

О. Г. Котенко,
 А. В. Гриненко, А. О. Попов,
 А. А. Коршак, А. В. Гусев,
 Д. А. Федоров, А. А. Минич,
 М. С. Григорян,
 А. Н. Остапишен,
 Н. Я. Калита, И. С. Дячук

Национальный институт
 хирургии и трансплантологии
 НАМН Украины
 им. А. А. Шалимова, г. Киев

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ДИАМЕТРОМ БОЛЕЕ 10 см С ИНВАЗИЕЙ В ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ СОСУДЫ

Резюме. Целью данного исследования был анализ результатов хирургического лечения больных гепатоцеллюлярной карциномой диаметром более 10 см. В исследование включены 105 больных с ГЦК, которым, в период с января 2003 г. по декабрь 2013 г. выполнены радикальные резекции печени. Пациенты с ГЦК диаметром опухоли 10 и более см (35 чел.) составили группу 1. Группа сравнения (группа 2) состояла из 70 больных с диаметром опухоли менее 10 см. Общая выживаемость больных группы 2 (ГЦК < 10 см) в течение 3 и 5 лет — 42,1 и 28,5 %, была ожидаемо большей по сравнению с больными группы 1 (ГЦК > 10 см) — 34,3 и 16,5%. Безрецидивная выживаемость в течение 3 и 5 лет у больных группы 2 и составила 27,4 и 19,3% соответственно. У больных группы 1 она была значимо ниже — 19,2 % (3 года) и 9,8 % (5 лет) соответственно.

Активная хирургическая тактика при гепатоцеллюлярной карциноме диаметром более 10 см в сочетании с адекватным отбором и подготовкой больных делают возможным выполнение радикальных оперативных вмешательств с относительно низкой послеоперационной летальностью и позволяют значимо увеличить отдаленную выживаемость больных.

Ключевые слова: *гепатоцеллюлярная карцинома, резекция печени, воротная вена, портокавистика, нижняя полая вена, кавапластика.*

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований. По разным оценкам, ГЦК занимает 4–6-е место по распространенности среди раковых опухолей, 7-е место у мужчин и 9-е у женщин, среди всех злокачественных новообразований [8, 14, 10, 18]. Как минимум около миллиона человек ежегодно заболевает ГЦК и от 500 тыс. до миллиона человек вследствие ГЦК умирает [3, 8, 10]. Хотя ГЦК наиболее распространена в странах Африки и Юго-Восточной Азии, современные эпидемиологические исследования указывают на рост заболеваемости ГЦК в развитых странах западного мира [2, 15]. К примеру, в США за период с 1975 по 2005 год заболеваемость ГЦК утроилась [2]. Точные данные заболеваемости ГЦК в Украине неизвестна, однако экстраполируя европейские данные она должна составлять не менее чем 5–10 случаев на 100 000 населения [7].

В связи с резистентностью опухоли к системной химиотерапии, только резекционный метод лечения при ГЦК является радикальным [9, 12, 16]. Размер опухоли — один из основных факторов определяющих резектабельность и отдаленную выживаемость после операции

[17, 13]. Факторами, затрудняющими выполнение радикальных оперативных вмешательств при ГЦК больших размеров являются: большая частота внутриорганных метастазирования, необходимость удаления значительного объема печеночной паренхимы, а также большая частота опухолевой инвазии магистральных венозных сосудов. Опухолевая инвазия воротной вены, печеночных вен и нижней полой вены это типичные осложнения ГЦК и встречаются в двух формах — в виде опухолевого тромбоза и прямого прорастания опухолью стенки сосуда. [6, 5]. В связи со значительными техническими трудностями реконструкции пораженных сосудов, риском неконтролируемого интраоперационного кровотечения и послеоперационной печеночной недостаточности заставляет хирургов воздерживаться от выполнения радикального оперативного вмешательства у данной категории больных [5, 6]. В то же время, если отдаленная 5-летняя выживаемость после стандартных резекций печени достигает 40–50 %, то медиана выживаемости неоперированных больных ГЦК составляет только 2,7 мес, а отдаленная выживаемость отсутствует [9, 4, 11]. Неэффективность консервативных методов лечения и крайне плохой прогноз заболевания при ГЦК больших раз-



меров обуславливают высокую актуальность проблемы и диктуют необходимость проведения дальнейших изысканий в данной области.

Цель исследования

Анализ результатов хирургического лечения больных гепатоцеллюлярной карциномой диаметром более 10 см с инвазией в висцеральные сосуды брюшной полости.

Материалы и методы исследований

В исследование включены 105 больных с ГЦК, которым, в период с января 2003 г. по декабрь 2013 г. выполнены радикальные резекции печени (Табл. 1). Пациенты с ГЦК диаметром опухоли 10 и более см (35 чел.) составили группу 1. Группа сравнения (группа 2) состояла из 70 больных с диаметром опухоли менее 10 см.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп больных

Критерий	Группа 1 ГЦК > 10 см (n = 35)	Группа 2 ГЦК < 10 см (n = 70)
Возраст, лет	53,2	51,4
Пол, (м : ж)	19:17	38:32:00
Вирусный гепатит В	21	43
Вирусный гепатит С	9	11
ICG R15, %	14,2	11,4
Общий билирубин, мкмоль/л	23,4	18,5
Протромбиновое время, с	18,1	17,5
Диаметр опухоли, см	12,7 (10–40)	7,2 (4,5–9)

Исследование носило проспективный характер. Больные ГЦК включались в исследование при удовлетворении следующим критериям:

- а) функциональный класс Апо Child-Pugh;
- б) ICG R15 < 30 %;
- в) объем остающейся части печеночной паренхимы более 30 % и отношение массы печеночного остатка к массе пациента больше 0,8;
- г) уровень АлАт и АсАт ≤ 100 МЕ.

Для оценки распространенности опухолевой инвазии ВВ мы использовали классификацию Shi (2007). [17]

Больные с отдаленными метастазами, метастазами в лимфатические узлы и инвазией опухоли в желчевыводящие пути из исследования были исключены.

Всем больным выполнялись рутинные клинические лабораторные и инструментальные исследования. Диагноз ГЦК устанавливали до операции на основании данных компьютерной томографии с трехфазным контрастированием и подтверждали послеоперационным гистологическим исследованием. Дооперационная биопсия опухоли рутинно не выполнялась. Сравнительную оценку результатов исследования проводили между двумя группами

больных с использованием ПО “MS Excel 2008”. Отдаленную актуальную выживаемость вычисляли по методу Каплана-Мейера.

Результаты исследований и их обсуждение

Характер операций, выполненных в исследуемых группах больных, представлен в табл. 2. У больных 1 группы выполнены 22 (62,9 %) обширные и 13 (37,1 %) расширенные резекции печени. У больных группы 2 выполнены 50 (71,4 %) обширных, 13 (18,6 %) расширенных резекции печени, 7 (10 %) резекций двух сегментов. Хотя, в группе 1, есть тенденция к увеличению частоты расширенных резекций, но разница не является строго статистически достоверной (P < 0,0543). Центральная локализованная опухоль была обнаружена в 7 (6,6 %) случаях, локализованная, преимущественно в правой доле, отмечена в 72 (68,6 %) случаях и в левой доле в 26 (24,8 %).

Таблица 2

Оперативные вмешательства, выполненные в исследуемых группах больных

Операция	1-я группа ГЦК > 10 см	2-я группа ГЦК < 10 см
Резекция левой латеральной секции		3
Левосторонняя гемигепатэктомия		17
Левосторонняя трисекциозектомия	6	
Резекция правой задней секции		4
Правосторонняя гемигепатэктомия	22	26
Правосторонняя трисекциозектомия	7	13
Мезогепатэктомия		7
Всего	35	70

Для облегчения мобилизации печени адекватной экспозиции нижней полой вены в группе 1 в 10 (28,6 %) случаях мы использовали доступ типа «мерседес», дополненный правосторонней торакофреномией. Торакофренолапаротомия в группе 2 не использовалась ни разу. В 5 (14,3 %) случаях в группе 1, при выраженном синдроме нижней полой вены, мы избегали мобилизации печени от диафрагмы, до разделения паренхимы печени, применив «передний» доступ к НПВ. В группе 2 «передний доступ» использовали в 1 (1,4 %) случае. При выраженной внутривенной венозной гипертензии значительной кровоточивости во время разделения паренхимы печени. В 7 (20 %) случаях группы 1 и в 2 (2,9 %) случаях группы 2 мы применили полное выключение печени из кровообращения. Вено-венозный байпас при выключении печени из кровообращения не использовался ни разу.

С увеличением размеров ГЦК, значимо увеличивается частота поражения магистральных сосудов брюшной полости. Опухолевая инвазия ВВ имела место у 15 (42,9 %) больных 1-й группы и у 10 (14,3 %) больных 2-й группы

(разниця статистически достоверна, $P < 0,05$). Інвазія НПВ мала місце у 9 (25,7 %) больних 1-ї групи і у 7 (10 %) больних 2-ї групи (разниця статистически достоверна, $P < 0,05$). Інвазія устий всіх печеночних вен мала місце у 2 (5,7 %) больних 1-ї групи. У 4 (11,4 %) больних 1-ї групи і у 3 (4,3 %) 2-ї групи мала місце опухолева інвазія і НПВ і ВВ. Суммарно, судиста інвазія мала місце у 21 (60 %) больних 1-ї групи і у 14 (20 %) больних другої групи (разниця статистически достоверна, $P < 0,0001$).

Із предложених варіантів відновлення порталного тракту найбільш часто (17 випадків) використовувалась портопластика анастомозом кінець в кінець. Во всіх випадках опухолової інвазії ВВ, в зв'язі з інвазією гілок ВВ хвостатої доли печінки, резекція печінки була доповнена тотальною каудальною лобектомією.

В 7-и випадках опухолової інвазії НПВ виконана краєва резекція з кавапластикой лінійним швом, в 9-и виконана резекція сегмента НПВ з наступною реконструкцією сегмента аутовени (3 випадки) і синтетическим протезом (6 випадків). Всі 7 випадків краєвої інвазії НПВ мали місце в групі 2, в те ж час необхідність виконання сегментарної резекції НПВ виникала тільки в групі 1. В 2-х випадках внаслідок поширення опухолового тромба вище рівня впадіння печеночних вен або інвазії устий всіх трьох печеночних вен, виконана правостороння трисекціоектомія з резекцією НПВ і лівий печеночної вени і реімплантацією лівий печеночної вени в аутовенозну вставку або протез Gore-Tex на фоні повного виключення печінки із кровообігу з отмиwkой *ex vivo in situ*. Як і в випадках повного виключення печінки із кровообігу, при отмиwkі *ex vivo in situ* ми не використовували вено-венозний байпас.

В групі 1 середня продовжителюність оперативного втручання складала 422 хв, час сумарної ішемії печінки – 61,4 хв, інтраопераційна кровопотеря – 1977 мл. В групі 2 середня продовжителюність операції складала 347 хв, час сумарної ішемії печінки – 52 хв, інтраопераційна кровопотеря – 1320 мл. Різниця показателів між групами статистически достоверна ($P < 0,05$ за критерієм Манна-Уїтні).

Середня продовжителюність перебування больногo в стаціонарі була довшою у больних 1-ї групи – 25 днів, за порівнянням з контрольною – 16 днів.

Характер і кількість післяопераційних ускладнень представлений в табл. 3. Частота післяопераційної печеночної недостаточності і післяопераційна летальність була

в середньому вище в групі 1, однак різниця не була статистически значимою. В групі порівняння померло 5 больних (1 – інфаркт міокарда, 1 – геморагічний інсульт, 1 – перфорація гострих язв товстої кишки, 2 – сепсис, поліорганна недостаточність). В досліджуваній групі померло 4 больних (1 – тромбоз ВВ, 1 – перфорація гострих язв товстої кишки, 2 – сепсис, поліорганна недостаточність).

Таблиця 3

Осложнения и летальность

Осложнение	1-я группа ГЦК > 10 см (n = 35)	2-я группа ГЦК < 10 см (n = 70)
Желчеистечение из паренхимы печени	5	2
Геморрагический инсульт	–	1
Пневмония	3	2
Печеночная недостаточность	11(31,4%)*	15(21,4%)*
Сепсис	2	3
Тромбоз воротной вены	1	–
Тромбоз нижней полой вены	2	–
Инфаркт миокарда	–	1
Перфорация острых язв кишечника	2	1
Летальность	4 (11,4%)*	5 (7,1%)*

Примечание. * різниця між групами не вважається статистически значимою

Общая выживаемость больных группы 2 (ГЦК < 10 см) в течение 3 и 5 лет – 42,1 и 28,5 %, была ожидаемо больше по сравнению с больными группы 1 (ГЦК > 10 см) – 34,3 и 16,5 %. Без рецидивная выживаемость в течение 3 и 5 лет у больных группы 2 и составила 27,4 и 19,3 % соответственно. У больногo группы 1 она была значимо ниже – 19,2 % (3 года) и 9,8 % (5 лет) соответственно.

В зв'язі з скудними клініческими проявленнями, в значительной частині випадків, ГЦК виявляється на пізніх стадіях, коли має місце більша мультицентрична опухоль, займаюча більшу частину печінки, часто в поєднанні з судистою інвазією. Техніческа складність резекційних втручань при ГЦК діаметром більше 10 см, часта необхідність резекції і реконструкції магістральних судин, ризик значительної кровопотери і печеночної недостаточності зазвичай удерживає хірургів від виконання радикальних оперативних втручань в подібних випадках. Отчасти, результати даного дослідження цю точку зору підтверджують. Так довготривалість оперативного втручання і інтраопераційна кровопотеря були вище в групі 1 (ГЦК > 10 см). Однак, в те ж час частота післяопераційної печеночної недостаточності і післяопераційна летальність значимо не відрізнялися в досліджуваних групах. По нашому мненню, важливими складовими



ми этого результата, являются адекватный отбор больных по описанному выше алгоритму, до операционное моделирование остатка печени путем эмболизации ветвей воротной вены удаляемой части печени и использование трансплантационных технологий. Так, необходимость в сосудистых резекциях и реконструкциях имела место у 60 % больных 1-й группы (ГЦК > 10 см), у 5,7 % больных использовалось полное выключение печени из кровообращения сотмы *ex vivo in situ*.

Отдаленная общая и безрецидивная выживаемость были ниже у больных группы 1 (ГЦК > 10 см). Основной причиной этого мы считаем большую частоту макрососудистой инвазии при размерах опухоли более 10 см. Учитывая, что продолжительность жизни не оперированных больных ГЦК с инвазией маги-

стральных венозных сосудов редко превышает 2-3 мес, достигнутый уровень отдаленной выживаемости мы считаем приемлемым.

Выводы

Таким образом, при ГЦК больших размеров, инвазия опухоли в магистральные венозные сосуды брюшной полости является значительной, однако не является абсолютным противопоказанием к радикальному оперативному лечению. Напротив, активная хирургическая тактика при ГЦК диаметром более 10 см, в сочетании с адекватным отбором и подготовкой больных, делают возможным выполнение радикальных оперативных вмешательств с относительно низкой послеоперационной летальностью и позволяют значимо увеличить отдаленную выживаемость больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. A new classification for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus / J. Shi, E. Lai, N. Li [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. — 2011. — N 18(1). — P. 74–80.
2. Altekruse S. F. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005 / S. F. Altekruse, K. A. McGlynn, M. E. Reichman // *Journal of Clinical Oncology*. — 2009. — № 27(9). — P. 1485–1491.
3. Carr B. Hepatocellular cancer: diagnosis and treatment. diagnosis and treatment (p. 298) / Carr B. — Humana Pr Inc., 2005
4. Clinicopathologic features of long-term survivors and disease-free survivors after resection of hepatocellular carcinoma: a study of a prospective cohort / R. T. Poon, I. O. Ng, S. T. Fan [et al.] // *Journal of clinical oncology*. — 2001. — Vol. 19(12). — P. 3037–3044.
5. Efficacy of postoperative transarterial chemoembolization and portal vein chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma complicated by portal vein tumor thrombosis—a randomized study / Q. Li, J. Wang, Y. Sun, [et al.] // *World J. Surg.* — 2006. — N 30(11). — P. 2012–2013.
6. Efficacy of hepatic resection for hepatocellular carcinomas larger than 10 cm / Y. Nagano, K. Tanaka, S. Togo, [et al.] // *World J. Surg.* — 2005. — N 29(1). — P. 66–71.
7. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival / M. Schoniger-Hekele, C. Müller, M. Kutilek [et al.] // *Gut*. — 2001. — N 48(1). — P. 103–109.
8. Lau W. Y. Hepatocellular Carcinoma / W. Y. Lau. — World Scientific Pub Co Inc. 2008. — 841 p.
9. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective / R. T.-P. Poon, S. T. Fan, F. H.-F. Tsang, J. Wong // *Annals of Surgery*. — 2002. — Vol. 235(4). — P. 466–486.
10. Mc Masters K. M. Hepatocellular Carcinoma / K. M. Mc Masters, J.-N. Vauthey. — Targeted Therapy. Humana Pr Inc., 2011. — 400 p.
11. Prognostic factors after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers: univariate and multivariate analysis / M.-F. Chen, H.-P. Tsai, L.-B. Jeng [et al.] // *World Journal of Surgery*. — 2003. — N 27(4). — P. 443–447.
12. Rilling W. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma / W. Rilling // *Journal of vascular and interventional radiology*, 2002.
13. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features / T. Okusaka, S. Okada, H. Ueno [et al.] // *Cancer*. — 2002. — Vol. 95(9). — P. 1931–1937.
14. Semela D. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma / D. Semela, J.-F. Dufour // *Journal of Hepatology*. — 2004. — N 41(5). — P. 864–880.
15. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening / M. Sherman // *Seminars in liver disease*. — 2005. — N 25(2). — P. 143–154.
16. Survival in hepatocellular carcinoma: impact of screening and etiology of liver disease / W. Kemp, S. Pianko, S. Nguyen [et al.] // *Journal of gastroenterology and hepatology*. — 2005. — N 20(6). — P. 873–881.
17. Toyosaka A. Pathologic and radiographic studies of intrahepatic metastasis in hepatocellular carcinoma; the role of efferent vessels / A. Toyosaka // *HPB Surgery*. — 1996 — № 10, — P. 97–104.
18. Trends in incidence of hepatocellular carcinoma after diagnosis of hepatitis B or C infection: a population-based cohort study, 1992-2007 / H. H. Thein, S. R. Walter, H. F. Gidding [et al.] // *Journal of viral hepatitis*. — 2011. — N 18(7). — P. 232–241.

ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ
В ХІРУРГІЧНОМУ
ЛІКУВАННІ
ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОЇ
КАРЦИНОМИ ДІАМЕТРОМ
БІЛЬШЕ 10 СМ З ІНВАЗІЄЮ
В ВІСЦЕРАЛЬНІ СУДИНИ.

*О. Г. Котенко, А. В. Гріненко,
А. О. Попов, А. А. Коршак,
А. В. Гусев, Д. А. Федоров,
А. А. Мініч, М. С. Грігорян,
А. Н. Остапівен,
Н. Я. Каліта, І. С. Дячук*

Резюме. Метою дослідження був аналіз результатів хірургічного лікування хворих гепатоцелюлярною карциномою діаметром більше за 10 см.

У дослідження включено 105 хворих з ГЦК, яким в період з січня 2003 р по грудень 2013 виконано радикальні резекції печінки. Пацієнти з ГЦК діаметром пухлини 10 і більше за 10 см (35 осіб) склали групу 1. Група порівняння (група 2) складалася з 70 хворих з діаметром пухлини менше за 10 см.

Загальна виживаність хворих групи 2 (ГЦК < 10 см) протягом 3 і 5 років — 42,1 і 28,5 %, була очікувано більшою у порівнянні із хворими групи 1 (ГЦК > 10 см) — 34,3 і 16,5 %. Безрецидивна виживаність протягом 3 і 5 років у хворих групи 2 і складала 27,4 і 19,3 % відповідно. У хворих групи 1 вона була значимо нижче — 19,2 % (3 роки) і 9,8 % (5 років) відповідно.

Активна хірургічна тактика при гепатоцелюлярної карциномі діаметром більше 10 см у поєднанні з адекватним відбором і підготовкою хворих роблять можливим виконання радикальних оперативних втручань з відносно низькою післяопераційної летальністю і дозволяють значимо збільшити віддалену виживаність хворих.

Ключові слова: *гепатоцелюлярна карцинома, резекція печінки, воротна вена, портопластика, нижня порожниста вена, кавапластика.*

INNOVATIVE
TECHNOLOGIES IN THE
SURGICAL TREATMENT
OF HEPATOCELLULAR
CARCINOMA WITH A
DIAMETER MORE THAN 10
CM WITH INVASION OF THE
VISCERAL VESSELS.

*O. G. Kotenko, A. V. Grinenko,
A. O. Popov, A. A. Korshak,
A. V. Gusev, D. A. Fedorov,
A. A. Minich, M. S. Grigoryan,
A. N. Ostapishen, N. Ya. Kalita,
I. S. Dyachuk*

Summary. The aim of this study was to analyze the results of surgical treatment of the patients with hepatocellular carcinoma with the diameter more than 10 cm. The study included 105 patients with HCC that undergone radical resection in the period from January 2003 to December 2013. Patients with HCC tumor diameter more than 10 cm (35 pers.) formed the first group (1 group). The experimental group (group 2) consisted of 70 patients with tumor diameter less than 10 cm.

Overall survival of patients in Group 2 (HCC < 10 cm) during 3 and 5 years - 42.1 and 28.5 %, was expectedly higher comparing with patients in the group 1 (HCC > 10 cm) — 34.3 and 16, 5 %. Relapse-free survival during 3 years and 5 years was 27.4 and 19.3 % in the patients of group 2 respectively. And it was significantly lower in the patients of Group 1 — 19.2 % (3 years) and 9.8 % (5 years) respectively.

Active surgical tactics in hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter in conjunction with an adequate selection and preparation of patients make it possible to perform radical surgical interventions with a relatively low postoperative mortality and allow increasing long-term survival of patients significantly.

Key words: *hepatocellular carcinoma, liver resection, portal vein, portoplasty, inferior vena cava, cavaplasty.*