

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

Начальник отдела
науки и внедрения

И.И. Доста

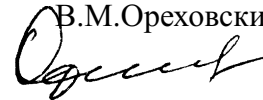


16 февраля 1999 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения

В.М. Ореховский



18 февраля 1999 г.

Регистрационный № 5-9901

**ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ
ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНОЧНЫХ АРТЕРИЙ, ГИПЕРТЕРМИИ
И ПАЛЛИАТИВНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

Минск 1999

Учреждение-разработчик: НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

Авторы: канд. мед. наук В.С. Дударев, д-р мед. наук, проф. С.З. Фрадкин, д-р мед. наук А.А. Машевский, д-р мед. наук, проф. Г.В. Муравская, канд. мед. наук Н.А. Артемова, В.В. Акинфеев, А.С. Семенов, Л.А. Арестова

Рецензент: д-р мед. наук, проф. Н.И. Крутилина

В методических рекомендациях изложен метод лечения больных неоперабельным первичным и метастатическим раком печени, апробированный в отделении лучевой диагностики, лучевой терапии и гипертермии НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Определены показания и противопоказания к использованию метода, указаны возможные осложнения и мероприятия по их устранению.

Методические рекомендации предназначены для онкологов, радиологов, химиотерапевтов.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения последних лет в области комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей печени, их результаты остаются малоутешительными. Каждый третий онкологический больной имеет метастазы в печени, а при локализации первичной опухоли в органах, дренируемых воротной веной, их число достигает 50% и более. Без лечения продолжительность жизни больных неоперабельным первичным и метастатическим раком печени составляет в среднем 3–8 мес. в зависимости от исходных размеров и морфологической структуры опухоли. Используемые до настоящего времени методы химиолучевого лечения ненамного увеличивали этот показатель (до 8–14 мес.) в основном за счет сдерживания появления других метастазов, существенно не влияя на процесс в печени. Лишь 15–20% больных являются операбельными, и даже в этих случаях резекция не всегда обеспечивает радикальные результаты, поскольку встречается рост мелких внутрипеченочных метастазов, не визуализируемых существующими методами исследования. С появлением методов эмболизации и химиоэмболизации печеночной артерии удалось увеличить среднюю продолжительность жизни этих больных до 12–16 мес., а при первичном раке печени в отдельных случаях до 2 лет и более. В последние годы в НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова больным со злокачественными опухолями печени на фоне химиоэмболизации проводились сеансы локальной гипертермии, в результате чего на 18% увеличилось число случаев полной и частичной регрессии опухоли. Однако локальная гипертермия, особенно при больших размерах новообразования, а также в силу охлаждающего влияния всего организма не способна создать во всей опухоли печени достаточно высокую температуру. Проведенные исследования показали, что дальнейшее улучшение результатов лечения этого заболевания с максимальной реализацией эффекта ишемии и гипертермии невозможно без общего прогревания организма. Кроме того, проведение в конце сеанса общей гипертермии внутривенной химиотерапии усиливает противоопухолевое воздействие температуры не только на печень, но и другие возможные очаги поражения, от чего в конечном счете зависит продолжительность жизни больных. Более того, у ряда больных имеет смысл наряду с химиоэмболизацией печени проводить лучевую терапию, особенно в тех случаях, когда существуют противопоказания к общей гипертермии либо исчерпаны возможности рентгеноэндovasкулярного метода.

Цель исследования: повысить эффективность комплексного и комбинированного лечения злокачественных опухолей печени с помощью методов химиоэмболизации печеночных артерий, общей гипертермии и паллиативной лучевой терапии.

ПОКАЗАНИЯ

Метод лечения, включающий химиоэмболизацию печеночной артерии и общую гипертермию, показан больным с неоперабельным первичным и метастатическим раком печени при отсутствии внепеченочных метастазов, распространения опухоли за пределы печени, асцита, желтухи, тромбоза воротной вены, легочно-

сердечной и печеночно-почечной недостаточности, эндокринно-обменных нарушений, при поражении менее 2/3 объема печени.

При метастатических опухолях печени необходимым условием является полное излечение первичной опухоли.

МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ

Методика химиоэмболизации печеночных артерий

Химиоэмболизация предусматривает следующие этапы:

А. Диагностический

Проводится катетеризация по Сельдингеру одной из бедренных артерий; при сложностях, обусловленных изменениями подвздошных артерий либо необычным отхождением печеночной артерии, может быть использован доступ через левую подмышечную артерию. Используются катетеры с наружным диаметром 5–7 F (1F = 0,33 мм) с концевым изгибом типа Her, Cobra, Sidewinder и проводники калибром 0,035" и 0,038". Для придания катетеру типа Her его формы используется катетеризация одной из почечных артерий, для катетера типа Sidewinder — катетеризация левой подключичной артерии. После этого кончик катетера устанавливается в чревный ствол и выполняется целиакография. При отсутствии обычного отхождения какой-либо из печеночных артерий дополнительно производятся катетеризация верхней брыжеечной артерии и верхняя мезентерикография. Следующим этапом является продвижение катетера дистально, обязательно дальше места отхождения желудочно-двенадцатиперстной артерии и максимально ближе к опухоли. После достижения наиболее возможного дистального положения катетера выполняется ангиография собственно печеночной, долевых или сегментарных артерий печени. Оцениваются положение катетера, размеры и кровоснабжение опухоли. Для еще более селективной установки может быть использован коаксиальный микрокатетер (наружный диаметр 3F), пропускаемый через основной катетер.

Б. Собственно химиоэмболизация

1. Приготовление химиоэмболизата (эмульсии адриамицина в масляном контрастном веществе). Процесс заключается в интенсивном перемешивании основных компонентов (химиопрепарата 40–80 мг, водорастворимого контрастного вещества 10–20 мл и масляного контрастного препарата 6–20 мл) методом перегонки образуемой смеси в течение 5 мин из одного шприца в другой, соединенных между собой.

2. Немедленное, но осторожное введение приготовленной эмульсии под контролем рентгеноскопии в катетеризированную артерию. Максимально короткий промежуток времени между приготовлением рабочего раствора и его введением необходим для избежания агрегации составляющих компонентов.

3. Механическая (периферическая) эмболизация печеночной артерии осуществляется путем введения мелко нарезанной гемостатической губки до появления признаков заметного снижения скорости кровотока в артерии.

4. Контрольная ангиография (или обзорная рентгенография) печени, промывание и удаление катетера, гемостаз в месте пункции.

Осложнения

Во время и после проведения процедуры химиоэмболизации печеночных артерий возможны следующие осложнения:

1. *Местные*, связанные с пункцией артерий по Сельдингеру.

А. Появление гематомы в месте прокола артерии после удаления катетера. Тщательное (но умеренное) давление на область пункции, артерии в течение 5–10 мин, как правило, является достаточной мерой по профилактике этого осложнения.

Б. Спазм периферических артерий нижних или верхних конечностей. Встречается преимущественно в пожилом возрасте. Необходимы своевременное выявление и активная сосудорасширяющая и антикоагулянтная терапия.

2. *Локальные*, связанные непосредственно с процедурой на печени.

А. Болезненность в точке желчного пузыря, правом подреберье и эпигастрии, связанная с неизбежным попаданием эмболов в пузырьные артерии. Купируется введением различных (в зависимости от интенсивности боли) анальгетиков.

Б. Обострение хронического холецистита или гастродуоденита, что может потребовать интенсивной противовоспалительной терапии.

3. *Общие*: тошнота, рвота, повышение температуры. Наблюдаются, как правило, у всех больных, хорошо поддаются симптоматической терапии.

Закономерное в постэмболизационном периоде увеличение уровня ферментов сыворотки крови и общего билирубина, связанное с некрозом опухоли и временной травматизацией здоровой паренхимы печени, корректируется приемом лекарств, улучшающих функцию печени (витогепат, лактулоза, эссенциале, гемодез и др.).

Методика общей гипертермии, проводимой на фоне химиоэмболизации печеночной артерии

Гипертермия осуществляется через 2–5 дней в зависимости от тяжести предшествующего постэмболизационного периода. Гипертермический этап лечения состоит из повторных сеансов (через 1,5–2 мес.) общей электромагнитной гипертермии, всегда сочетающейся с применением химиотерапевтических препаратов и созданием искусственной гипергликемии. Системная электромагнитная гипертермия проводится электромагнитным полем ВЧ-диапазона (13,56 МГц, аппараты «Эмона» или «Яхта-5»). Гипертермический режим поддерживается в течение 3–6 ч при ректальной температуре 41–42,5°C с поддержанием температуры головного мозга не выше 40°C с помощью искусственного воздушного охлаждения («Холод-2М»). Непосредственно перед сеансом гипертермии для внутривенной инфузии жидкостей и лекарственных средств проводится катетеризация подключичной вены.

На первом часу гипертермии больному внутривенно вводят химиотерапевтический препарат (5-фторурацил в дозе 600 мг/м² при первичном раке печени и метастазах колоректального рака, адриамицин 40–50 мг/м² при метастазах рака почки, декарбазин (ДИК) 600–800 мг при меланоме кожи, а при метастазах рака молочной железы — 1,2 г/м² циклофосфана до сеанса).

В течение всего сеанса осуществляют постоянный контроль за температурными параметрами, состоянием сердечно-сосудистой системы, кислотно-основным и водно-электролитным балансами. На основании получаемых данных проводят расчет и вводят необходимое количество глюкозы и водно-солевых растворов, стремясь к полноценному восполнению потерь жидкости и нормализации основных показателей гомеостаза.

Анестезиологическое обеспечение: ингаляционный закисно-кислородный наркоз или внутривенный калипсоловый наркоз с искусственной вентиляцией легких. Оптимальным является потенцированный наркоз с нейролептаналгезией (дроперидол + фентанил) или атаралгезией (диазепам + фентанил).

Для обеспечения искусственной гипергликемии на уровне 22–33 ммоль/л используется следующий инфузионный режим: 40%-й раствор глюкозы — 3,25 мл/кг в течение первых 0,5 ч, затем 2,5 мл/кг/ч.

Основные принципы инфузионной терапии:

- поддержание с помощью плазмозаменителей объема циркулирующей крови соответственно увеличившейся емкости периферического кровеносного русла;
- поддержание положительного водного баланса, т.е. создание небольшой (1,0–1,5 л) изотонической гипергидратации с целью гарантированного возмещения почечных и внепочечных потерь воды:
- восполнение потерь натрия, калия, кальция, магния и неорганического фосфора;
- коррекция, при необходимости, метаболического ацидоза.

Методика лучевой терапии

Учитывая неизбежные после лучевой терапии изменения со стороны сосудов опухоли (склероз, облитерация и уменьшение их общего числа), которые значительно снижают эффективность внутриартериального воздействия на патологический очаг, этот метод предлагается использовать при невозможности проведения повторных сеансов химиоэмболизации или их неэффективности.

Лучевую терапию рекомендуется проводить через 1,0–1,5 мес. после последнего сеанса химиоэмболизации и общей гипертермии с учетом результата проведенного лечения в разовой очаговой дозе 2 Гр, суммарной очаговой дозе 30–40 Гр.

Противопоказания к химиоэмболизации печеночных артерий и общей гипертермии

1. Наличие асцита и высокого уровня (> 40 ммоль/л) билирубина.
2. Непереносимость йодистых препаратов.
3. Размер поражения печени более $2/3$ ее объема.
4. Тромбоз ствола или ветвей воротной вены.
5. Сердечно-легочная, печеночно-почечная недостаточность, эн-докринно-обменные нарушения в стадии декомпенсации.
6. Возраст больных более 60 лет.
7. Активная форма туберкулеза.

Ожидаемые результаты

Данные литературы и наш собственный опыт позволяют констатировать, что химиоэмболизация печеночной артерии в сочетании с общей гипертермией и паллиативной лучевой терапией позволяет добиться общего положительного ответа опухоли у 80% больных и значительно улучшить качество их жизни. При этом средняя продолжительность жизни больных достигает 19 ± 5 мес., а 1- и 2-годовая выживаемость — 91% и 34% соответственно.