

К ВОПРОСУ О ВЫБОРЕ ОПЕРАТИВНОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

Заривчацкий М.Ф.^{1,2}, Мугатаров И.Н.^{1,2}, Каменских Е.Д.^{1,2}, Шевчук В.В.¹,
Банковская Л.А.¹, Колыванова М.В.¹, Теплых Н.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: rector@psma.ru;

²Центр хирургии печени ГБУЗ Пермского края «КМСЧ № 1», Пермь

Проведен сравнительный анализ эффективности методов оперативного лечения первичного рака печени у 32 пациентов. По Барселонской системе все пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой были отнесены к стадии заболевания 0-A. Все пациенты были обследованы по общепринятым в клинике методам. Диагноз первичного рака печени был подтвержден до оперативного вмешательства. Резектабельность определяли по распространенности очагового поражения печени и данным обследования. Пациентам с тяжелой сопутствующей патологией выполнена чрескожная радиочастотная абляция опухолей печени. При раннем первичном раке печени (BCLC A) и противопоказаниях к трансплантации печени необходимо обсудить возможность использования методов локальной деструкции опухоли. После резекций печени трехлетняя выживаемость составила $42,86 \pm 4,2\%$, пятилетняя – $23,8 \pm 2,4\%$. После радиочастотной абляции трехлетняя выживаемость составила $43,4 \pm 3,6\%$, пятилетняя – $24,3 \pm 2,7\%$. Радиочастотная абляция может быть рекомендована в качестве составной части комбинированного и комплексного методов лечения опухолей печени при солитарных опухолях от 2 до 3 см в диаметре, или множественных опухолях до трех очагов размерами менее 3 см в диаметре при наличии противопоказаний к резекции печени и множественных очагах. В результате сравнительного анализа лечения пациентов с первичным раком печени с применением различных методов оперативных вмешательств была разработана хирургическая тактика, система интра- и периоперационной безопасности в хирургическом лечении этой группы пациентов. Важная роль в лечении первичного рака печени отводится состоянию свертывающей и противосвертывающей систем крови. С целью предотвращения возможной печеночной недостаточности после оперативного пособия необходимо назначение соответствующей медикаментозной и трансфузионной терапии, трофологической поддержки.

Ключевые слова: первичный рак печени, радиочастотная абляция, резекция печени, послеоперационная печеночная недостаточность, опухолевый рост.

ON THE QUESTION OF CHOOSING AN OPERATIVE METHOD OF TREATMENT PRIMARY LIVER CANCER

Zarivchatskiy M.F.^{1,2}, Mugatarov I.N.^{1,2}, Kamenskikh E.D.^{1,2}, Shevchuk V.V.¹,
Bankovskaja L.A.¹, Kolyvanova M.V.¹, Teplykh N.S.¹

¹E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, e-mail: rector@psma.ru;

²Liver Surgery Center Perm region GBUZ "KMSCH № 1, Perm

A comparative analysis of the effectiveness of surgical treatment of primary liver cancer in 32 patients was carried out. According to the Barcelona system, all patients with hepatocellular carcinoma were assigned to stage 0-A. All patients were examined according to the methods generally accepted in the clinic. The diagnosis of primary liver cancer was confirmed before surgery. Resectability was determined by the prevalence of focal liver damage and examination data. Patients with severe concomitant pathology underwent percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors. In early primary liver cancer (BCLC A) and contraindications to liver transplantation, it is recommended to consider the use of methods of local tumor destruction. After liver resections, the three-year survival rate was $42.86 \pm 4.2\%$, and the five – year survival rate was $23.8 \pm 2.4\%$. After radiofrequency ablation, the three – year survival rate was $43.4 \pm 3.6\%$, and the five-year survival rate was $24.3 \pm 2.7\%$. Radiofrequency ablation can be recommended as an integral part of the combined and complex methods of treatment of liver tumors in solitary tumors from 2 to 3 cm in diameter, or multiple tumors up to three foci less than 3 cm in diameter in the presence of contraindications to liver resection and multiple foci. As a result of a comparative analysis of the treatment of patients with primary liver cancer using various methods of surgical interventions, a surgical tactic, a system of intra - and perioperative safety in the surgical treatment of this group of patients was developed. An important role in the treatment of primary liver cancer is assigned to the state of the blood clotting and anti-bleeding systems. In order to prevent possible liver failure after surgery, it is necessary to prescribe appropriate medication and transfusion therapy, trophic support.

Keywords: primary liver cancer, radiofrequency ablation, liver resection, postoperative liver failure, tumor growth.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) (гепатоцеллюлярная карцинома, печеночноклеточный рак) – наиболее частая (около 85% случаев) злокачественная опухоль печени, исходящая из гепатоцитов. Реже встречается холангиоцеллюлярный рак (холангиокарцинома) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, а также смешанные гепатохолангиокарциномы, фиброламеллярная карцинома, которая формально классифицируется как вариант печеночноклеточного рака [1].

Высокие показатели заболеваемости и неопределённые результаты лечения рака актуализируют проблему. Наиболее частыми опухолями являются рак легких, рак молочной железы, рак простаты, рак желудка, рак шейки матки и рак печени [2]. Среди злокачественных новообразований ГЦР занимает пятое место в мире у мужчин и восьмое – у женщин. Распространенность данной патологии среди всех других опухолей составляет 5–11%. Частота ее на 100 000 населения Европы и США 2–7 случаев, в Китае, Японии, Центральной Африке и Тайване – 23–40, в России – 2,2–17,2. Смертность от ГЦР стоит на третьем месте после рака легкого и желудка. Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 4:1 [2]. Несмотря на успехи в лечении рака печени, до настоящего времени вопросы определения метода лечения, хирургической тактики, объема резекции остаются далекими от разрешения [3]. Приоритетными подходами считают методы оперативного лечения, позволяющие безопасно для больного сохранить максимальный объем функционирующей паренхимы печени и улучшить отдаленные результаты лечения [4; 5].

Цель исследования: проведение сравнительного анализа результативности традиционных и новых методик оперативного лечения первичного рака печени.

Материалы и методы исследования

За период с 1999 по 2019 г. в Пермском краевом лечебно-диагностическом центре «Центр хирургии печени и эндокринной хирургии», на базе кафедры факультетской хирургии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пролечен 31 пациент с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) и 1 с холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) с внутрипеченочной локализацией. Для стадирования первичного рака печени нами применена 8-я редакция (2017 г.) классификации по системе TNM Международного противоракового союза AJCC/UICC [6]. Определение стадии первичного рака печени проводили по Барселонской системе (BCLC – BarcelonaClinicLiverCancer, 1999).

Все пациенты были обследованы по общепринятым в клинике методам. Проведены общеклинические лабораторные исследования, определение онкомаркеров желчных путей (СА 199), желудочно-кишечного тракта (СА 242), раковоэмбрионального антигена (РЭА), альфа-фетопротейна (АФП), ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, компьютерная томография брюшной полости и магнитно-резонансная томография, чрескожная биопсия очаговых образований печени под УЗИ-контролем. Для статистической оценки полученных данных использовались статистические программы Microsoft Office Excel, вычисляли средние величины, средний показатель абсолютных значений отклонений точек данных от среднего, коэффициент корреляции r , достоверность p , достоверность различий определялась по t -критерию Стьюдента, при этом отличия сравниваемых показателей считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Гендерная и возрастная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Гендерно-возрастная характеристика пациентов

Возраст пациентов	Количество пациентов	
	Мужчины (n = 18)	Женщины (n = 14)
16-40 лет	0 (0,00%)	1 (3,12%)
41-60 лет	4 (12,5%)	6 (18,75%)
61-91 год	14 (43,75%)	7 (21,87%)
Всего	18 (56,25%)	14 (43,75%)
Средний возраст, лет	58,5±12,3	44,5±18,4

По Барселонской системе все пациенты с ГЦК были отнесены к стадии заболевания 0-А. Общее состояние пациентов по шкале ECOG соответствовало 0 баллов. По классификации TNM стадия опухоли пациентов соответствовала T1ab-T2-T3, N0M0.

Размер опухолевых очагов печени варьировал от 2 до 10 см. Патология наиболее часто встречалась в левой доле печени: во II-III сегментах – у 12 больных (37,5%); в III сегменте – у 1 (3,12%); в IVa сегменте опухоли локализовались у 3 (9,38%) больных; в V сегменте – у 4 (12,5%); в V-VI сегментах - у 2 (6,25%) пациентов; в V-VII сегментах – у 1 (3,12%); в V-VIII сегментах – у 1 (3,12%); в VI-VII сегментах – у 5 (15,63%); в VIII – у 1 (3,12%); у 2 (6,25%) пациентов была отмечена билобарная локализация опухолей. В 71,88% (n=23) очаговые образования располагались интрапаренхиматозно, в 28,12% (n=9) – субкапсулярно. Количество опухолевых очагов составило от 1 до 3.

Длительность анамнеза с момента установления диагноза первичного рака печени до поступления в хирургическое отделение была $6,7 \pm 1,3$ месяца. Бессимптомное течение заболевания установлено у 84,37% (n=27) пациентов. 15,6% (n=5) больных отмечали ноющую боль в эпигастральной области и правом подреберье, 9,37% (n=3) – жаловались на пальпируемую опухоль в эпигастральной области и правом подреберье. У 11 (34,37%) больных было отмечено увеличение объема живота, размеров печени и бугристость ее краев.

Возможность оперативного лечения образования печени обуславливали распространенностью поражения, его топографическим положением около крупных сосудов, после сонографического, ангиографического и дуплексного исследования, лучевой диагностики, включающей КТ и МРТ. В анамнезе у оперированных 19 (59,37%) больных был перенесенный вирусный гепатит В (n=15, 46,87%) и С (n=4, 12,5%). У этих пациентов во всех случаях было повышение α -фетопротейна (АФП) в 5-10 раз выше нормы (0-10 МЕ/мл). Исход вирусного гепатита в цирроз печени отмечен у 17 больных (53,12%) гепатоцеллюлярной карциномой.

В структуре общей заболеваемости в обеих группах больных лидировали заболевания желудочно-кишечного тракта. Чаще всего встречался цирроз печени (ЦП) - 53,12% (n=17): у мужчин осложнился портальной гипертензией в 9,37% (n=3) случаев, у женщин – в 3,12% (n=1). На второе место выступили хронический гастрит и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: по 28,12% (по 9 пациентов при той и другой патологии).

Изменение биохимических показателей: аспарагиновой и аланиновой трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение уровня билирубина отмечено у больных с циррозом печени. Так, гипербилирубинемия от $22,4 \pm 5,2$ до $48,5 \pm 12,7$ мкмоль/л, а повышение АСТ и АЛТ в $1,5 \pm 0,2$ раза выше нормы выявлены в 25% (n=8) случаев, что объясняется дисфункцией печени вследствие замещения нормальной паренхимы узлами-регенератами. Соответственно повышались показатели ЩФ и γ -глутамилтранспептидазы, как более чувствительных маркеров цитолиза.

В наших наблюдениях всем пациентам была выполнена корбиопсия опухоли печени. Диагноз первичного рака печени был подтвержден до оперативного вмешательства. В ходе хирургического пособия 21 пациенту была проведена резекция печени, в том числе одному с ГЦР и одному с ХЦР – правосторонняя гемигепатэктомия, бисегментэктомия – 17 при ГЦР, сегментэктомия 2 при ГЦР, радиочастотная абляция (РЧА) – 11.

Резекцию печени выполняли, отступив от краев опухоли минимум на 2 см. Состояние краев резекции оценивали в соответствии с принятой классификацией: если отсутствовали признаки опухолевого роста по периферии резецированной ткани в процессе патогистологического исследования (R0) – полная резекция, если имелись признаки

опухолевого роста по периферии резецированной ткани в процессе патогистологического исследования (R1), если визуализировались в процессе оперативного пособия остатки опухоли (R2). В наших исследованиях из 21 резекции печени R0 соответствовало 20 случаев (95,24%), R1 – 1 случай (4,76%). Интраоперационное фото и макропрепарат при холангиокарциноме правой доли представлены на рисунке 1.

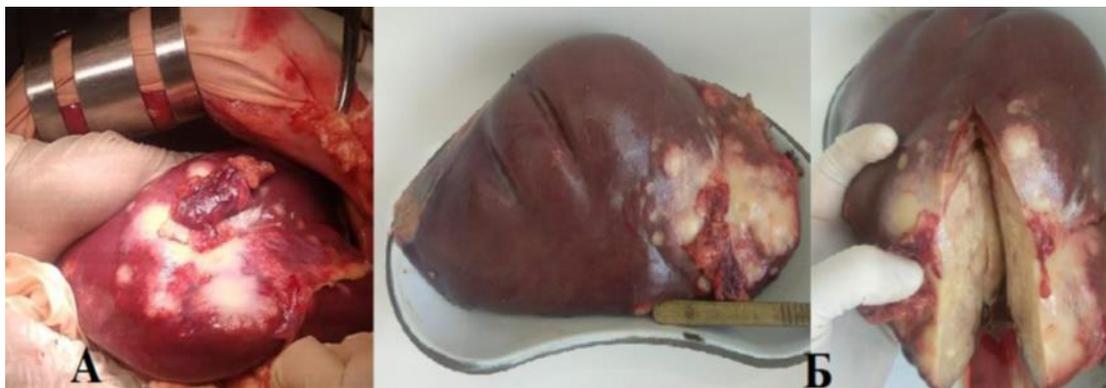


Рис. 1. Холангиокарцинома правой доли. Интраоперационное фото (А), макропрепарат (Б)

У 11 больных отмечено наличие сопутствующей патологии, такой как ишемическая болезнь сердца (n=3), обструктивный бронхит и бронхиальная астма с дыхательной недостаточностью в стадии субкомпенсации (n=2), портальная гипертензия (n=4), сахарный диабет 2 типа в стадии субкомпенсации (n=2). Этим пациентам выполнена чрескожная РЧА опухолей печени в стадиях T1aN0M0, T1bN0M0 (BCLC 0, A; ECOG 0).

Условиями для выполнения чрескожной РЧА были:

- билобарное расположение опухолевых очагов;
- наличие противопоказаний к резекции печени из-за имеющейся выраженной тяжелой сопутствующей патологии;
- наличие в печени 3 и менее опухолевых узлов диаметром до 3 см;
- остаточная опухоль после ранее проведенной РЧА;
- возможность безопасного доступа к опухоли (расположение узлов не ближе 1 см от воротной или печеночных вен, долевых желчных протоков).

Противопоказаниями для проведения РЧА были: наличие у пациента искусственного водителя ритма; цирроз печени класса С по Child-Pugh; некорригируемая коагулопатия; генерализация процесса; субкапсулярное расположение опухоли с прилеганием к желчному пузырю, петле кишки, стенке желудка [7].

Для проведения РЧА нами использован генератор Radionics Cool-tip RF Ablation Sistem в режим Impedance control. Используются одиночные охлаждаемые электроды с длиной рабочей (неизолированной) части 30 мм. Пункция очага производилась под ультразвуковым

контролем (Logic E, конвексный датчик – 3,5 МГц), контролировали расположение электрода из нескольких точек, убедившись, что электрод точно находится в центре опухоли [8].

После прицельной пункции опухоли включалась подача охлажденного изотонического раствора хлорида натрия роликовым насосом, и включался генератор в импеданс–зависимом режиме. Это позволяло автоматически уменьшать мощность при увеличении сопротивления подвергнутых РЧА тканей. Таким образом, увеличивалась зона коагуляционного некроза. Одновременно проводился непрерывный ультразвуковой контроль области РЧА с перифокальными анатомическими структурами (рис. 2).



Рис. 2. Процесс РЧА: гиперэхогенная зона индуцированных изменений, сопоставимая с размерами опухоли по данным УЗИ

Продолжительность РЧА составила 8-30 минут, в среднем 16 минут. После завершения РЧА выполняли коагуляцию пункционного канала с целью предотвращения имплантационного метастазирования и достижения гемостаза в рабочем режиме Manualcontrol при максимальной мощности воздействия.

Результаты исследования и их обсуждение

В течение первых 3 суток после проведения РЧА была зафиксирована лихорадка (до 38 °С) у 14 (25,5%) пациентов. Предъявляли жалобы на умеренный болевой синдром в правом подреберье и эпигастрии все пациенты на протяжении первых трех-пяти суток.

В первую неделю после сеансов РЧА в биохимическом анализе крови у всех пациентов зарегистрировано трехкратное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы. Назначение в послеоперационном периоде гептрала по 400 мг в сутки или ремаксоло по 400 мл ежедневно в течение 5 дней позволило нормализовать биохимические показатели.

После резекций печени трехлетняя выживаемость составила $42,86 \pm 4,2\%$, пятилетняя – $23,8 \pm 2,4\%$. После РЧА годовичная выживаемость составила $81,81 \pm 5,5\%$, в течение двух лет – $63,63 \pm 10,3\%$, в течение трех и пяти лет соответственно – $43,4 \pm 3,6\%$ и $24,3 \pm 2,7\%$, $p \leq 0,05$.

Послеоперационные осложнения после оперативного лечения первичного рака печени представлены в таблице 2.

Таблица 2

Послеоперационные осложнения после резекций печени и РЧА по поводу первичного рака печени

Осложнение	Резекция печени (n=3; 9,37%)	РЧА (n=4; 9,37%)
Кровотечение	1 (3,12%)	0
Поддиафрагмальный абсцесс	1 (3,12%)	0
Реактивный плеврит	1 (3,12%)	1 (3,12%)
Билома в зоне оперативного вмешательства	0	1 (3,12%)
Наружный желчный свищ	0	1 (3,12%)

Кровотечение из зоны резекции печени возникло в раннем послеоперационном периоде в 1 случае (3,12%), по дренажам из брюшной полости было отмечено активное поступление крови. Произведена релапаротомия, хирургический гемостаз и редренирование брюшной полости.

Реактивный плеврит разрешали чрескожными плевральными пункциями под УЗ-контролем, назначением верошпирона по 100 мг в сутки утром однократно в течение 10 дней. Поддиафрагмальный абсцесс был дренирован чрескожно под УЗ-контролем дренажом rugtail, полость гнойника санировалась раствором 0,05% хлоргексидина биглюконата. На 5-е сутки после дренирования гнойно-воспалительный процесс разрешился. Билома в зоне РЧА у пациента 69 лет сформировалась на 4-е сутки после операции в объеме 50 мл. Билома также была дренирована чрескожно под ультразвуковым контролем. Дренаж rugtail был извлечен через 5 суток в связи с прекращением желчеистечения по нему и отсутствием жидкостного скопления в зоне биломы при контрольном УЗИ.

В результате сравнительного анализа лечения пациентов с первичным раком печени с применением различных методов оперативных вмешательств была разработана хирургическая тактика, система интра- и периоперационной безопасности в хирургическом лечении этой группы пациентов.

Нами выполнена 21 (65,62%) резекция печени: из них 2 (6,25%) гемигепатэктомии, 17 (53,12%) малых резекций, 2 (6,25%) экономные резекции. Также выполнено 11 (34,37%) РЧА при первичном раке при опухолях до 3 см в диаметре.

Были резко ограничены показания к открытым оперативным вмешательствам из-за их высокой травматичности, большого количества осложнений, возникающих в послеоперационном периоде и во время операции. Но, несмотря на высокую эффективность, малотравматичность и меньшее количество осложнений при малых и экономных резекциях печени и РЧА, есть пациенты, которым данные способы вмешательств не применимы в силу ряда причин, связанных с циррозом печени, коагулопатией, печеночной недостаточностью, тяжелой сопутствующей патологией у более чем половины таких пациентов. Также при возникновении послеоперационных осложнений зачастую приходится прибегать к лапаротомии для их устранения.

Резекция печени – метод выбора лечения раннего первичного рака печени без сопутствующего цирроза. При раннем первичном раке печени (BCLC A) и противопоказаниях к трансплантации печени рекомендуется рассмотреть применение методов локальной деструкции опухоли. Чрескожную РЧА первичного рака печени под ультразвуковым контролем необходимо выполнять при солитарных опухолях от 2 до 3 см или при множественных опухолях печени в количестве до трёх и размерами менее 3 см в диаметре, при их расположении в толще паренхимы печени и задних сегментах, при наличии противопоказаний к резекции печени. Радиочастотная абляция может быть рекомендована в качестве составной части комбинированного и комплексного методов лечения опухолей печени.

При определении тактики при лечении первичного рака печени необходимо обратить внимание на состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови, поскольку при диффузных поражениях печени наблюдается снижение резервов системы гемостаза, кровотечения при сопутствующем хроническом гепатите и циррозе обусловлены гипокоагуляцией и усилением активности фибринолиза, кроме того, на фоне цирроза печени часто развивается гиперспленизм с подавлением тромбоцитарного ростка и нарушением функции тромбоцитов, и в ряде случаев равновесие между состоянием свертывающей и противосвертывающей систем может легко сдвигаться в сторону тромбофилии, поэтому изучение и коррекция системы гемостаза в резекционной хирургии больных с очаговыми заболеваниями печени на фоне ее диффузного поражения позволяют предупредить развитие кровотечения во время резекции печени и в раннем послеоперационном периоде, а также развитие послеоперационной печеночной недостаточности [8].

Выводы

1. Резекцию печени можно рассматривать как метод выбора при ранней стадии ГЦР (BCLC 0) больным без сопутствующего цирроза или с компенсированным циррозом печени.

Позитивные послеоперационные результаты отмечены при диаметре опухоли до 5 см, в границах органа, без вовлечения в процесс магистральных сосудов.

2. При раннем первичном раке печени (BCLC A) и противопоказаниях к трансплантации органа, при крупных опухолях до 3 см в диаметре или множественных опухолевых очагах в количестве до трёх, размерами менее 3 см в диаметре, при наличии противопоказаний к резекции печени показана локальная деструкция опухоли методом радиочастотной абляции в составе комбинированного и комплексного лечения.

3. Печеночная недостаточность при наличии цирроза печени снижает резервы системы гемостаза, усиливает фибринолитическую активность. Часто на этом фоне дебютирует гиперспленизм с угнетением тромбоцитарного ростка и дисфункцией тромбоцитов. С целью предотвращения возможной печеночной недостаточности после оперативного пособия необходимо назначение соответствующей медикаментозной и трансфузионной терапии, трофологической поддержки.

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Рак печени (гепатоцеллюлярный). Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России". Одобрен: Научный совет Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 20 декабря 2019 г. М., 2020. 57 с.
2. Макимбетов Э.К., Салихар Р.И., Туманбаев А.М., Токтаналиева А.Н., Керимов А.Д. Эпидемиология рака в мире // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29718> (дата обращения: 16.06.2021).
3. Перескоков С.В., Дмитриев А.В., Грошин В.С., Тареева Д.А., Козыревский М.А. Хирургия печени: от истоков развития до современных возможностей // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27009> (дата обращения: 16.06.2021).
4. Патютко Ю.И., Подлужный Д.В., Поляков А.Н., Насонова Е.А., Кудашкин Н.Е. Резекция VII—VIII сегментов печени: есть ли целесообразность реконструкции правой печеночной вены? // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021. № 4. С. 29-33.
5. Kubo N., Araki K., Harimoto N., et al. Hepatic resection for the right hepatic vein drainage area with indocyanine green fluorescent imaging navigation. J. Hepatobiliary Pancreat Sci. 2020. DOI: 10.1002/jhbp.728.
6. Бредер В.В., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Петкау В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным

раком. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. vol.10. № 3s2. 2020 Т. 10. 25. С. 450-469.

7. Чубовский А.И. Радиочастотная абляция в лечении злокачественных опухолей печени // COLLOQUIUM-JOURNAL. 2018. № 13-2 (24). С. 15-17.

8. Заривчацкий М.Ф., Мугатаров И.Н., Каменских Е.Д., Косяк А.А., Гаврилов О.В., Мальгинов К.Е., Колеватов А.П. Профилактика и лечение осложнений при резекциях очаговых образований печени //Анналы хирургической гепатологии. 2013. № 3. Т. 18. С. 47-53.