

© Б.Н. Котив, И.И. Дзидзава, С.А. Алентьев, А.А. Кочаткова, А.В. Слободяник, А.В. Самуйленко, 2011

УДК 616.36-002.2-022-006.6-089

Б.М. КОТИВ, И.И. ДЗИДЗАВА, С.О. АЛЕНТЬЕВ, А.А. КОЧАТКОВА, А.В. СЛОБОДЯНИК,
А.В. САМУЙЛЕНКО

*Військово-медична академія імені С.М. Кірова Міністерства оборони Російської Федерації,
кафедра госпітальної хірургії, Санкт-Петербург, Російська Федерація*

ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ВИРУСНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

У роботі представлено досвід лікування 67 хворих із первинним раком печінки. Гепатоцелюлярний рак діагностований у 62 випадках (92,5%), холангіоцелюлярний рак – у решти 5 пацієнтів. Вірусний гепатит В діагностований у 28 пацієнтів, вірусний гепатит С – у 19. Хірургічне лікування виконано у 34 пацієнтів, у 22 – резекції печінки здійснювалися у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом і цирозом. У 16 (47,1%) пацієнтів виникли ускладнення у післяопераційному періоді, гепатоцелюлярна недостатність розвивалася частіше у хворих із вірусними ушкодженнями. Післяопераційна смертність склала 17,6%. 5-річне виживання було $47 \pm 7,2\%$. 49,3% пацієнтів отримували ділянкову хіміотерапію – хіміоемболізацію або хіміоінфузію в власну печінкову артерію. Медіана склав 19,4 і 10,2 місяців відповідно. Таким чином, хворі на вірусний гепатит і цироз мають більше ускладнень в післяопераційному періоді після резекції печінки. Необхідна дуже обережна оцінка поширення раку і дисфункції печінки в цій категорії пацієнтів для вибору хірургічного підходу.

Ключові слова: первинний рак печінки, хронічний вірусний гепатит, цироз печінки, резекція печінки

Б.Н. КОТИВ, И.И. ДЗИДЗАВА, С.А. АЛЕНТЬЕВ, А.А. КОЧАТКОВА, А.В. СЛОБОДЯНИК, А.В. САМУЙЛЕНКО
*Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации,
кафедра госпитальной хирургии, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

В работе представлен опыт лечения 67 больных первичным раком печени. Гепатоцеллюлярный рак был диагностирован в 62 случаях (92,5%), холангиоцеллюлярный рак – у оставшихся 5 пациентов. Вирусный гепатит В был диагностирован у 28 пациентов, вирусный гепатит С – у 19. Хирургическое лечение выполнено у 34 пациентов, у 22 – резекции печени осуществлялись у пациентов с хроническим вирусным гепатитом и циррозом. У 16 (47,1%) пациентов имели место осложнения в постоперационном периоде, гепатоцеллюлярная недостаточность развивалась чаще у больных с вирусными повреждениями. Постоперационная смертность составила 17,6%. 5-летнее выживание составило $47 \pm 7,2\%$. 49,3% пациентов подверглись региональной химиотерапии – химиоэмболизации или химиоинфузии в собственную печеночную артерию. Медиана составил 19,4 и 10,2 месяцев соответственно. Таким образом, больные вирусным гепатитом и циррозом имеют больше осложнений в постоперационном периоде после резекции печени. Необходима очень осторожная оценка распространения рака и дисфункции печени в этой категории пациентов для выбора хирургического подхода.

Ключевые слова: первичный рак печени, хронический вирусный гепатит, цирроз печени, резекция печени

Введение. В структуре онкологической заболеваемости первичный рак печени занимает шестое место среди всех регистрируемых случаев злокачественных новообразований (5 место среди мужчин и 8 – среди женщин). Гепатоцеллюлярная карцинома является наиболее частой злокачественной опухолью печени, составляя 85-95% от всех форм первичного рака, оставшаяся часть приходится на холангиоцеллюлярный рак и более редкие новообразования. В настоящее время в большинстве стран мира наблюдается рост заболеваемости и смертности от гепатоцеллюлярного рака. В России ежегодно регистрируется более 7000 случаев первичного рака печени. [1, 4, 5, 7].

Ведущим этиологическим фактором гепатоцеллюлярного рака являются гепатотропные вирусные инфекции. В 70-80% случаев печеночно-клеточный рак развивается на фоне хронического гепатита и цирроза печени. При этом 50-55% наблюдений приходится на долю вирусного гепатита В и 25-30% обусловлено HCV-инфекцией. В целом риск развития рака печени

на фоне существующей гепатотропной вирусной инфекции в 20 раз превышает таковой среди прочего населения [1, 5, 6].

Диагностика и лечение гепатоцеллюлярного рака представляет собой одну из сложных и нерешенных проблем современной хирургической гепатологии и онкологии. Пациенты, получающие только симптоматическое лечение, живут не более 6 месяцев с момента установления диагноза [2, 3, 6]. В настоящее время основным методом лечения первичного рака печени является оперативное вмешательство [1, 4, 11]. Дискуссионным остается вопрос о возможности выполнения обширных резекций печени, резекций печени при наличии сопутствующего хронического гепатита и цирроза печени. Другими методами лечения первичного рака печени применяемыми при невозможности радикального удаления опухоли являются радиочастотная термоабляция, алкоголизация опухоли, артериальная химиоэмболизация и химиоинфузия, трансплантация печени [1, 2, 10].

Цель исследования. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов с раком печени на фоне хронического вирусного гепатита.

Материалы и методы. В клиниках общей и госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с 2000 по 2011 года находилось на обследовании и лечении 67 больных первичным раком печени. Из них гепатоцеллюлярный рак диагностирован у 62 (92,5%) пациентов, холангиоцеллюлярный рак – 5. Средний возраст больных составил $52,1 \pm 7,4$ лет. Мужчин было 38 (56,7%), женщин 29 (43,3%). Сывороточные маркеры гепатита были выявлены у 47 (70,1%) пациентов, при этом вирусный гепатит В имел место у 28 (59,6%) больных, вирусный

гепатит С – 19 (40,4%). У пациентов данной группы хронический вирусный гепатит различной степени активности был верифицирован гистологически в 27 (57,4%) случаях, а цирроз печени в 20 (42,6%) наблюдениях. У остальных 20 больных признаков вирусного заболевания печени не было. Солитарные опухолевые очаги имелись у 23 (34,3%) пациентов, единичные (до трех) в 26 (38,8%) наблюдениях, в остальных случаях определялись множественные опухолевые узлы. Монолобарное поражение ($n=44$, 65,7%) встречалось чаще, чем билобарное. Распределение пациентов по стадии опухолевого поражения представлено в таблице 1. Основную часть составили больные с III и IV стадией поражения печени.

Таблица 1

Распределение больных гепатоцеллюлярным раком в зависимости от стадии опухолевого поражения

Стадирование		Количество пациентов	
По стадиям	По системе TNM	Абс., n	отн., %
I стадия	T ₁ N ₀ M ₀	1	1,5
II стадия	T ₂ N ₀ M ₀	4	6,0
III стадия	T ₁ N ₁ M ₀	3	4,5
	T ₂ N ₁ M ₀	10	14,9
	T ₃ N ₀ M ₀	11	16,4
	T ₃ N ₁ M ₀	9	13,4
IVa стадия	T ₄ N ₀ M ₀	21	31,3
IVб стадия	T _{любая} N ₁ M ₁	8	11,9

Для оценки функционального состояния печени использовали комплекс клинико-лабораторных данных, показатели клиренс-теста с индоцианином зеленым, критерии Child-Pugh и Okuda.

Подавляющему большинству пациентов с резектабельной опухолью ($n=29$, 85,3%) проведено комбинированное лечение, включавшее предоперационную адьювантную регионарную химиотерапию, резекцию печени и последующую послеоперационную регионарную неoadьювантную химиотерапию. В 5 случаях выполнена только резекция печени.

Оперативное лечение злокачественного новообразования печени предпринято у 34 пациентов, из них в 22 наблюдениях резекция органа выполнялась на фоне сопутствующего хронического вирусного заболевания печени. Обширные резекции

печени выполнены у 18 (52,9%) пациентов. Из них правосторонняя гемигепатэктомия в 10 наблюдений, расширенная правосторонняя гемигепатэктомия – 3 (рис. 1), левосторонняя гемигепатэктомия – 5 (рис.2). Показания к экономным резекциям печени были сформулированы в 16 (47,1%) случаях: кавальная левосторонняя лобэктомия выполнена в 9 наблюдений, сегментэктомии и атипичные резекции в 7 случаях. Критериями возможности выполнения больших и обширных резекций считали отсутствие цирроза печени или компенсированная функция печени по данным обследования (скорость плазменной элиминации индоцианина не менее 10%/мин, класс А и В по Child-Pugh) при условии сохранения не менее 30-35% паренхимы печени.

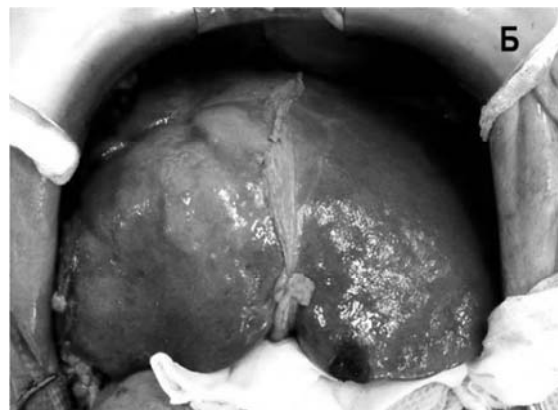
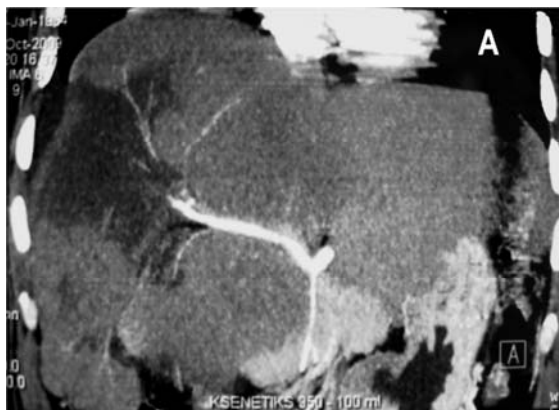




Рис. 1. Гепатоцеллюлярный рак у пациента с хроническим вирусным гепатитом В. А – компьютерная томограмма; Б – интраоперационная фотография, вид до резекции печени; В – интраоперационная фотография, вид после расширенной правосторонней гемигепатэктомии.

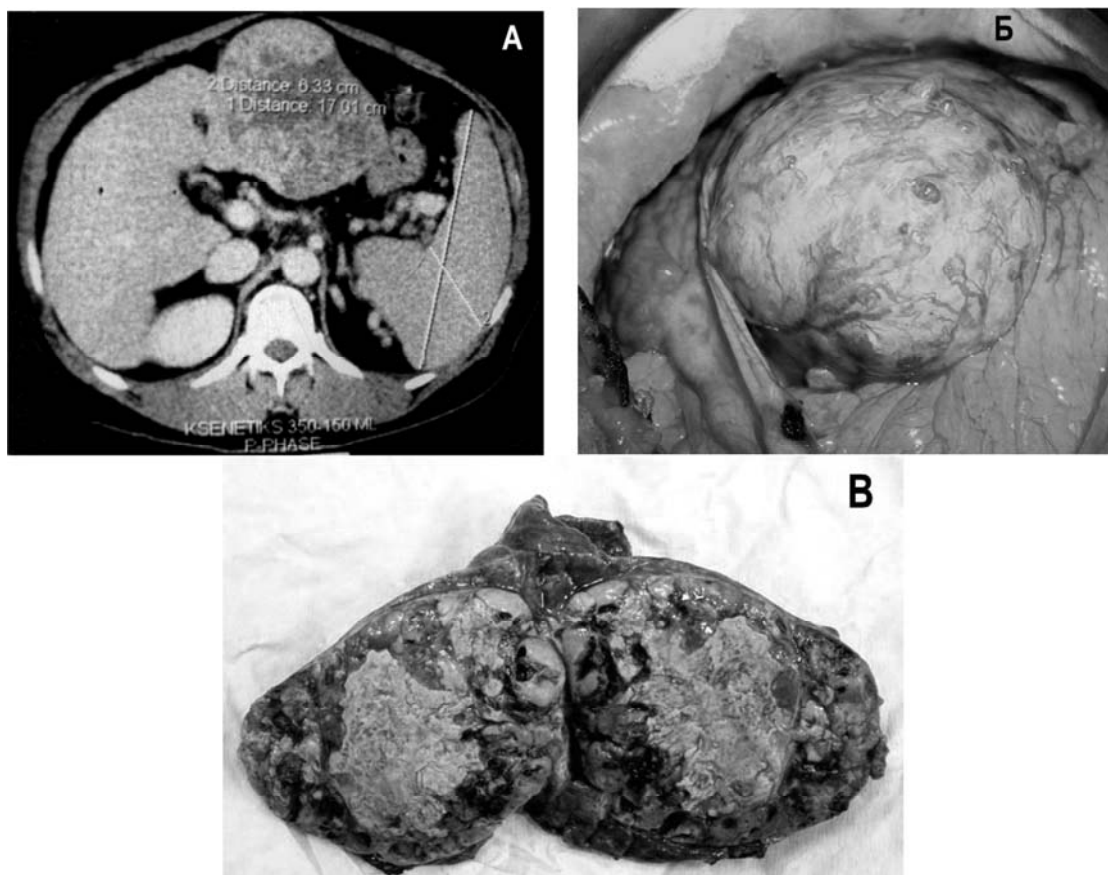


Рис. 2. Гепатоцеллюлярный рак у пациента с циррозом печени. А – компьютерная томограмма; Б – интраоперационная фотография, вид до расширенной левосторонней гемигепатэктомии; В – фотография макропрепарата, удаленная левая доля печени (II-IV сегменты).

У 33 (49,3%) пациентов в связи с невозможностью выполнения радикального удаления опухоли и высоким операционным риском выполнены различные варианты лечебной регионарной химиотерапии гепатоцеллюлярного рака. Предпочтение при лечебной регионарной химиотерапии отдавалось масляной химиоэмболизации печеночной артерии (n=19, 57,6%), как бо-

лее эффективному методу лечения нерезектабельного первичного рака печени (рис. 3). Химиоинфузия печеночной артерии (n=14, 42,4%) осуществлялась при технической невозможности химиоэмболизации (особенности ангиоархитектоники, трудности селективной катетеризации необходимого сосуда) или выраженной гепатоцеллюлярной дисфункции.

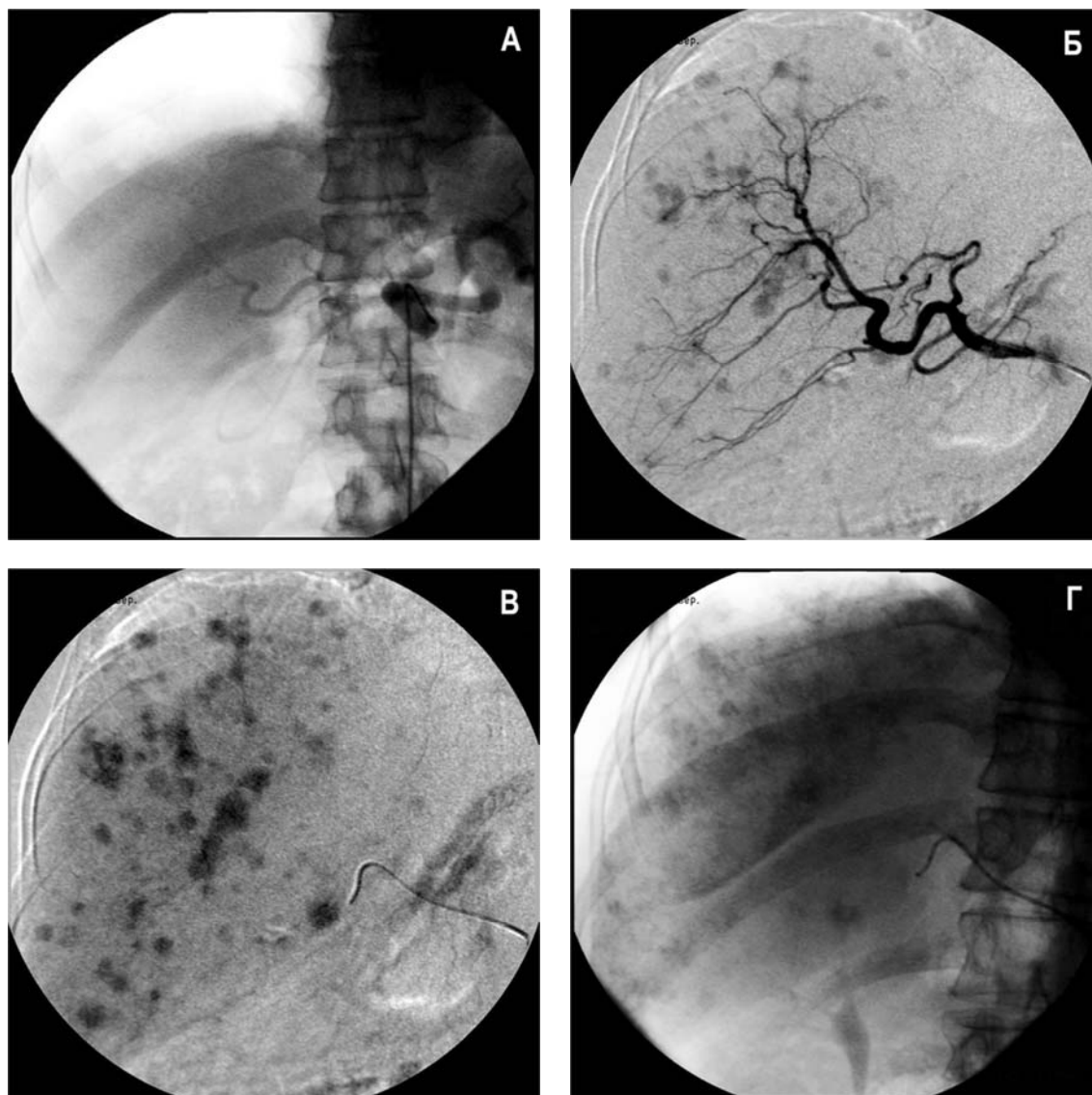


Рис. 3. Ангиограммы больного гепатоцеллюлярной карциномой на фоне цирроза печени. А – целиакография, определяется выраженное обеднение артериального притока к печени с перераспределением кровотока в сторону селезенки; Б и В – артериогепатография, в артериальную (Б) и паренхиматозную (В) фазы определяются множественные гипervasкулярные образования; С – масляная химиоэмболизация печеночной артерии, очаги гепатоцеллюлярной карциномы накопили масляный химиоэмболизат.

Результаты исследований и обсуждение. Осложненный послеоперационный период имел место у 16 (47,1%) пациентов (табл. 2). Осложнения чаще развивались у больных с сопутствующим хроническим гепатитом или циррозом (n=12, 75%). В ряде случаев у одного пациента имелись два и более осложнений. Наиболее часто встречались послеоперационная печеночная недостаточность, реактивные плевриты, желчеистечение с резекционной поверхности печени, которое в 2 случаях привело к формированию желчных свищей. У больных с хроническим вирусным заболеванием печени гораздо чаще в послеоперационном периоде встречалось прогрессирование гепатоцеллюлярной недостаточности (n=5). Послеоперационная летальность составила 17,6%. Достоверно большее число летальных исходов развивалось

после обширных резекций печени при выполнении оперативного вмешательства на фоне цирроза печени.

В отдаленном периоде наблюдения (через 3-28 мес.) у 9 пациентов диагностирован рецидив опухоли в оставшейся части печени. Лишь у 3 из них не проводилась послеоперационная регионарная неoadьювантная химиотерапия. Пятилетняя выживаемость составила $47, \pm 7,2\%$. Медиана выживаемости 42,8 месяца.

При выполнении масляной химиоэмболизации опухоли отмечен один летальный исход в начале исследования в связи с развитием печеночной комы у больной с гепатоцеллюлярным раком на фоне декомпенсированного цирроза печени (Child C). В дальнейшем наличие цирроза печени (Child C) считали противопоказанием к данной

манипуляции. Отдаленные результаты прослежены для 18 больных с первично нерезектабельным поражением печени. Наблюдался один полный ответ у пациента с гепатоцеллюлярной карциномой на фоне цирроза печени Child B. Больной умер через 8 мес после отмены регионарной химиотерапии от прогрессирования хронической печеночной недостаточности на фоне цирроза печени. На аутопсии опухолевых очагов не выявлено. Частичный ответ после первой процедуры наблюдался у 4 пациентов, у 9 – стабилизация, и

у 4 – прогрессирование. Медиана выживаемости составила 19,4 мес. Продолжительность жизни больных зависела от наличия цирроза печени. При сочетании печеночно-клеточного рака и цирроза медиана выживаемости составила 8,8 мес. Выявлено, что в этой группе больных (n=7) в большинстве случаев смерть наступила из-за прогрессирования печеночной недостаточности. У двух из них причиной развития печеночной комы были пищеводные кровотечения из варикозно расширенных вен.

Таблица 2

Осложнения у больных гепатоцеллюлярным раком после резекции печени

Характер осложнения	Количество пациентов	
	абс., n	отн., %
Печеночная недостаточность	6	17,6
Реактивные плевриты	9	26,5
ДВС-синдром, кровотечение	2	5,9
Гематома в области резекционной поверхности печени	1	2,9
Желчеистечение с поверхности резекции	5	14,7
Желчные свищи	2	5,9
Нагноение п/о раны	3	8,8
Поддиафрагмальный абсцесс	1	2,9
Пневмония	1	2,9
Сепсис	1	2,9

Повторные курсы химиоинфузии в печеночную артерию выполнялись 14 пациентам. Тяжелых осложнений, связанных с техникой выполнения процедуры не отмечено. У одного пациента с гепатоцеллюлярной карциномой на фоне цирроза печени Child C прогрессировала печеночная недостаточность, которая привела к гибели больного через 14 сут. после очередного (шестого) курса терапии. Отдаленные результаты прослежены у всех пациентов. Медиана выживаемости составила 10,2 мес.

В настоящее время резекция печени остается единственным радикальным методом лечения первичного рака печени. Однако резектабельность опухоли составляет по данным литературы от 10 до 60% [4, 8, 10]. В нашем исследовании, где основную массу составили пациенты с гепатоцеллюлярным раком на фоне хронического гепатита или цирроза печени выполнить радикальное оперативное вмешательство удалось в 46,3% наблюдений. Частота послеоперационных осложнений при оперативном лечении печеночно-клеточного рака по данным литературы колеблется в пределах от 35 до 52%, а летальность достигает 22-30% [4, 9, 11]. По нашим данным эти показатели составили

47,1% и 17,6%, соответственно и зависели от распространенности опухолевого поражения и выраженности печеночной декомпенсации на дооперационном этапе. Одним из перспективных методов лечения нерезектабельного опухолевого поражения печени является выполнение различных рентгенэндоваскулярных вмешательств [2, 3, 10]. Так масляная химиоэмболизация опухоли и химиоинфузия в печеночную артерию у больных с гепатоцеллюлярным раком по нашему опыту позволила увеличить продолжительность жизни в среднем до 19 и 10 месяцев, соответственно. А комбинация регионарной химиотерапии с резекцией печени позволила достигнуть медианы выживаемости в 42 месяца.

Выводы. Таким образом, выполнение резекции печени у пациентов на фоне сопутствующего хронического вирусного заболевания сопровождается более тяжелым послеоперационным течением. Хирургическая тактика у больных первичным раком печени и хроническим гепатитом или циррозом печени требует детальной оценки распространенности опухолевого поражения и гепатоцеллюлярной дисфункции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Базин И.С. Гепатоцеллюлярный рак – современное состояние проблемы / И.С. Базин // Практическая онкология. — 2008. — Т.9, № 4. — С.216—228.
1. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии): Научно—практическое издание; гл. ред.: А.М. Гранов, М.И. Давыдов; ред.: П.Г. Таразов, Д.А. Гранов, Б.И. Долгушин, В.Н. Полысалов, А.А. Поликарпов. — СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2007. — 344 с.
2. Исламбеков З.А. Сравнительная оценка методов лечения гепатоцеллюлярного рака / З.А. Исламбеков, М.Д. Джурраев // Анн. хир. гепатол. — 2009. — Т. 14, № 2. — С. 59—63.

3. Патютко Ю.И. хирургическое лечение злокачественных опухолей печени / Ю.И. Патютко. — М.: Практическая медицина, 2005. — 312 с.
4. Ярошенко Е.Б. Роль вирусных гепатитов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы / Е.Б. Ярошенко, Э.З. Бурневич, Я. Г. Мойсюк // Практическая онкология — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 189—193.
5. Bosh F.X. Epidemiology of primary liver cancer / F.X. Bosh, J. Ribes, J. Borrás // *Semin. Liver Dis.* — 1999. — Vol. 19. — P. 271—285.
6. Fan S.T. Hepatectomy with anultrasonic dissector for hepatocellular carcinoma / S.T. Fan, E.G. Lai, C.M. Lo // *Br. J. Surg.* — 1996. — Vol. 83, № 4. — P. 117—120.
7. Kawarad A. Cholangiocellular of the liver / A. Kawarad, R. Mizumoto // *Amer. J. Surg.* — 1994. Vol. 3. — P. 354—359.
8. Litle S.A. Hepatocellular carcinoma: current surgical management / S.A. Litle, Y. Fong // *Semin. Oncol.* — 2001. — Vol. 28.— P. 474—486.
9. Lygidakis J. Resution versus resection covbined with adjuvant pre— and postoperative chemotherapy— immunotherapy for liver cancer. A New look at an old problem / J. Lygidakis // *Hepato—gastroenterol.* — 1995. — Vol. 42. — P. 155—161.
10. Nagasue N. Liver resection for hepatocellular carcinoma. Result of 229 consecutive patients during 11 years / N. Nagasue, H. Kohno, Y.C. Chang et al. // *Ann. Surg.* — 1993. — Vol. 217. — P. 375—384.

B.N. KOTIV, I.I. DZIDZAVA, S.A. ALENTYEV, A.A. KOCHATKOVA, A.V. SLOBODYANYK, A.V. SAMUJLENKO
Military Medical Academy by S.M. Kirov of Ministry of Defence of Russian Federation, Department of Hospital Surgery, St.Petersburg, Russian Federation

TREATMENT OF PRIMARY HEPATIC CARCINOMA ON THE BACKGROUND OF VIRAL LIVER LESION

In present study the experience of treatment of 67 patients with the prior liver cancer is presented. The hepatocellular cancer was diagnosed in 62 cases (92.5%), cholangiocellular cancer in the rest 5 patients. Viral hepatitis B was evaluated in 28 cases, viral hepatitis C in 19. Surgical treatment was performed in 34, in 22 resection of liver was carried out in cases with chronic viral hepatitis and cirrhosis. 16 (47.1%) patients had complications in postoperative period, hepatocellular insufficiency developed more often in patients with viral lesions. Postoperative mortality was in 17.6%. The 5-year survival was $47 \pm 7.2\%$. 49.3% patients got regional chemotherapy – chemoembolization or chemoinfusion in hepatic artery. Mediana was 19.4 and 10.2 months, consequently. So, patients with viral hepatitis and cirrhosis have more complications in postoperative period after liver resections. Surgical approach needs very careful evaluation of cancer dissemination and liver dysfunction in this category of patients.

Key words: primary liver cancer, chronic viral hepatitis, cirrhosis liver, resection of liver

Стаття надійшла до редакції: 26.04.2011 р.