

12. Folkesson J.J., Nilsson J.J., Glimelius B.B. et al. // *Colorectal Dis.* – 2004. – Vol. 6. – P. 275–279.
13. Dahlberg M., Glimelius B., Pahlman L. // *Br. J. Surg.* – 1999. – Vol. 86. – P. 379–384.
14. Quirke P., Durdey P., Dixon M.F. et al. // *Lancet.* – 1986. – P. 996–999.
15. Heald R.J., Lockhart-Mummary H.E. // *Br. J. Surg.* – 1972. – Vol. 59. – P. 16–19.
16. Martling A.L., Holm T., Rutqvist L.E. et al. // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 93–96.
17. Marijnen C., Nagtegaal I., Kapiteijn E. et al. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 5. – P. 1311–1320.
18. Sebag-Montefiore D., Steele R., Quirke P. et al. // *J. of Clin. Oncol., Ann. Soc. Clin. Oncol.* – 2006. – Part 1. – Vol. 24. – 18S abstract. – 3511 p.
19. Quirke P., Sebag-Montefiore D., Steele R. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. 24: A3512.
20. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1731–1740.
21. Bujko K., Nowaki M., Nasierowska-Guttmejer A. et al. // *Radiother. Oncol.* – 2004. – Vol. 72. – P. 15–24.
22. *Colorectal Cancer Collaborative Group Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials* // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 1291–1304.
23. Frykholm G., Glimelius B., Pahlman L. // *Dis. Colon. Rectum.* – 1993. – P. 564–572.
24. Marijnen C., Kapiteijn E., Van de Velde C. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 817–825.
25. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 246. – P. 693–701.
26. Peeters K., Van de Velde C., Leer J. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 6199–6206.
27. *Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial.* // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 980–987.
28. Барсуків Ю.А. // *Онкол. колопроктол.* – 2011. – № 1. – С. 5–10.

Г.В. Бондар, Н.Г. Семикоз, Р.В. Іщенко,
М.Л. Тараненко

Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

Поєднана променева і внутріартеріальна терапія хворих на колоректальний рак з механічною жовтяницею

Combination radiation and intra-arterial therapy of patients with colorectal cancer with mechanical jaundice

Summary. The article features a variant of combination treatment for colorectal cancer with metastases to the liver against a background of mechanical jaundice using intra-arterial PCT followed by a course irradiation of the liver region by the original techniques. The efficacy of the suggested technique vs. the early existing ones was proven.

Key words: colorectal cancer, metastases to the liver, mechanical jaundice, radiation therapy, intra-arterial chemotherapy.

Резюме. В статтю рассмотрен вариант комбинированного лечения больных с колоректальным раком и метастазами в печень на фоне механической желтухи с применением внутріартеріальної поліхіміотерапії с последующим курсом лучевой терапії на область печени по методикам, разработанным в Донецком областном противоопухолевом центре. Доказана эффективность предложенного метода в сравнении с применяемыми ранее.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, механическая желтуха, лучевая терапия, внутріартеріальна хіміотерапія.

Ключові слова: колоректальний рак, метастази в печінку, механічна жовтяниця, променева терапія, внутріартеріальна хіміотерапія.

Механічна жовтяниця (МЖ) у розглянутій категорії пацієнтів була злоякісного генезу, стійка, значно виражена і мала пухлинну етіологію: первинний рак печінки, метастази в печінку. Первинний рак печінки є відносно рідкісним захворюванням, розвивається на фоні попередніх хронічних захворювань цього органа — цирозу, гематохроматозу, паразитарних уражень (амебіази, опісторхозу та ін.). Понад 90% серед усіх злоякісних новоутворів печінки складають вторинні, або метастатичні, злоякісні пухлини. Звичайно метастазування відбувається печінковою артерією, ворітною веною і протягом. Метастази раку підшлункової залози в печінку зустрічаються в 50% випадків, колоректального раку (КРР) — від 20 до 50%, раку шлунка — в 35%, раку грудної залози — в 30%, раку стравоходу — в 25% випадків.

Серед хірургічних захворювань печінки і позапечінкових жовчних шляхів найбільш тяжкими можуть бути визнані ті, які супроводжуються стійкою непрохідністю магістральних жовчних проток з подальшим розвитком механічної жовтяниці. Величезний досвід, накопичений зарубіжними і вітчизняними хірургами, свідчить, що синдром МЖ виникає у 15–40% хворих із жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ) і в усіх хворих із пухлинним ураженням жовчних шляхів [1]. Декомпресія біліарної системи є найважливішою метою і необхідним компонентом лікувальних заходів у цих пацієнтів.

В Україні щороку реєструють понад 15 тис. хворих на колоректальний рак. Активно виявленими є лише 6%, а за останні 12 років спостерігається зниження рівня і цього невисокого показника. Як наслідок, більше 50% хворих на КРР в Україні помирають упродовж першого року після встановлення діагнозу. Незважаючи на всі сучасні можливості лікування хворих на КРР у багатьох з них розвиваються рецидиви і метастази. Найчастіше КРР метастазує в печінку (38–60%), лімфовузли (30–40%), легені (37–39%). Рідше віддалені метастази виявляються в яєчниках, надниркових залозах, кістках скелета і головному мозку.

Аналіз даних офіційної статистики онкологічної захворюваності населення земної кулі свідчить про те, що третім за поширеністю видом раку як у чоловіків, так і у жінок є КРР, на нього хворіють понад 3,5 млн осіб; щорічно реєструють близько 800 тис. нових випадків, близько 440 тис. хворих помирають від цього захворювання. У 20% пацієнтів до моменту встановлення діагнозу вже є метастази, які в 50% розвиваються протягом хвороби і стають причиною смерті [2].

Сучасна діагностика метастазів КРР у печінку не становить труднощів: як скринінговий метод використовується УЗД, а для уточненої діагностики — комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія. Точність виявлення метастазів у печінку при КТ досягає 90%.

Необхідно зазначити, що за наявності ракового процесу в печінці часто відбувається залучення в нього її воріт і лімфатичних вузлів печінково-дванадцятипалої зв'язки, що призводить до стиснення жовчних проток і розвитку механічної жовтяниці, яка, в свою чергу, спричиняє холестази, приєднання інфекції, розвиток холангіту, печінкової недостатності. Радикальна операція з видалення первинного осередку і метастазів неможлива. Необхідно проводити хірургічні заходи з купірування механічної жовтяниці —

декомпресію жовчовивідних шляхів, усунення обтурації, ліквідацію жовтяниці і профілактику виникнення або прогресування печінкової недостатності. Нині арсенал жовчовідвідних методів при механічній жовтяниці досить великий і охоплює:

ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ) з ендоскопічною папілосфінктеротомією (ЕПСТ);
черезшкірну черезпечінкову холангіографію (ЧЧХГ) з черезшкірною черезпечінковою холангіостомією (ЧЧХС);
холецистостомію під контролем УЗД, КТ або лапароскопа;

назобілярне дренивання;

різні варіанти ендопротезування жовчних проток;

різні інтраопераційні методи декомпресії жовчних проток.

Для купірування механічної жовтяниці пацієнтам досліджуваної групи виконувалися такі заходи: на першому етапі — черезшкірне черезпечінкове дренивання жовчних проток під контролем УЗД, інфузійна, дезінтоксикаційна терапія, другим етапом — лапаротомія, лімфодисекція воріт печінки, катетеризація печінкової артерії з подальшою регіонарною внутріартеріальною поліхіміотерапією (ПХТ) на фоні внутріартеріального використання антибіотиків, кортикостероїдів, протизапальних препаратів, в окремих випадках — розчину перекису водню (0,12–0,14%).

Для лікування нерезектабельних метастазів колоректального раку в печінку запропоновано і використовується безліч схем паліативної хіміотерапії, метою якої є продовження життя хворих і поліпшення його якості. Відомий метод регіонарної хіміотерапії печінки [3], при якому безпосередньо катетеризують власну печінкову артерію з подальшим введенням в неї хіміопрепаратів. Недоліком названого способу є його висока травматичність і велика небезпека розвитку кровотечі, оскільки судинна кука після витягання катетера залишається у вільній черевній порожнині. Спроби емболізації артерії перед витяганням катетера не завжди дозволяють досягти очікуваного результату внаслідок реканалізації судини.

Досить великого поширення набув спосіб регіонарної ПХТ метастатичного ураження печінки, спрямований на утворення тимчасових високих доз цитостатиків у органі, які включають введення катетера у власну печінкову артерію через шлунково-сальникову артерію, шляхом виділення останньої, перев'язки проксимального кінця і введення катетера через дистальний кінець з подальшим проведенням у власну печінкову артерію, введення через катетер окремих цитостатиків і їх сполук фракціями або краплинними тривалими курсами. Після катетеризації катетер виводиться через контрапертурний прокол на шкірі. Недоліки даного способу лікування метастазів у печінку полягають в тому, що при витяганні катетера після закінчення лікування або в разі тромбозу останнього немає візуальних і пальпаторних методів визначення наявності кровотечі з катетеризованої судини, проте оскільки основні стовбури цих артерій належать до судин 3-го і 4-го рівнів, а стовбури артерій можуть бути розташовані в конгломераті метастатично уражених лімфатичних вузлів, то кровотеча, що виникає, може бути смертельно небезпечною. Фіксація немобілізованої правої шлунково-сальникової артерії до передньої черевної стінки призводить до зміни положення антрального відділу шлунка і порушення евакуації їжі. До того ж, після витягання катетера при даному способі нерідко утворюються гематоми, при вторинному інфікуванні яких виникає багато ускладнень, результати лікування яких залишаються незадовільними [4, 5].

Необхідність розробки нової методики пов'язана з наявністю великої кількості негативних сторін у раніше запро-

понованих способів катетеризації власної печінкової артерії.

Метою роботи було проаналізувати результати комбінованого лікування, що включає внутріартеріальну ПХТ з подальшим курсом променевої терапії (ПТ) на ділянку печінки за розробленою нами методикою у хворих на КРР з метастазами в печінку і механічною жовтяницею.

У Донецькому обласному протипухлинному центрі (ДОПЦ) розроблений і впроваджений в клінічну практику метод проведення ПТ і способі катетеризації печінкової артерії, який дозволяє знизити до мінімуму кількість ускладнень, пов'язаних з катетеризацією власної печінкової артерії і внутріартеріальною хемотерапією. Дана методика використана для паліативного лікування 19 хворих, з яких 8 мали рак ободової кишки, 9 — сигмоподібної, 2 — прямої кишки; у всіх були метастази в печінку, зокрема в її ворота.

Усіх хворих, включених у дослідження, турбували жовтяничність шкірних покривів і склер, свербіж шкіри, постійні тупі болі в правому підребер'ї та епігастрії, які іррадіювали у спину, порушення фізіологічних відправлень у вигляді знебарвлених випорожнень, потемніння сечі. У частини хворих підвищилася температура до фебрильних цифр, що могло свідчити про приєднання холангіту. При пальпації і перкусії печінки виявлено її збільшення у всіх випадках.

Середня величина показника білірубіну у досліджуваної групи пацієнтів склала 235,4 + 27,6 мкмоль/л, прямої фракції — 170,2 + 23,7 мкмоль/л, непрямої — 65,2 + 31,8 мкмоль/л. У частини хворих виявлено підвищену активність амінотрансфераз, лужної фосфатази.

До схеми комплексного лікування досліджуваної групи пацієнтів була включена ПТ, яку проводили через три тижні після закінчення в/а ПХТ. Опромінювання метастатичних вузлів у печінці проводили на гамма-терапевтичних установках «Тератрон» за розробленою нами методикою: в режимі суперфракціонування дози опромінення з радіосенсибілізацією: 2 рази на день з РОД 1 Гр, через 4 години. Сеанс ПТ проводили за такою схемою: вранці з переднього поля опромінювали ділянку печінки в дозі 0,1 Гр, потім робили 3-хвилинну перерву і з того ж переднього поля опромінювали печінку в дозі 0,4 Гр і із заднього поля — 0,5 Гр. Через 4 години опромінювали печінку із заднього поля в дозі 0,1 Гр, потім робили 3-хвилинну перерву, потім 0,4 Гр на ділянку печінки із заднього поля і 0,5 Гр на ділянку печінки з переднього поля.

Поля опромінення обирали після топографічної підготовки хворого на підставі даних — рентгенологічних, ультразвукових і СКТ-досліджень. Проводили ПТ на фоні гепатопротекторної, радіосенсибілізуючої терапії.

З огляду на різну вираженість пухлинного процесу у досліджуваних пацієнтів, вони отримали різну кількість курсів регіонарної хіміотерапії (таблиця 1).

Таблиця 1

Кількість курсів внутріартеріальної поліхіміотерапії

Кількість	
курсів в/а ПХТ	пролікованих пацієнтів
1	1
2	3
3	6
4	7
> 4	2

Для відновлення прохідності жовчних шляхів у хворих із метастатичним ураженням печінки або первинним

ї раком у ДОПЦ розроблена нова методика катетеризації власної печінкової артерії для проведення регіонарної хіміотерапії. Проведення останньої дозволяє створити більш високу концентрацію протипухлинних лікарських препаратів у печінці, ніж системна хіміотерапія. Велика концентрація протипухлинних лікарських препаратів у печінці при проведенні регіонарної хіміотерапії порівняно з системною підвищує ушкоджувальний ефект хіміопрепаратів на пухлинні клітини при зниженні їх впливу на організм в цілому.

Проводиться верхньосередина лапаротомія з ревізії органів черевної порожнини. При виявленні метастазів у печінці виділяють праву шлунково-сальникову артерію за Ескер із співавт. (1962), перетинають останню і проводять мобілізацію судини в дистальному напрямі шляхом лігування пристінкових судин до рівня відходження другої пристінкової судини. Розтинають стінку мобілізованої артерії, в просвіт вводять катетер. Проводять його з правої шлунково-сальникової артерії через шлунково-дванадцятипалу артерію у власну печінкову артерію. Наявність у ній катетера контролюють пальпаторно. Зазвичай довжина введеного катетера складає 12–14 см. Катетер фіксують у правій шлунково-сальниковій артерії за допомогою лігатури. У круглий зв'язці печінки за допомогою металевого бужа з оливою на кінці формують тунель у поздовжньому напрямі. На передню черевну стінку крізь сформований тунель в контрапертурний прокол виводять кінець мобілізованої правої шлунково-сальникової артерії із введеним у неї катетером. Виведення останнього на передню черевну стінку через круглу зв'язку печінки забезпечує можливість видалення катетера в подальшому (після завершення хіміотерапії) без повторної операції. Катетер, виведений на передню черевну стінку, фіксують до шкіри, лапаротомну рану ушивають пошарово наглухо.

Для катетеризації використовували поліхлорвініловий катетер для епідуральної анестезії довжиною 1 м №16–17 із зовнішнім діаметром 1,0–1,2 мм.

Перевагою даного способу катетеризації, що забезпечує максимальну терапевтичну концентрацію хіміопрепарату в органі-мішені і в зоні лімфогенного метастазування у ворота печінки, є можливість проведення повторних курсів поліхіміотерапії за відсутності тромболітичних ускладнень.

У всіх випадках катетеризації судин інтраопераційно виконували хроматоскопічний контроль правильності установки катетера, для чого у встановлений і фіксований катетер поволі вводили 1%-й розчин метиленової сині, при цьому як розчинник застосовували розчин глюкози 5%. Як правило, через 10–15 сек настає забарвлення зони, яка кровопостається катетеризованою судиною. При необхідності установку катетера коректували. Введення метиленової сині є додатковим лікувальним заходом, оскільки ця контрастна речовина справляє бактерицидний і бактериостатичний ефект, а той факт, що вміст жовчних проток в 17,2% хворих має сапрофітну флору, дозволив включити в лікувальну стратегію разом з внутріартеріальним введенням хіміопрепаратів, введення антибіотиків широкого спектра дії — цефалоспоринів, фторхінолонів [1, 3, 6].

Курс внутріартеріальної хіміотерапії починали з третього-п'ятого дня після операції, із відновленням перистальтики кишечника.

Внутріартеріальну хіміотерапію проводили за модифікованою схемою, розробленою в ДОПЦ. Найчастіше як препарат першої лінії використовували 5-фторурацил. Ком-

плексне лікування хворих досліджуваної групи припускало проведення до чотирьох послідовних курсів внутріартеріальної ПХТ. За даними ДОПЦ, найоптимальнішим є введення хіміопрепаратів за принципом: «один день — один препарат». При цьому щодня в режимі безперервної тривалої інфузії з використанням дозаторів лікарських речовин ДШ-07 або ІЖ2/50 вводили добову дозу препарату зі збереженням курсової дози.

Комбіноване лікування, що включає внутріартеріальну ПХТ в басейні власної печінкової артерії з проведенням внутріартеріальної хіміотерапії за новою методикою (3 курси) і подальшим курсом ПТ (через 3 тижні) на ділянку печінки також за розробленою нами методикою було проведено у 19 хворих з метастазами колоректального раку в печінку. Після проведення комбінованого лікування явища обтурації жовчних проток зникли, рівні біохімічних показників (білірубін, лужна фосфатаза, амінотрансфераза) нормалізувалися. Рецидивів не виявлено в жодного пацієнта. Ускладнень в післяопераційному періоді не було.

Середня тривалість життя пролікованих за даною методикою пацієнтів $11,3 \pm 1,3$ міс. (таблиця 2).

Таблиця 2

Вживаність досліджених пацієнтів

Кількість	
років	пацієнтів
1	7
2	3
3	1

Середній період відновлення жовчодинаміки склав 2,3 міс. (від 1 до 4 міс.).

Таким чином, можна вважати запропонований нами метод комбінованого лікування хворих на КРР з метастазами в печінку на фоні механічної жовтяниці ефективним, зважаючи на позитивний результат і відсутність ускладнень після його проведення.

Література

1. Тюляндин С.А., Моисеєнко В.М. *Практическая онкология: избранные лекции.* – Санкт-Петербург: Центр ТОММ, 2004. – 784 с.
2. Gennari L., Doci R., Bozzetti F., Binami P. *Proposal for staging liver metastases.* In: Hellman K., Eccles S.A., eds. *Treatment of Metastases; Problems and Prospects.* – London: Taylor and Francis, 1985. – P. 37–40.
3. Малиновский Н.Н., Северцев А.Н., Брехов Е.И. и др. // *Кремлев. медиц. Клин. вестн.* – 2000. – № 2. – С. 7–12.
4. Ганцев Ш.Х. *Онкология: Учебник.* – М.: Мед. информ. агент., 2004. – 516 с.
5. Гаспарян С.А., Островерхов Т.Е., Трапезников Н.Н. *Регионарная длительная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей.* – М.: Медицина, 1979. – С. 124–126.
6. Комаров Ф.И., Хазанов А.И., Калинин А.В. и др. *Болезни органов пищеварения и системы крови / Под ред. Ф.И. Комарова.* – М.: Медицина, 1996. – 528 с.