных желчных протоков чаще всего развивается в области развилки желчных протоков и поражает чаще всего конфлюенс до 41% случаев, общий печеночный проток в месте слияния с пузырным протоком – до 28%, холедох – до 25% случаев [31].

Рак большого дуоденального сосочка, по данным литературы, составляет 0,1–0,3% всех вскрытий, 0,5–1,6% всех злокачественных новообразований и более 2% опухолей желудочно-кишечного тракта [3]. Среди органов билиопанкреатодуоденальной зоны рак большого дуоденального соска встречается в 12,7–18,3% случаев [1].

Таблица 1

Частота рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны

Локализация опухоли	Авторы	Частота относительно всех злокачественных опухолей, %	Частота относительно органов БПДЗ, %
Головка поджелудочной железы	Итин А.Б., 1982 Kameron J., 2001	5,2–7,1	54,0–77,3
Внепеченочные желчные протоки	Groen P., 1999 Блохин Н.Н., 1982	2,0–4,5	15,0
Фатеров сосок	Nakase, 1977 Виноградов В.В., 1962	0,5–1,6	12,7
Желчный пузырь	Попов, 1952	1,3–2,0	10,0

Рак желчного пузыря обнаруживается у 1,3–2% умерших от злокачественных опухолей [3].

Клиника карцином органов БПДЗ характеризуется длительным латентным периодом и ранним появлением механической желтухи, являющейся зачастую единственным симптомом заболевания. Поэтому диагностика опухолей данной локализации трудна и во многих случаях несвоевременна.

Поздняя выявляемость больных раком органов БПДЗ обуславливает крайне неудовлетворительные результаты существующего лечения.

Билиопанкреатодуоденальная зона является одной из наиболее труднодоступных для оперативного вмешательства локализаций злокачественных опухолей. Тесное соседство в небольшом пространстве многих жизненно важных органов, магистральных сосудов, быстро вовлекаемых в опухолевый инфильтрат, является частой причиной невозможности выполнения радикального оперативного вмешательства.

Позднее выполнение хирургического вмешательства при билиопанкреатодуоденальном раке приводит к тому, что радикальное вмешательство оказывается возможным только у 18% больных [3], а летальность после этих операций достигает 40–60% [1].

Дистанционная лучевая терапия рака органов БПДЗ в силу непосредственного анатомического соседства опухоли с анатомическими структурами (двенадцатиперстной кишкой, поджелудочной железой, желудком, печенью), имеющими низкую толерантность, не позволяла подвести к этой зоне высокую дозу, необходимую для достижения эффекта, и имела ограниченное применение [20, 32].

Неудовлетворительные результаты лечения рака органов БПДЗ, особенно его местнораспространенных форм, вызывают необходимость детального изучения клиники этих заболеваний, совершенствования методов диагностики и разработки новых методов лечения (табл. 2).

В настоящем сообщении нами проведен обзор современных методов лучевого лечения больных местнораспространенным раком головки поджелудочной железы и внепеченочных желчных протоков, составляющих наибольшее число среди всех больных раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны.

## Рак головки поджелудочной железы

Единственным радикальным лечением рака головки поджелудочной железы является хирургический метод. Стандартной операцией при опухолях данной локализации принято считать гастропанкреатодуоденальную резекцию. Однако выполнение радикальной операции оказывается возможным только у 15–20% больных, 5-летняя выживаемость после выполнения радикальной операции не превышает 19%, а общая 5-летняя выживаемость при раке головки поджелудочной железы не превышает 6% [13, 16, 22]. Большой процент нерезектабельных форм рака головки поджелудочной железы обуславливает повышенный интерес к разработке эффективных методов лучевой и лекарственной терапии.

В настоящее время лучевая терапия рака поджелудочной железы представлена следующими основными направлениями:

- 1) дистанционной лучевой терапией в комбинации с радиочувствительными химиотерапевтическими агентами;
- 2) интраоперационной лучевой терапией;
- 3) трехмерной конформной лучевой терапией.

**Дистанционная лучевая терапия.** Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) рака поджелудочной железы выполняется с четырех тангенциальных полей: переднезадних и контралатеральных. Для лучшей визуализации опухоли интраоперационно устанавливаются титановые клипсы по верхней, нижней, латеральной и медиальной границам опухоли. Целесообразно выполнение пиелографии и дуоденографии для лучшей визуализации почек и двенадцатиперстной кишки. ДЛТ проводится ежедневно, фракционно, по 2 Гр за фракцию до суммарной очаговой дозы 40–50 Гр.

К настоящему времени целым рядом исследований доказана целесообразность выполнения дистанционной лучевой терапии местнораспространенного нерезектабельного рака поджелудочной железы с одновременным введением радиосенсибилизирующих препаратов, в частности 5-фторурацила (табл. 3). Так, рандомизированное исследование, проведенное в клинике Мейо, показало статистически достоверно большую продолжительность жизни в группе больных, получивших ДЛТ в дозе 40 Гр в комбинации с инфузией 5-фторурацила по срав-

Таблица 2  
Средняя продолжительность жизни больных раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны после специального или симптоматического лечения

Характер лечения	Авторы	Средняя продолжительность жизни, мес
Радикальная операция	Блохин Н.Н, 1982 [1]; Патютко Ю.И., 2000	16,0
ДЛТ	Shinchi H., 2000 [32]; Kamada T., 1996 [20]	11,6
Химиолучевая терапия	Hejna M., 1998 [18]; Shinchi H., 2000 [32]	11,9
Шунтирующие операции	Groen P., 1999 [17]	6,3
Химиотерапия	Hejna M., 1998 [18]; Groen P., 1999 [17]	5,2
Симптоматическое лечение	Groen P., 1999 [17]; Bismuth H., 1979 [8]	4,6
Пробная лапаротомия	Bismuth H., 1979 [8]	3,4

\* ДЛТ – дистанционная лучевая терапия.

Таблица 3

## Дистанционная лучевая терапия местнораспространенного рака поджелудочной железы

Данные	Вид лечения	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	1-летняя выживаемость, %	1,5-летняя выживаемость, %
Mayo Clinic [23]	ДЛТ	32	6,3	6	6
	<b>ДЛТ + 5-фторурацил</b>	32	<b>10,4</b>	22	<b>13</b>
GITSG [12] I	ДЛТ	25	5,3	10	5
	ДЛТ(40) + 5-фторурацил	83	8,4	35	20
	<b>ДЛТ(60) + 5-фторурацил</b>	86	<b>11,4</b>	46	<b>20</b>
GITSG [12] II	ДЛТ + 5-фторурацил	73	8,5	33	15
	ДЛТ + доксорубин	70	7,6	27	17

нению с только ДЛТ в той же дозе (10,4 против 6,3 мес) [23]. Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) сообщили о подобном исследовании, сравнившим результаты лечения больных местнораспространенным раком поджелудочной железы, получавших ДЛТ, с результатами лечения больных, получавших ДЛТ с 5-фторурацилом. Из 194 отобранных больных с хирургически подтвержденным нерезектабельным местнораспространенным раком поджелудочной железы 100 получили только ДЛТ, в суммарной очаговой дозе 60 Гр расщепленным курсом, 94 больных получили 40 Гр расщепленным курсом от ДЛТ с двумя или тремя циклами сопутствующей болюсной химиотерапии 5-фторурацилом. Однолетняя выживаемость в группе комбинированного лечения составила 40% против 10% в группе с только ДЛТ [12].

Во второй линии исследования GITSG была произведена оценка 143 больных с нерезектабельным раком головки поджелудочной железы, получивших ДЛТ в суммарной очаговой дозе 60 Гр расщепленным курсом с одновременным введением 5-фторурацила, и получивших 40 Гр продолженным курсом ДЛТ с недельным одновременным курсом доксорубина. Достоверное увеличение отсроченной токсичности было получено в группе больных, получавших доксорубин. Однако различия в выживаемости в этих двух группах получено не было (средняя выживаемость 37 против 33 нед) [12].

Введение 5-фторурацила путем продолженной инфузии позволяет увеличить кумулятивную дозу препарата без достоверного увеличения токсичности и также продлить радиочувствительный эффект по сравнению с болюсным введением. Самыми благоприятными цифрами средней продолжительности жизни и 2-летней выживаемости являются 11 мес и 12% соответственно.

Поскольку прогноз больного при раке поджелудочной железы определяется в большей степени диссеминацией опухоли, основным направлением поисков в настоящее время является комбинация дистанционной лучевой терапии с новыми системными цитотоксическими агентами, а именно, гемцитабином и паклитакселом. Интерес к этим агентам базируется на их системном цитотоксическом эффекте и радиосенсибилизирующих свойствах.

На основании результатов проспективных рандомизированных исследований, гемцитабин стал стандартным препаратом первой линии у больных местнораспространенным и диссеминированным раком поджелудочной железы [9].

Н.А. Burris и соавт. провели исследование 160 предварительно не леченных больных с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы, которые получали гемцитабин или 5-фторурацил. У больных, получавших гемцитабин, средняя продолжительность жизни, 1-летняя выживаемость и качество жизни оказались достоверно выше, чем у больных, получавших химиотерапию 5-фторурацилом [9]. В радиобиологических моделях гемцитабин также показал лучшие радиосенсибилизирующие свойства.

В настоящее время большинство исследований находится в I и II фазах по изучению комбинации ДЛТ с гемцитабином. Исследователи из Wake Forest University и University of North Carolina недавно сообщили о результатах I фазы исследования двухнедельного курса гемцитабина и 50,4 Гр сопутствующей ДЛТ у 19 больных нерезектабельным/иноперабельным раком поджелудочной железы. В этом исследовании максимальная толерантная доза гемцитабина составила 40 мг/м<sup>2</sup>. В этой дозе гемцитабин был хорошо переносим. Из 8 больных с минимальным сроком наблюдения 12 мес, 3 остаются живы, 1 из 3 не имеет признаков прогрессирования [6].

ЕСОГ (Европейская группа по клинической онкологии) опубликовала данные I фазы исследования длительной венозной инфузии 5-фторурацила с недельным курсом гемцитабина и 59,4 Гр лучевой терапии у больных местнораспространенным раком поджелудочной железы: 5 из 7 больных имели ограничение дозы из-за токсичности (желудочные или дуоденальные язвы, тромбоцитопения или синдром Стивенса – Джонсона). Исследователи пришли к мнению, что добавление гемцитабина к ДЛТ и продолженной внутривенной инфузии 5-фторурацила не является значимым [35].

Паклитаксел в радиобиологических моделях оказывает влияние на радиочувствительность клеток путем:

- синхронизации опухолевых клеток в G2/M фазах клеточного цикла, чувствительных к облучению;
- опухолевой реоксигенации после очистки паклитаксел-поврежденных клеток.

В I фазе исследования в Brown University оценивалось действие паклитаксела в комбинации с 50 Гр ДЛТ у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы и желудка. Максимальная толерантная доза в неделю паклитаксела составила 50 мг/м<sup>2</sup>. У 31% больных получен положительный ответ на введение препарата. Во II фазе исследования в Brown University больным местнорас-

ространным раком поджелудочной железы проведено 50 Гр ДЛТ с одновременным введением 50 мг/м<sup>2</sup> паклитаксела, 6 (33%) из 18 больных раком поджелудочной железы имели частичный ответ, стабилизацию болезни достигли у 7 больных (39%), только у 1 больного (6%) отмечено местное прогрессирование первичной опухоли после окончания лечения и у 4 (22%) больных выявлены отдаленные метастазы [30].

Приведенные выше предварительные данные свидетельствуют о возможно большей эффективности обозначенных препаратов в комбинации с ДЛТ по сравнению с 5-фторурацилом и целесообразности их дальнейшего применения и исследования в клинической практике.

**Интраоперационная лучевая терапия.** Неутешительные результаты дистанционной лучевой терапии рака головки поджелудочной железы обусловлены близким соседством жизненно важных органов с низкой толерантностью к облучению (печень, двенадцатиперстная кишка, почки, желудок). Эскалация дозы при дистанционной лучевой терапии неизбежно приводит к росту числа лучевых осложнений со стороны окружающих здоровых органов и тканей, что зачастую вызывает изменение плана облучения. Основываясь на предположении, что увеличение дозы облучения на зону первичной опухоли позволит улучшить отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным раком поджелудоч-

ной железы, были разработаны специальные методики интраоперационной радиотерапии, позволяющие достигнуть более высоких доз облучения в зоне первичной опухоли без увеличения лучевой нагрузки на окружающие здоровые органы и ткани.

В настоящее время в литературе описано две основных методики интраоперационной лучевой терапии (ИЛТ): имплантация в опухоль гранул <sup>125</sup>I, создающих низкодозное облучение в опухоли до суммарной очаговой дозы 120–140 Гр, и интраоперационная лучевая терапия электронами (ИОЛТЭ).

Интраоперационная лучевая терапия во всех исследованиях проводилась в комбинации с дистанционной лучевой терапией и химиотерапией. В настоящее время предпочтение отдается ИОЛТЭ, поскольку она является более простой в исполнении, позволяет создать высокодозное фокальное поле облучения непосредственно в опухоли за счет прямолинейного движения электронов вдоль пучка излучения и проникновения их в глубокие слои опухоли, минимизируя повреждающее действие на окружающие здоровые ткани. Рис. 1 демонстрирует работу аппарата для ИОЛТЭ в Массачусетском Главном Госпитале.

В течение последних 20 лет проведен ряд простых и кооперированных исследований эффективности интраоперационной лучевой терапии при местнораспространенном раке поджелудочной железы (табл. 4).



Рис. 1. Интраоперационная лучевая терапия электронами в Массачусетском Главном Госпитале.

Таблица 4

Интраоперационная лучевая терапия при местнораспространенном раке поджелудочной железы

Схемы лечения	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	2-летняя выживаемость, %
<b>Massachusetts General Hospital</b> [33, 34]			
<sup>125</sup> I (150 Гр) + ДЛТ (40 Гр)	12	11	20
ДЛТ (20 Гр) + ИОЛТ (20 Гр) + ДЛТ (30 Гр)	27	16,5	28
<b>Mayo Clinic</b> [29]			
ДЛТ (40–60 Гр)	122	12,6	16,5
ДЛТ (50 Гр) + ИОЛТ (20 Гр)	27	14,9	27
<b>Thomas Jefferson University Hospital</b> [25]			
ДЛТ (60–70 Гр)	54	9	10
ДЛТ (50 Гр) + <sup>125</sup> I (120 Гр)	54	12,5	22
ДЛТ (50 Гр) + ИОЛТ (20 Гр)	49	16	22

М. Mohiuddin и соавт. (1995) сообщили о 49 больных местнораспространенным раком поджелудочной железы, получившим от 10 до 20 Гр ИОЛТЭ с последующей послеоперационной ДЛТ и химиотерапией 5-фторурацилом с лейковорином. Средняя продолжительность жизни больных составила 16 мес, 2-летняя выживаемость – 22%, данные достоверно лучше, чем в историческом контроле. Локальные повреждения были отмечены у 31% [25].

В Массачусетском Главном Госпитале и клинике Мейо проведено лечение больных местнораспространенным раком поджелудочной железы с использованием комбинации ДЛТ и ИОЛТЭ (20 Гр). Авторами достигнуто статистически достоверное улучшение локального контроля, однако средняя продолжительность жизни больных составила 12 мес, а 2-летняя выживаемость осталась на уровне 20%. У большинства больных развились метастазы в печень, диссеминация по брюшине [33, 34, 36].

Таким образом, интраоперационная лучевая терапия позволила лишь улучшить контроль над первичной опухолью, снизить частоту лучевых реакций со стороны окружающих здоровых тканей, но не смогла существенно повлиять на выживаемость, поскольку неблагоприятный прогноз при местнораспространенном раке поджелудочной железы обусловлен в подавляющем большинстве случаев метастазированием в печень или диссеминацией по брюшине.

Таким образом, современные методики дистанционной лучевой терапии в сочетании с различными цитостатическими агентами показали статистически достоверно лучшие результаты по сравнению со стандартной лучевой терапией, оставаясь при этом весьма неутешительными (табл. 5).

Тем не менее, применение химиолучевого лечения при местнораспространенном раке поджелудочной железы позволяет достигнуть хорошего качества жизни больных. Боль, анорексия, утомляемость, общая слабость, являющиеся характерными симптомами болезни, достоверно ухудшают качество жизни больного. В ряде исследований было показано, что при химиолучевом лечении местнораспространенного рака поджелудочной железы полное исчезновение боли было отмечено у 50–80% больных [37]. Использование только ДЛТ с проведением или без химиотерапии, у 35–65% больных дает анальгезирующий эффект и некоторое снижение слабости и симптомов обструкции [11, 12].

**Трехмерная конформная лучевая терапия.** Представляется весьма перспективным применение в лечении местнораспространенного рака поджелудочной железы трехмерной конформной лучевой терапии с компьютер-

ным контролем дозного поля сложного контура. Компьютерный контроль неоднородности формы опухоли и лучевого поля позволит достигнуть более точного совмещения дозного поля и опухоли с еще большей редукцией дозы в нормальных окружающих органах и тканях. Применение этой техники при раке поджелудочной железы находится в стадии разработки. Представляется, что использование конформного облучения позволит улучшить результаты существующего лечения.

### Рак внепеченочных желчных протоков

Рак внепеченочных желчных протоков, несмотря на тесное соседство с раком поджелудочной железы, в силу своих анатомических и морфологических особенностей ставит перед клиницистами ряд проблем, отличных от таковых при новообразованиях головки поджелудочной железы. Медленный, преимущественно стелющийся по протокам рост опухоли, позднее метастазирование, слабо развитая сосудистая сеть опухоли, позволяют сделать ряд предположений:

1) прогноз заболевания преимущественно определяется ростом опухоли, а не метастазированием;

2) в связи с этим целесообразно выполнение радикального оперативного лечения даже при местнораспространенных формах заболевания. Совершенствование современной хирургической техники, анестезиологического и реанимационного пособий позволили в настоящее время разработать и внедрить в клиническую практику расширенные операции при раке проксимальных желчных протоков, в объеме резекции гепатикохоледоха с право- или левосторонней гемигепатэктомией и обязательным удалением 1-го сегмента печени. По данным Y. Nimura и соавт., радикальная резекция оказалась возможной у 108 (61%) из 142 больных, и 100 из них подверглись различным типам гепатэктомии с удалением хвостатой доли при 30-дневной госпитальной летальности от 6% до 9% [27];

3) при невозможности выполнения радикального оперативного лечения, в связи с особенностями роста опухоли, воздействие лучевой терапии должно быть направлено на пораженные протоки с минимальным повреждением окружающей ткани печени, поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки;

4) слабо развитая сосудистая сеть опухоли делает нецелесообразным проведение системной химиотерапии.

Операция при раке внепеченочных желчных протоков является единственным радикальным методом лечения данной патологии. Тем не менее, при анализе отдаленных результатов лечения больных раком внепеченоч-

Таблица 5  
Лучевая терапия при местнораспространенном раке поджелудочной железы

Методика	Авторы	Средняя продолжительность жизни, мес	2-летняя выживаемость
ДЛТ	Mayo Clinic, 1988	6,3	6
ДЛТ + 5-фторурацил	Mayo Clinic, 1988	12,6	16,5
ДЛТ + ИОЛТЭ + 5-фторурацил	Mayo Clinic, 1988	14,9	27
ДЛТ + паклитаксел	Broun University, 1999	16,1	28,5

ных желчных протоков, рецидив опухоли развивается почти у 50% больных, а 3-, 5-летняя выживаемость составляет 31% и 16% соответственно [26, 27, 28]. При тщательном морфологическом изучении удаляемых препаратов выявлено, что даже при операбельных формах холангиокарциномы в 18–32% случаев выявляются опухолевые клетки по линии резекции желчных протоков, а при местнораспространенном процессе линия резекции проходит по опухолевой ткани в 95–98% случаев [38].

В связи с этим является логически обоснованным применение различных методик лучевой терапии как в самостоятельном варианте при нерезектабельных формах рака внепеченочных желчных протоков, так и в комбинации с расширенными операциями.

Перспективным методом радиотерапии рака внепеченочных желчных протоков является внутрисветовая лучевая терапия, разработанная и внедренная в клиническую практику в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Данная методика позволила осуществить рациональное топометрическое планирование лучевой терапии, предупреждающее повреждение соседних критических органов, достичь более гомогенного распределения дозы в очаге поражения, создать оптимальную поглощенную дозу в опухоли [4]. Метод включает в себя ряд последовательно выполняемых лечебно-диагностических мероприятий:

1) чрескожное чреспеченочное рентгеноэндобилиарное дренирование как способ срочной декомпрессии желчных протоков и ликвидации механической желтухи, а также создание адекватного доступа к опухоли;

2) внутрисветовая послеоперационная лучевая терапия;

3) реконструкция желчных протоков.

Чрескожное чреспеченочное рентгеноэндобилиарное дренирование (ЧЧРЭБД) фактически представляет собой наружное дренирование желчных протоков, простой и эффективный способ их декомпрессии и обеспечивает в дальнейшем успех уточняющей диагностики и последующего лечения.

Основным преимуществом ЧЧРЭБД перед паллиативными операциями наложения билио-дигестивных ана-

стомозов является их минимальная травматичность, что очень важно на высоте холемии. Этим объясняется отсутствие абсолютных противопоказаний к ЧЧРЭБД. Относительными противопоказаниями являются непереносимость рентгеноконтрастных веществ, диффузный ангиоматоз печени. Более того, ЧЧРЭБД рассматривается как urgentный метод декомпрессии желчных протоков.

Чрескожную чреспеченочную холангиостомию (ЧЧХС) производили под контролем рентгенотелевидения по стандартной методике, принятой в клинике РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. Катетер 8F устанавливали в зону престенотического расширения желчных протоков, формируя тем самым систему наружного билиарного дренирования (рис. 2). Выполняемая антеградная холангиография позволяла решить следующие задачи (рис. 3):

- уточнить истинную локализацию опухолевой стриктуры,
- оценить степень сужения протока,
- в ряде случаев определить распространенность опухоли по протоку.

При опухолях, расположенных в левом долевого протоке печени, выполняли дренирование левого долевого протока печени.

**Внутрисветовую лучевую терапию** проводили больным местнораспространенным раком проксимальных желчных протоков, спустя 2–3 нед после выполнения ЧЧХС.

Предлучевая подготовка включала в себя топометрическое исследование, дозиметрическое и радиобиологическое планирование. Топометрическое исследование являлось обязательной частью предлучевой подготовки для всех видов контактного облучения и позволяло определить локализацию центра и границ облучаемого объема, расстояние до критических органов.

Дозиметрическое планирование внутрисветового облучения проводили индивидуально для каждого больного с учетом всех особенностей имплантанта.

Для проведения внутрисветовой лучевой терапии использовали 18-канальный аппарат высокой мощности дозы «microSelectron-HDR». Дистанционное управле-

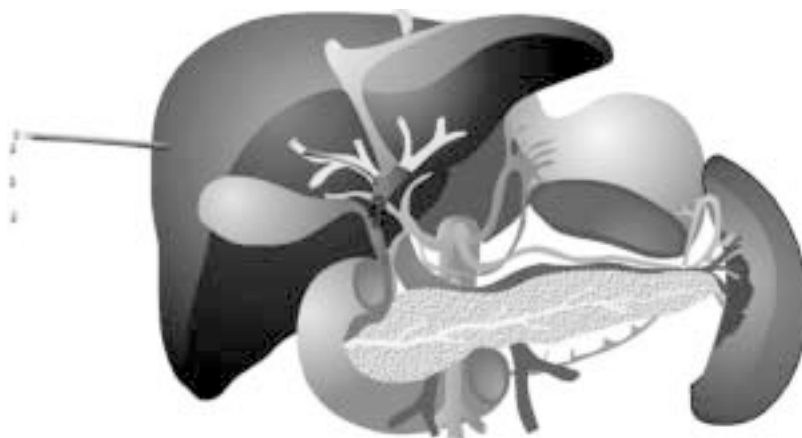


Рис. 2. Наружное чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков.



Рис. 3. Холангиограмма – проксимальный блок желчных протоков.

ние аппаратом осуществляли с пульта. Программирование облучения осуществляли двумя способами: ручным набором программы (катетер, активная позиция, время нахождения источника в каждой активной позиции) или загрузкой информации с программной карты, переносящей результаты планирования с планирующей системы PS/2 в управляющий процессор. Аппарат имеет один источник  $^{192}\text{Ir}$ , который можно перемещать по гибким или жестким интрастатам с шагом в 2,5 мм или 5 мм. Максимальное число активных позиций в катетере – 48. Номинальная активность источника 10 Ки.

Больным с опухолями общего желчного, общего печеночного протоков проводили внутрисветное облучение внепеченочных желчных протоков, используя объем простого (цилиндрического) контура, фракционно, ежедневно по 4 Гр за фракцию до суммарной очаговой дозы 32–40 Гр (48–60 иГр) (рис. 4,5).

Больным с опухолями конfluence желчных протоков (опухоль Клатскина) проводили внутрисветное

облучение из двух доступов – через правый и левый долевые протоки печени, используя объем сложного контура, с учетом конфигурации опухоли. Облучение проводили фракционно, ежедневно по 4 Гр за фракцию до суммарной очаговой дозы 40–44 Гр (60–66 иГр).

Спустя 1 мес после окончания лучевой терапии, всем больным проводили контрольную биопсию из протоков. Спустя 3 мес после лечения, при отсутствии данных за формирование постлучевой рубцовой стриктуры печеночных протоков, удаляли транспеченочные катетеры. При наличии формирующейся постлучевой стриктуры печеночных протоков в зону облучения устанавливали сетчатые саморасправляющиеся стенты типа «wallstent» (рис 6,7).

Анализ отдаленных результатов лечения рака проксимальных желчных протоков путем внутрисветной лучевой терапии показал статистически достоверное увеличение продолжительности жизни больных по сравнению с паллиативными желчеотводящими вмешательствами и дистанционной лучевой терапией [4, 15, 20] (табл. 6).

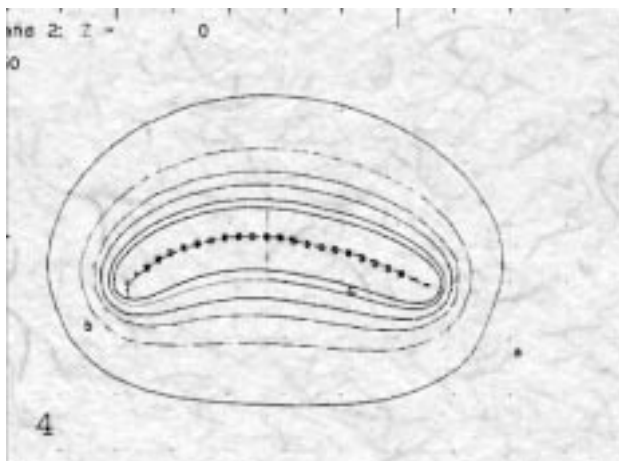


Рис. 4. Дозное поле объема простого контура.



Рис. 5. Сеанс внутрисветной лучевой терапии на аппарате «microSelectron-HDR».



Рис. 6. Рентгенограмма – два стента в желчных протоках.



Рис. 7. ЭГДС того же пациента – дистальный конец стента в просвете двенадцатиперстной кишки.

Заслуживает внимания проведение при местнораспространенном раке внепеченочных желчных протоков сочетанной лучевой терапии: ДЛТ + ВЛТ. Добавление ДЛТ позволяет создать более высокую дозу облучения в областях регионарного метастазирования рака внепеченочных желчных протоков, а также в первичном очаге при опухоли больших размеров (более 3 см в диаметре), однако, увеличивает процент лучевых повреждений соседних тканей. Отдаленные результаты сочетанного лучевого лечения больных раком внепеченочных желчных протоков, по данным различных авторов, достоверно не отличаются от результатов при только интрапросветной лучевой терапии.

Значительный процент рецидивов в печеночных протоках после выполнения радикальных и условно-радикальных операций привел к необходимости разработки комбинированного метода лечения, объединившего две ранее самостоятельно существовавшие методики – расширенных радикальных или условно-радикальных резекций гепатикохоледоха с послеоперационным интрапросветным облучением зон гепатикоеюноанастомозов по вышеописанной методике.

Предварительные результаты комбинированного лечения рака внепеченочных желчных протоков представляются вполне обнадеживающими (табл. 7).

Так, D. Gonzalez и соавт. (1999), проведя анализ 71 больного с резектабельной холангиокарциномой проксимальных желчных протоков, после резекции гепатико-

холедоха, получивших курс адьювантной сочетанной лучевой терапии (ВЛТ+ДЛТ), сообщают о достоверно лучшей 2-летней выживаемости в анализируемой группе (24 мес) по сравнению с только оперативным лечением (10,5 мес). Представляется, что применение адьювантной интрапросветной лучевой терапии позволит снизить число послеоперационных рецидивов в области печеночных протоков.

### Заключение

Злокачественные новообразования билиопанкреатодуоденальной зоны в силу своих анатомических и морфологических особенностей остаются серьезной проблемой в медицинской практике и обуславливают крайне неблагоприятный прогноз для больного. Несмотря на значительные достижения в усовершенствовании методик лучевого лечения, вклад их в улучшение отдаленных результатов остается неудовлетворительным. Тем не менее, применение вышеописанных методик позволяет значительно улучшить качество жизни, что является определяющим у данного контингента больных. Разработка новых методик комбинации ДЛТ с различными цитотоксическими агентами, применение трехмерного конформного облучения при раке головки поджелудочной железы, результаты расширенных операций в комбинации с интрапросветной лучевой терапией при раке внепеченочных желчных протоков вселяют определенный оптимизм в перспективах решения обозначенной проблемы.

Таблица 6

Лучевая терапия местнораспространенного рака внепеченочных желчных протоков

Методика	Авторы	Доза, Гр	Число больных	Средняя продолжительность жизни, мес	Выживаемость, %
ВЛТ	Bruha R., 2001	30	17	15	37
	Gonzales D., 1999 [15]	60	38	16,4	15
	Leuhg J.T., 1997	52	15	16,7	32
	Макаров Е.С., 2003 [4]	60	43	16,5	26,3
ДЛТ	Alden, 1994	50	38	10,5	8,4
ВЛТ+ДЛТ	Kamada T, 1996 [20]	67,8	145	14,4	18
	Foo, 1997	65	24	14,8	18,8
	Lu J.J., 2001	66	18	14,2	27,8

Таблица 7

Комбинированное лечение рака внепеченочных желчных протоков

Вид лечения	Авторы	Число больных	2-летняя выживаемость, %	Средняя продолжительность жизни, мес
Операция + ВЛТ + ДЛТ	Gerhards M., 2003 [14]	41	–	24
	Blanshet M., 2000 [7]	12	57	–
	Heron D.E., 2003	23	52	24
	Gonzalez D., 1999 [15]	71	58	24
Операция	Shimonoy, 2001	75	38	20,5
	Zhou, 1997	38	42	22,4

### Литература

1. Блохин Н.Н., Итин А.Б., Клименков А.А. Рак поджелудочной железы и внепеченочных желчных путей. – М.: Медицина, 1982.
2. Краевский Н.А., Смольяниников А.В., Саркисов Д.С. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство в 2 томах. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2. – 688 с.
3. Латкин К.В., Пауткин Ю.Ф. Билиопанкреатодуоденальный рак. Учебное пособие. – М.: Изд-во Университета Дружбы Народов. – М., 1991.



4. Макаров Е.С. Внутривнутрипротоковая лучевая терапия при местнораспространенном раке внепеченочных желчных протоков: Автореф. дис... мед. наук. – М., 1998.
5. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1993. – 544 с.
6. Blackstock W.A., Bernard S.A., Richards F. et al. Phase I trial of twice-weekly gemcitabine and concurrent radiation in patients with advanced pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – Vol. 17. – P. 2208-2212.
7. Blanchet M.C., Ducerf C., Benoit L. et al. Proximal bile duct cholangiocarcinomas // *Ann. Chir.* – 2000. – Vol. 125 (9). – P. 825-831.
8. Bismuth H., M.D., Malt A., Ronald M.D. Current Concepts in cancer. Carcinoma of the Biliary tract // *New Engl. J. Med.* – 1979. – Vol. 301. – P. 704-706.
9. Burris H.A., Moore M.J., Anderson J. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 2403-2413.
10. Cameron J.L., Pitt H.A., Zimmer M.J., Kaufman S.L. Management of proximal cholangiocarcinomas by surgical resection and radiotherapy // *Amer. J. Surg.* – 1990. – Vol. 159. – P. 91-98.
11. Dobelbower R.R., Borgelt B.B., Strubler K.A. et al. Precision radiotherapy for cancer of the pancreas: technique and results // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1980. – Vol. 6. – P. 1127-1133.
12. Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy combined with adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma // *Cancer.* – 1985. – Vol. 56. – P. 2563-2568.
13. Geer R.J., Brennan M.F. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma // *Amer. J. Surg.* – 1993. – Vol. 165. – P. 68-73.
14. Gerbards M.F., van Gulik T.M., Gonzalez Gonzalez D. et al. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma // *World. J. Surg.* – 2003. – Vol. 27(2). – P. 173-179.
15. Gonzalez Gonzalez D., Gouma D.J., Rauws E.A. et al. Role of radiotherapy, in particular intraluminal brachytherapy, in the treatment of proximal bile duct carcinoma // *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol. 10 (Suppl. 4). – P. 215-220.
16. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S. et al. Cancer statistics, 2000 // *CA Cancer. J. Clin.* – 2000. – Vol. 50. – P. 7-33.
17. Groen P.C., M.D., Gores G.J., M.D. et al. Biliary Tract Cancers // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 28; 1999. – №18. – Vol. 341. – P. 1368-1378.
18. Hejna M., Pruckmayer M., Raderer M. The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: a review of the literature // *Europ. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 34 (7). – P. 977-986.
19. Iwasaki Y., Okamura T., Ozaki A. et al. Surgical treatment for carcinoma at the confluence of the major hepatic ducts // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1986. – Vol. 162. – P. 457-464.
20. Kamada T., Saitou H., Takamura A. et al. The role of radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer: an analysis of 145 consecutive patients treated with intraluminal and/or external beam radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1996. – Vol. 34(4). – P. 963-964.
21. Kameron J. Pancreatic cancer // *Amer. Cancer. Soc. – Atlas of Clinical Oncology, 2001.* – P. 1-3.
22. Matsuno S., Kobari M., Sunamura M. et al. Japan classification of pancreatic cancer // *Cancer of the pancreas / Beger H.G., Buchler M.W., Schoenberg M.H., eds. – Ulm (Germany): Universitätsverlag, 1996.* – 119 p.
23. Moertel C.G., Childs D.S., Reitmeier R.J. et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer // *Lancet.* – 1969. – Vol. 2. – P. 865-867.
24. Moertel C.G., Frytak S., Hahn R.G. et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-fluorouracil) and high dose radiation + 5-fluorouracil // *Cancer.* – 1981. – Vol. 48. – P. 1705-1710.
25. Mohiuddin M., Regine W.F., Stevens J. et al. Combined intraoperative radiation and perioperative chemotherapy for unresectable cancers of the pancreas // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13. – P. 2764-2768.
26. Nagino M., Nimura Y., Kamiya I. et al. A cholangiocellular carcinoma radically resected by hepatic bisegmentectomy with en bloc resection caudate lobe extrahepatic bile duct // *Hep. Bil. Paner. Surg.* – 1995. – Vol. 2. – P. 72-76.
27. Nimura Y., Nagino M., Kamiya I. et al. Aggressive surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma // *Hep. Bil. Paner. Surg.* – 1998. – Vol. 5. – P. 52-61.
28. Pichimayr R., Weimann A., Klempnauer J. et al. Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience // *Ann. Surg.* – 1996. – Vol. 224. – P. 628-638.
29. Roldan G.E., Gunderson L.L., Nagorney D.M. et al. External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer // *Cancer.* – 1988. – Vol. 61. – P. 1110-1116.
30. Safran H., Akerman P., Cioffi W. et al. Paclitaxel and concurrent radiation therapy for locally advanced adenocarcinomas of the pancreas, stomach and gastroesophageal junction // *Semin. Radiat. Oncol.* – 1999. – Vol. 9 (Suppl. 1). – P. 53-57.
31. Sako T., Saiton J., Koyama K., Watanabe K. Preoperative determination of operability in carcinomas of the pancreas and periampullary region // *Ann. Surg.* – 1968. – Vol. 168. – P. 876-886.
32. Shinchi H., Takao S., Nishida H., Aikou T. Length and quality of survival following external beam radiotherapy combined with expandable metallic stent for unresectable hilar cholangiocarcinoma // *J. Surg. Oncol.* – 2000. – Vol. 75 (2). – P. 89-94.

33. Shipley W.U., Nardi G.L., Coben A.M. et al. Iodine-125 implant and external beam irradiation in patients with localized pancreatic carcinoma: a comparative study to surgical resection // *Cancer*. – 1980. – Vol. 45. – P. 709–714.
34. Shipley W.U., Wood W.C., Tepper J.E. et al. Intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic carcinoma // *Ann. Surg.* – 1984. – Vol. 200. – P. 289–296.
35. Talamonti M.S., Catalano P.J., Vaughn D.J. et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase I trial of protracted venous infusion fluorouracil plus weekly gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with locally advanced pancreas cancer: a regimen with unexpected early toxicity // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 3384–3389.
36. Tepper J.E., Shipley W.U., Warshaw A.L. et al. The role of misonidazole combined with intraoperative radiation therapy in the treatment of pancreatic carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 1987. – Vol. 5. – P. 579–584.
37. Termublen P.M., Evans D.B., Willett C.G. IORT in pancreatic cancer / Gunderson L.L., Willett C.G., Harrison L.B., Calvo F.A. eds. / *Intraoperative irradiation-techniques and results*. – Totowa, N.J.: Humana Press, 1999. – P. 201–222.
38. Tsao J.I., Nimura Y., Kamiya J. et al. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 232 (2). – P. 166–174.
39. Whittington R., Solin L., Mohiuddin M. et al. Multimodality therapy of unresectable pancreatic adenocarcinoma // *Cancer*. – 1984. – Vol. 54. – P. 1991–1998.

Поступила в редакцию 20.05.2004 г.