

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Первый опыт лечения рака поджелудочной железы методом масляной артериальной химиоэмболизации

Д. А. Гранов,
А. В. Павловский,
П. Г. Таразов

Центральный
научно-исследовательский
рентгенорадиологический
институт (дир. – акад. РАМН
А.М.Гранов) Минздрава РФ,
Санкт-Петербург

В клинике ЦНИРРИ Минздрава РФ разработан способ внутриартериальной масляной химиоэмболизации опухоли поджелудочной железы. На доклиническом этапе масляная артериальная эмболизация поджелудочной железы выполнена у 12 беспородных собак. Наблюдение за животными и гистологическое изучение тканей показали отсутствие клинических и морфологических признаков острого панкреатита в постэмболизационном периоде.

Масляная эмболизация обеспечивает пролонгированный контакт опухоли с высокой концентрацией химиопрепарата. Это позволяет добиться выраженного противоопухолевого эффекта без увеличения суммарной дозы.

За период с 1999 по 2002 г. диагностическая ангиография была выполнена у 63 больных местно-распространенным протоковым раком поджелудочной железы (T4NxM0). При этом у 32 (51%) больных процедура была завершена выполнением внутриартериальной масляной химиоэмболизации сосудов опухоли. Всего выполнено 98 процедур (от 1 до 11). Однолетняя выживаемость больных после химиоэмболизации с гемцитабином составила 50%, 2-летняя – 15%. Средняя продолжительность жизни умерших составила 12.1 + 5.7 мес.

Сделан вывод, что масляная артериальная химиоэмболизация является безопасным и перспективным методом терапии рака поджелудочной железы.

First Experience of Oily Arterial Chemoembolization for the Treatment for Pancreatic Cancer Treatment

D. A. Granov,
A. V. Pavlovsky,
P. G. Tarazov

St. Petersburg Research Institute
of Roentgenology and Radiation
Therapy, Ministry of Public
Health of the Russian Federation

Method of intra-arterial oily chemoembolization of the pancreatic tumor was offered. The essence of this method comprises a slowing-down of regional blood flow in the pancreas and tumor by injection of gemcitabine-in-oil. Slow passage of chemoembolisant along the micro-circulatory bed provides a prolonged contact between tumor and highly concentrated chemotherapeutic drug. It causes enhanced diffusion of gemcitabine into the tissue resulting in a marked antitumor effect without any increase of the systemic toxicity.

Between 1999 and 2002, diagnostic angiography was performed in 63 patients with locally advanced cancer of the pancreas (T4NxM0). Intra-arterial oily chemoembolization was made in 32 patients (51%). In total, 98 oily chemoembolization procedures were performed (1 to 11 per patient). One and two-year survival rates of patients were 50% and 15%, respectively.

It is concluded that oily chemoembolization is a safe and potentially effective method for the treatment of pancreatic cancer.

Введение

Проблемой паллиативного лечения рака поджелудочной железы является невысокая эффективность химиотерапевтического воздействия [3, 15, 16]. По современным представлениям, устойчивость аденокарциномы поджелудочной железы к химиотерапии обуславливается наличием в клетках опухоли высокой концентрации генов множественной лекарственной резистентности [17]. Кроме того, выделен еще целый ряд механизмов, с помощью которых опухоль может нейтрализовать действие химиопрепаратов. Все они наследственно детерминированы, эволюционно закреплены и являются также частью свойств клеточной нормальной эпителии, выстилающей протоковую систему пищеварительных желез и кишечника [16].

В экспериментах установлено усиление противоопухолевого эффекта при повышении концентрации и времени воздействия химиопрепаратов на культуру клеток рака поджелудочной железы [10]. Воспроизведение таких условий для опухоли в клинической практике представляет актуальную задачу [15, 16, 19].

Одним из путей повышения эффективности химиотерапии является селективное внутриартериальное введение препаратов. Высокое содержание лекарственного средства в окружающем опухоль клетки пространстве приводит к интенсивному захвату цитостатиков в ткань-мишень, не вызывая побочных эффектов, возникающих при системной терапии. Регионарная концентрация цитостатиков имеет обратное взаимоотношение с регионарным кровотоком: чем ниже кровоток, тем выше концентрация и наоборот [5].

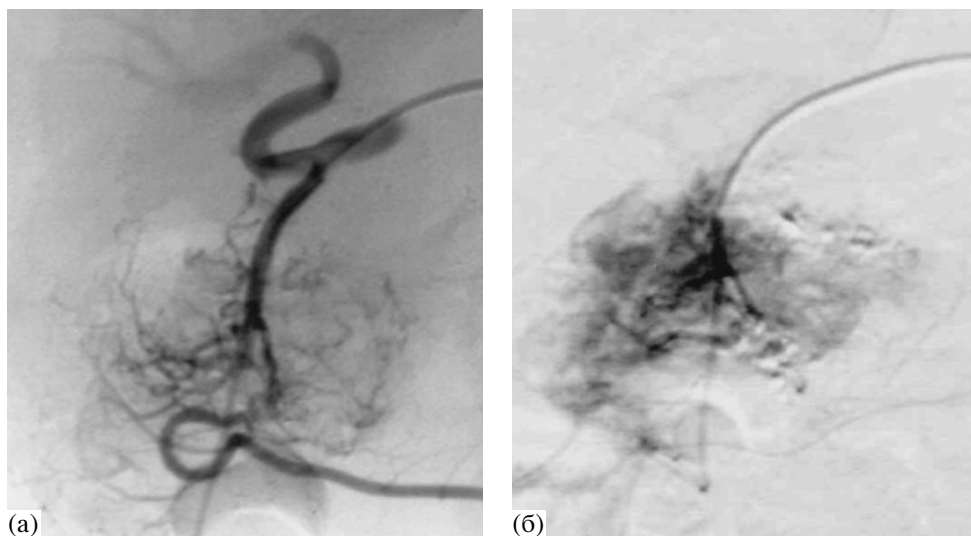


Рис. 1. Ангиограммы больного раком головки поджелудочной железы.

а – селективная катетеризация гастродуоденальной артерии с установкой спирали (стрелка) для редукции коллатерального кровотока;

б – при введении масляного химиоэмболизата определяется его накопление в опухоли.

Несмотря на теоретические преимущества селективного интраартериального введения химиопрепаратов, такой способ терапии применительно к раку поджелудочной железы не привел к существенному увеличению выживаемости, составившей 5–9,9 мес [6]. Важными причинами неудовлетворительных результатов являются относительно слабая васкуляризация сосудов опухоли по сравнению с нормальной тканью поджелудочной железы [9], неконцевой тип ее магистральных артерий, выраженные сосудистые анастомозы с соседними органами: желудком, двенадцатиперстной и тощей кишкой, селезенкой. Такие особенности кровоснабжения обуславливают лишь частичное прохождение химиопрепарата через ткань опухоли, а также его быстрое вымывание. Повышение эффективности внутриартериальной химиотерапии рака поджелудочной железы представляет собой актуальную задачу, решение которой может быть найдено на стыке технических достижений интервенционной радиологии и использования новых химиотерапевтических средств.

Материал и методы

В клинике ЦНИРРИ Минздрава РФ предложен метод внутриартериальной масляной химиоэмболизации опухоли поджелудочной железы (патент на изобретение № 215637 от 20.09.2000) [1]. На доклиническом этапе масляная артериальная эмболизация поджелудочной железы выполнена у 12 беспородных собак. Наблюдение за животными и гистологическое изучение тканей показали отсутствие клинических и морфологических признаков острого панкреатита в постэмболизационном периоде. Суть метода заключается в резком замедлении регионарного кровотока в подже-

лудочной железе и опухоли путем обратимой масляной химиоэмболизации. При этом медленное прохождение химиоэмболизата по микроциркуляторному руслу обеспечивает пролонгированный контакт опухоли с высокой концентрацией химиопрепарата и усиленную диффузию его в ткань, что позволяет добиться выраженного противоопухолевого эффекта.

Показанием к масляной химиоэмболизации считали неоперабельный местно-распространенный гистологически подтвержденный протоковый рак поджелудочной железы без отдаленных метастазов (T4NxM0). Перед ангиографией, кроме общеклинических исследований, выполняли КТ и УЗИ органов брюшной полости, рентгенографию грудной клетки, ФГДС, рентгенографию желудка. При отсутствии гистологического подтверждения диагноза выполняли чрескожную тонкоигольную тканевую биопсию новообразования под контролем УЗИ.

Все пациенты были информированы о возможности химиоэмболизации опухоли и дали письменное согласие. Противопоказанием к выполнению процедуры считали механическую желтуху, лабораторные и клинические признаки острого панкреатита, холангита, язву желудка или двенадцатиперстной кишки. Поэтому у части больных показания к ангиографии ставили после соответствующего успешного медикаментозного лечения или хирургических паллиативных вмешательств.

Внутриартериальные манипуляции выполняли в условиях рентгенооперационной в горизонтальном положении больного на столе ангиографического комплекса “Angiostar” фирмы “Siemens”. Для проведения лечебных процедур применяли чрезбедренную катетеризацию по Сельдингеру и

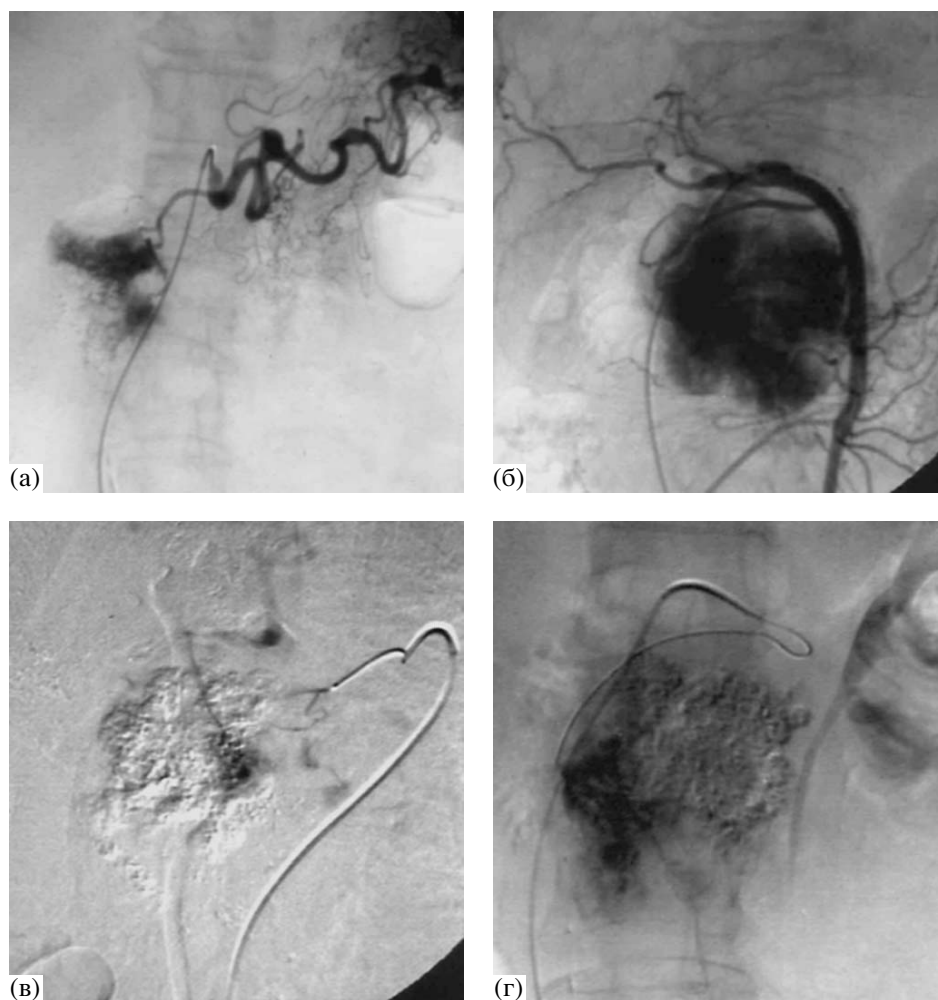


Рис. 2. Ангиограммы больной раком крючковидного отростка поджелудочной железы. Определяется кровоснабжение опухоли от ветвей селезеночной (а) и верхней брыжеечной (б) артерии. Суперселективная катетеризация дорсальной панкреатической артерии (в) и первой еюнальной артерии (г) с введением масляного химиоэмболизата через микрокатетер.

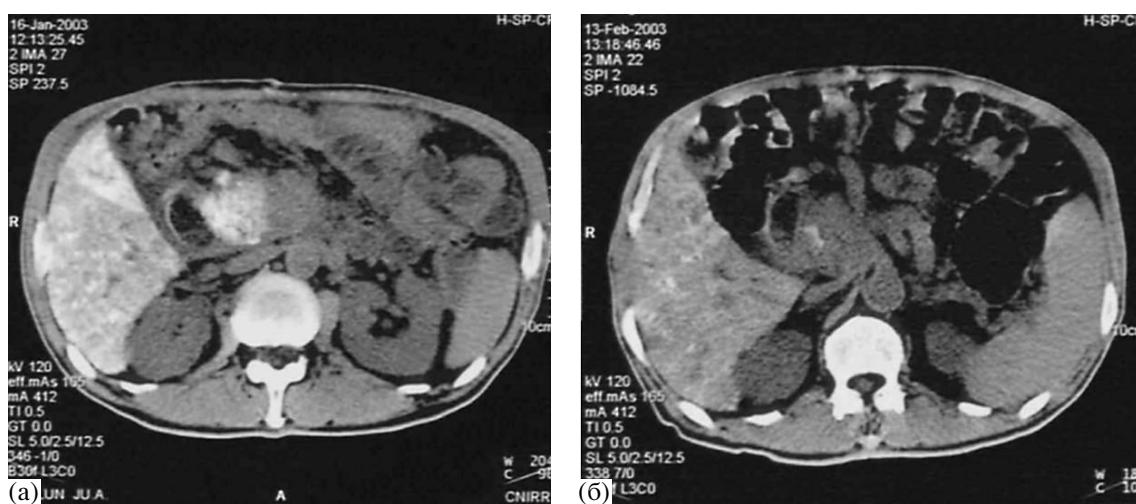


Рис. 3. Компьютерные томограммы больного раком головки поджелудочной железы в постэмболизационном периоде
 а – 7-е сутки: накопление химиоэмболизата в опухоли головки поджелудочной железы и периферических ветвях воротной вены.
 б – 28-е сутки: сохраняется контрастирование липиодолом печени и головки поджелудочной железы.

катетеры “Hook” и “Cobra” 4–5 F, для суперселективной катетеризации – коаксиальный микрокатетер 3F. На диагностическом этапе выполняли верхнюю мезентерико- и целиакографию, которые позволяли определить степень вовлечения магистральных сосудов поджелудочной железы в опухоль, выявить артерии, непосредственно снабжающие кровью новообразование, и оценить возможность их катетеризации с целью введения химиоэмболизата. Если диаметр артерии позволял, использовали их селективную катетеризацию с помощью микрокатетера (рис. 1). При наличии множественных сосудов малого диаметра, питающих опухоль от гастродуоденальной или селезеночной артерии, применяли перераспределительную технику (рис. 2). Для этого в магистральный сосуд устанавливали спираль, редуцирующую кровоток дистальнее места отхождения артерий, снабжающих кровью опухоль, после чего вводили химиоэмболизат. Повторные химиоэмболизации при такой методике несколько упрощались.

Химиоэмболизацию осуществляли путем болюсного введения эмульсии 400 мг/м² водного раствора гемцитабина в 2–10 мл сверхжидкого липиодола. Затем катетер удаляли и назначали постельный режим в течение 18 ч. Проводили инфузионную терапию в объеме 1.5 л с включением спазмолитиков, назначали октреотид 0.1 мг подкожно через 8 ч в первые сутки. Уровень панкреатической амилазы плазмы крови пациента определяли до процедуры и через 24 ч после ее проведения. Распределение химиоэмболизата в опухоли и окружающих тканях контролировали с помощью КТ на 7-е и 28-е сутки (рис. 3). Процедуру повторяли ежемесячно до появления признаков опухолевой прогрессии.

Результаты

С 1999 по 2002 г. диагностическая ангиография была выполнена у 63 больных с местно-распространенным раком поджелудочной железы (T4NxM0). При этом у 32 больных (51%) процедура была завершена выполнением внутриаортальной масляной химиоэмболизации сосудов опухоли. У остальных пациентов анатомические условия для проведения химиоэмболизации отсутствовали: в 17 (27%) наблюдениях из-за опухолевой окклюзии гастродуоденальной или селезеночной артерии, в 14 (22%) наблюдениях при диагностической ангиографии опухолевые сосуды не контрастировались (см. таблицу). В большинстве наблюдений (81%) опухоль была гиповаскулярной и только у 6 (19%) больных носила гипervasкулярный характер. При раке головки поджелудочной железы у 26 (87%) из 30 больных для выполнения химиоэмболизации опухоли использовали стандартные катетеры и перераспределительную эмболизацию гастродуоденальной артерии. Применение микрокатетера для химиоэмболизации потребовалось лишь у 6 больных: у 4 при расположении опу-

Результаты диагностической ангиографии у больных с местно-распространенным раком поджелудочной железы (T4NxM0)

Локализация опухоли	Число больных	Ангиография и химиоэмболизация	Только диагностическая ангиография	
			сосуды опухоли не контрастируются	окклюзия магистральной артерии
Головка	52	30	12	10
Тело	10	2	2	6
Хвост	1	–	–	1
Всего:	63	32	14	17
абс.				
%	100	51	22	27

холи в головке, в том числе у 1 при локализации в крючковидном отростке и у 2 при раке тела поджелудочной железы.

Всего у 32 больных выполнено 98 процедур масляной химиоэмболизации (от 1 до 11). При этом не наблюдали деструктивного панкреатита или острых эрозий слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Большинство больных перенесли процедуру удовлетворительно. Такие симптомы, как тошнота, рвота, выраженные боли, возникли только у 5 (16%) больных и наблюдались в течение первых суток после процедуры. Болевой синдром купировали ненаркотическими анальгетиками. На 2-е сутки самочувствие больных было удовлетворительным, боли не беспокоили или были незначительными. Повышение уровня α -амилазы крови, зарегистрированное у 1/3 больных, не превышало 20% исходного уровня.

Дальнейшее наблюдение показало клиническое улучшение после химиоэмболизации у 88% пациентов. Частичный ответ на лечение наблюдался у 50%, стабилизация – у 28%, прогрессирование – у 22% больных. Из 32 пациентов на настоящий момент живы 10. Умерли 22 пациента в сроки: от 1 до 6 мес – 1, от 6 до 12 мес – 15, от 12 до

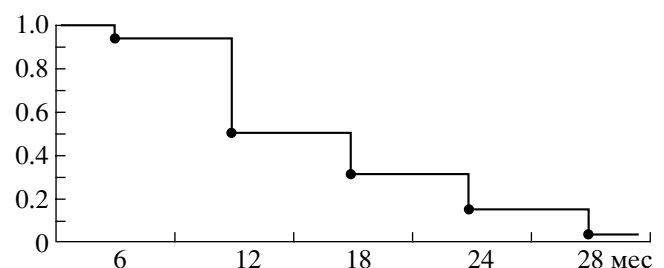


Рис. 4. Выживаемость больных раком поджелудочной железы после масляной химиоэмболизации опухоли (по Kaplan–Meyer).

18 мес – 6, средняя продолжительность жизни умерших составила 12.1 + 5.7 мес (рис. 4).

Обсуждение

Исследование показало, что масляную эмболизацию можно рассматривать как принципиально новый способ регионарной химиотерапии рака поджелудочной железы. Эффект метода основан на депонировании химиопрепарата в сосудах за счет обратимого стаза кровотока в опухоли, вызванного масляной эмболизацией микрососудов. В предшествующих исследованиях создание высокой пролонгированной концентрации препарата в зоне опухоли достигалось с помощью технически сложных и в некоторых наблюдениях опасных процедур [7, 8, 12–14]. Независимо от способа регионарной химиотерапии повышение эффективности было связано с применением высоких суммарных доз препарата, что в конечном итоге ухудшало качество жизни больных, приводило к различным осложнениям, системным токсическим эффектам, поэтому большинство подобных методик не получило широкого распространения [11]. В отличие от предложений других авторов [6, 8, 14, 18] наша методика позволяет уменьшить суммарную дозу вводимого химиопрепарата в 2–5 раз по сравнению с рекомендуемыми системными дозами при одновременном усилении противоопухолевого эффекта [2].

Основным условием для успешного выполнения процедуры является доступ к сосудам, обеспечивающим непосредственное кровоснабжение опухоли, что нередко может быть затруднено из-за инвазивного роста опухоли или ее кровоснабжения от нескольких внутриорганных артерий.

Внутрисосудистые манипуляции с применением микрокатетера для выполнения процедуры химиоэмболизации потребовались только в части наблюдений при опухоли тела и крючковидного отростка железы, тогда как при наиболее частой локализации рака – в головке – процедура могла быть выполнена после редукции шунтирующего кровотока по гастродуоденальной артерии. При селективной ангиографии у 22% больных контрастирования сосудов опухоли не наблюдали. Вероятно, питание новообразований у них происходило от внутриорганных артерий, непосредственная катетеризация которых на сегодняшний день технически неосуществима. Для химиоэмболизации опухоли в этой ситуации может быть использовано предложение Н. Номма и соавт. [8]. Авторы проводили инфузионную химиотерапию после перераспределяющей кровотока во всей железе эмболизации внеорганных артериальных ветвей магистральных сосудов микроспиральными с сохранением только каудальной артерии поджелудочной железы. Препарат вводили в катетер, оставленный в селезеночной артерии.

Первые результаты свидетельствуют о перспективности метода. Он довольно безопасен и

хорошо переносится ослабленными больными. Частичный ответ отмечался у 50% больных, что выше, чем при химиолучевой терапии, при которой он не превышает 15%. Средняя выживаемость больных после химиоэмболизации составила 12 мес, тогда как при отсутствии лечения – 3–5 мес, при химиолучевой терапии 4–6 мес [4].

Наиболее интенсивное воздействие химиоэмболизация оказывает на первичный опухолевый очаг, поэтому продолжительность жизни больных, получающих масляные химиоэмболизации опухоли, определяется не только чувствительностью опухоли к химиопрепарату, но и наличием метастатического поражения других органов. Метод следует использовать преимущественно при лечении пациентов с местно-распространенными формами заболевания. С учетом хорошей переносимости и клинического улучшения на фоне терапии химиоэмболизация имеет большую перспективу при использовании в комбинациях с лучевой терапией и в качестве неoadъювантного лечения у резектабельных больных.

Список литературы

1. Павловский А.В., Таразов П.Г., Гранов Д.А. Способ лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы. Патент на изобретение № 2156137 от 20.09.2000.
2. Таразов П.Г., Павловский А.В., Гранов Д.А. Химиоэмболизация при раке головки поджелудочной железы // Вопр. онкол. 2001. № 4. С. 489–491.
3. Carr J.A., Ajlouni M., Wollner I. et al. Adenocarcinoma of the head of the pancreas: Effects of surgical and non-surgical therapy on survival – a ten-year experience // Amer. Surgeon. 1999. V. 65. P. 1143–1149.
4. Cohen L., Hendrickson F.R., Lennox A.J. et al. Pancreatic cancer: Treatment with neutron irradiation alone and with chemotherapy // Radiology. 1996. V. 200. P. 627–630.
5. Collins J.M. Pharmacologic rationale for regional drug delivery // J. Clin. Oncol. 1984. V. 2. P. 498–504.
6. Contore M., Pederzoli P., Carnalba G. et al. Intra-arterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer // Ann Oncol. 2000. V. 11. P. 569–573.
7. Fiorentini G., Poddie D., Ricci S. et al. Intra-aortic stop-flow infusion (IASFI) with hypoxic abdominal perfusion (HAP) in UICC stage III / IV pancreatic carcinoma (PC): Report of a phase II study // Reg. Canc. Treat. 1996. V. 9. P. 88–91.
8. Homma H., Doi T., Mezawa S. et al. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization // Cancer. 2000. V. 89. P. 303–313.
9. Ishida H., Makino T., Koboyashi M. et al. Laparoscopic measurement of pancreatic blood flow // Endoscopy. 1983. V. 15. P. 107–110.
10. Link K., Kindler D., Hummel M., Buchler M. Dose response treatment studies with two pancreatic carcinoma cell lines in vitro // Digestion. 1992. V. 52. P. 102.
11. Lorenz M., Heinrich S., Staib-Sebler E. et al. Regional chemotherapy in the treatment of advanced pancreatic

- cancer – is it relevant? // *Eur. J. Cancer*. 2000. V. 36. P. 957–965.
12. *Lorenz M., Petrowsky H., Heinrich S. et al.* No benefit of isolated hypoxic perfusion with mitomycin C in patients with advanced pancreatic cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* 1998. V. 24. P. 542–547.
 13. *Muchmore J.H., Carter R.D., Preslan J.E., George W.J.* Regional chemotherapy with hemofiltration: A rationale for a different treatment approach to advanced pancreatic cancer // *Hepatogastroenterol.* 1996. V. 43. P. 346–355.
 14. *Ohigashi H., Ishikawa O., Imaoka S. et al.* A new method of intra-arterial regional chemotherapy with more selective drug delivery for locally advanced pancreatic cancer // *Hepatogastroenterol.* 1996. V. 43. P. 338–345.
 15. *Orada S.* Non-surgical treatments of pancreatic cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* 1999. V. 4. P. 257–266.
 16. *Pelley R.J.* Role of chemotherapy in the palliation of gastrointestinal malignancies // *Semin. Oncol.* 1995. V. 22, Suppl. 3. P. 45–52.
 17. *Tunggal J.K., Melo T., Ballinger J.R., Tannock I.F.* The influence of expression of P-glycoprotein on the penetration of anticancer drugs through multicellular layers // *Int. J. Cancer*. 2000. V. 86. P. 101–107.
 18. *Yoshida H., Onda M., Tajiri T. et al.* New techniques: Splenic artery embolization followed by intraarterial infusion chemotherapy for the treatment of pancreatic cancer // *Hepatogastroenterol.* 1999. V. 46. P. 2027–2029.
 19. *Zanon C., Alabiso O., Grosso M. et al.* Intra-arterial continuous infusion for treatment of pancreatic and biliary tract cancer // *Int. J. Pancreatol.* 2000. V. 27. P. 225–233.