

НИИ клинической
онкологии ГУ РОНЦ
им. Н.Н.Блохина РАМН,
г.Москва

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак, Е.С. Чучуев, А.Д. Гахраманов, А.А.Иванов

При гепатоцеллюлярном раке остро стоит вопрос о возможности проведения обширных резекций печени при наличии в ней сопутствующих патологических процессов, а также выполнения повторных оперативных вмешательств при диагностировании метакронных опухолей печени, рецидивов и метастазов в оставшейся части органа

Первичный рак печени является одним из наиболее тяжелых заболеваний, который встречается в пределах от 1,08 до 50,6% всех злокачественных новообразований в мире [5, 8, 10, 17, 18]. Гепатоцеллюлярный рак по частоте составляет около 85% всех злокачественных опухолей печени. Примерно 5-10% первичного рака печени приходится на холангиоцеллюлярный рак, а оставшаяся часть – на более редкие новообразования: гемангиосаркому, гепатобластому и мезенхимальные опухоли [1]. В большинстве стран мира отмечается рост заболеваемости и смертности от первичного рака печени. В России ежегодно регистрируется более 7000 случаев первичного рака печени. Гепатоцеллюлярный рак более чем в 80% случаев возникает на фоне цирроза печени. Самой частой причиной развития цирроза являются гепатиты В и С [4]. К другим провоцирующим факторам относятся: афлотоксин, алкоголь, оральные контрацептивы. Заболеваемость холангиоцеллюлярным раком повышается в регионах, эндемичных по гельминтозам класса трематод.

В настоящее время основным методом лечения первичного рака печени остается хирургическое лечение. Однако остро стоит вопрос о возможности проведения обширных резекций печени, резекций печени при наличии в ней сопутствующих патологических процессов, а также выполнения повторных оперативных вмешательств при диагностировании метакронных опухолей печени, рецидивов и метастазов в оставшейся части печени. При невозможности оперативного вмешательства в связи с выраженными сопутствующими заболеваниями или распространенностью опухолевого процесса используется радиочастотная термоабляция, криодеструкция, артериальная химиоэмболизация и полихимиотерапия.

Материал и методы

В хирургическом отделении опухолей печени и поджелудочной железы РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН выполнено 1004 резекции печени, из них 174 (17,3%) по поводу первичного рака печени, среди последних в 85,1% случаев диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома (148 пациентов) и у 26 пациентов (14,9%) – холангиоцеллюлярный рак. Среди оперированных пациентов мужчин было 106 (60,9%), а женщин – 68 (39,1%). Возраст больных варьировал от 13 до 74 лет, средний возраст 49,7 лет. Сопутствующие вирусные гепатиты диагностированы в 43,5% случаев, а гистологически подтвержденный цирроз печени у 39,2% пациентов. Данные по распространенности опухолевого процесса в печени представлены в табл. 1. Несмотря на преобладание солитарных и монолобарных опухолей в печени, хирургическому лечению так же подвергались пациенты с множественными и биллобарными очагами при условии соблюдения радикальности операции в объеме R0. Исключением составили 27 пациентов (15,5%), операции которым проводились по жизненным показаниям с санационной целью или при угрозе разрыва опухо-

Таблица 1
Распространенность опухолевого процесса в печени

	Гепатоцеллюлярный		Холангиоцеллюлярный	
	Абс.	%	Абс.	%
Солитарные	83	56,1	10	38,5
Единичные	23	15,5	9	34,6
Множественные	42	28,4	7	26,9
Монолобарные	108	73	16	61,5
Биллобарные	40	27	10	38,5

ли. Обширные резекции печени выполнены у 120 пациентов (69%), из них правосторонняя гемигепатэктомия в 48,8% случаев, левосторонняя гемигепатэктомия в 27,3%, расширенные гемигепатэктомии у 23,9% больных. Экономные резекции произведены у 49 (28%) пациентов. В группе с сопутствующим циррозом печени обширные резекции печени выполнены в 58,1% случаях, экономные в 37,5%.

Для проведения обширных резекций печени мы руководствовались следующими показаниями:

- Отсутствие цирроза или цирроз печени Child A.
- Первая или вторая стадии угнетения поглотительно-выделительной функции печени, определяется методом радиоизотопной диагностики ^{99}Tc Brom MESIDA.
- Достаточные размеры остающейся паренхимы печени (не менее 30%, а при сопутствующем циррозе печени не менее 50%).
- Невозможность выполнения экономной резекции печени.

У 5 больных (3%) выполнены локальные методы деструкции (термоабляция или криодеструкция). Данные методы нами используются у больных с солитарными, единичными опухолями печени размером до 5 см и выраженным сопутствующим циррозом печени (Child B).

Для соблюдения радикальности операции при инфильтрации опухолью смежных анатомических структур в 5 случаях мы выполнили резекцию магистральных сосудов, в 2 – резекцию правого надпочечника и по одному случаю дистальную резекцию поджелудочной железы и нефрэктомии.

У 19 больных (10,9%) при прогрессировании опухолевого процесса выполнены повторные операции, из них по поводу гепатоцеллюлярного рака 16 случаев (84%), холангиоцеллюлярного – 3 (16%). Повторные операции на печени проведены у 13 больных (68,4%), из них обширные резекции у 4 пациентов (30,8%), экономные у 9 (69,2%). В остальных случаях (6 человек) в связи с метастатичес-

ким поражением лимфатических узлов выполнена лимфодиссекция, у 3 больных опухолевое поражение распространялось на поджелудочную железу, из них в 2 случаях потребовалась операция в объеме гастропанкреатодуоденальной резекции, а в 1 – дистальной резекции поджелудочной железы.

Результаты

Среди всех больных послеоперационные осложнения диагностированы в 43,6% случаев, их характер представлен в табл. 2. Наиболее часто в структуре осложнений встречались печеночная недостаточность, реактивные плевриты, пневмония и желчные свищи. Послеоперационная летальность в анализируемой группе составила 6,9%, основными причинами послужили: медикаментозно некорректируемая печеночная недостаточность, приводящая к полиорганной недостаточности, массивная кровопотеря с последующим развитием ДВС-синдрома, инфекционно-воспалительные осложнения с исходом в сепсис (табл.3).

Отмечено увеличение количества осложнений и летальности после обширных резекций печени (46,9 и 7,1% соответственно) чем после экономных операций (37 и 4,3%). Также послеоперационный период ухудшает наличие сопутствующих заболеваний печени. Послеоперационные осложнения и летальность при сопутствующей вирусном гепатите составили 55,6 и 11,1% соответственно, а в остальной группе 38,7 и 4,8%. При сопутствующем циррозе печени данные показатели соответственно составили 56,3 и 11,6%, а в остальной группе 33,3 и 4,8%.

В группе с сопутствующим циррозом печени мы проанализировали частоту послеоперационных осложнений и летальность в зависимости от объема операции. Так осложнения после обширных и экономных резекций печени диагностированы в 48 и 56,6% случаев соответственно ($p=0,31$), а летальность в 16 и 5,5% ($p=0,08$).

Таблица 2
Осложнения после резекций печени, выполненных по поводу первичного рака печени

Характер осложнений	Количество больных	
	Абс.	%
Печеночная недостаточность	50	38,5
Реактивные плевриты, пневмония	24	18,7
Желчные свищи	19	14,7
Поддиафрагмальные абсцессы	13	10
Портальная гипертензия	10	7,8
Нагноение п/о раны	4	3,4
ДВС	3	2,3
Кровотечение	3	2,3
Сепсис	3	2,3

Таблица 3
Причины летальных случаев после резекций печени, выполненных по поводу первичного рака печени

Причины летальности	Количество больных	
	Абс.	%
Печеночно-почечная недостаточность	7	58
ДВС	2	16,7
Кровотечение	2	16,7
Сепсис	1	8,6

После повторных операций летальность отсутствовала, а послеоперационные осложнения диагностированы у 5 пациентов (26,3%).

Радикальные операции выполнены у 147 больных (85%), именно эта группа пациентов рассматривалась в анализе отдаленных результатов лечения больных первичным раком печени. Кумулятивная 5 и 10-летняя выживаемость после радикальных резекций, выполненных по поводу гепатоцеллюлярного рака составила $58,8 \pm 6,5$ и $36,4 \pm 7,5\%$ соответственно, а медиана – 62 месяца. В табл. 4 представлены отдаленные результаты лечения гепатоцеллюлярного рака в зависимости от ряда основных факторов прогноза. При многофакторном анализе выявлено достоверное отрицательное влияние на отдаленные результаты лечения таких факторов, как множественные и билобарные очаги в печени, инвазия магистральных сосудов.

Холангиоцеллюлярный рак обладает более агрессивным течением, так нами выявлена только 2-летняя выживаемость - $62,9 \pm 16,7\%$, а медиана составила 27 месяцев.

Обсуждение

В настоящее время резекция остается единственным методом в лечении первичного рака печени [11, 14, 16], но резектабельность при карциноме печени варьирует в пределах от 6 до 67% [5, 11, 13].

По литературным данным, абсолютными противопоказаниями к резекциям печени являются: генерализация опухолевого процесса на обе половины печени, множественные метастазы в лимфатических узлах и органах (легкие, кости), выраженный цирроз печени, поражение опухолевыми узлами кавальных и портальных ворот печени, нижней полой вены, тяжелое общее состояние больного [3, 9, 16]. Однако некоторые из вышеперечисленных противопоказаний, такие как множественные, билобарные метастазы в печени, вовлечении магистральных сосудов и соседних органов, мы считаем относительными. В доказательство этому мы провели хирургическое лечение данной группы пациентов и пришли к выводу, что при условии соблюдения радикальности операции в объеме

R0 целесообразно выполнение таких вмешательств на печени, так как это позволяет добиться длительной ремиссии опухолевого процесса, хотя вышеперечисленные факторы являются неблагоприятными в прогнозе опухолевого заболевания (табл. 4).

Мы согласны с мнением, что при резекциях печени по поводу ее поражения злокачественной опухолью, могут выполняться большие и предельно большие резекции печени, где меньший объем резекции невыполним без ущерба радикальности операции, а функциональное состояние оставшейся части печени способно обеспечивать метаболические потребности организма больного в послеоперационном периоде [3, 15]. Основной объем оперативных вмешательств на нашем материале пришелся на обширные резекции печени 69%. Даже при сопутствующем циррозе печени (Child A) для обеспечения объема резекции R0 в большинстве случаев (58,1%) мы выполняли обширные операции на печени.

Послеоперационные осложнения после резекции печени при первичном раке по данным литературы варьирует от 35 до 52% [7, 12, 14, 19]. В нашем исследовании послеоперационные осложнения возникли у 43,6% пациентов (табл. 2). Специфическими осложнениями принято считать кровотечение из культи печени, желчные перитониты, желчные свищи, поддиафрагмальные абсцессы, секвестрацию участков печени и печеночную недостаточность. В непосредственной связи с частотой и тяжестью послеоперационных осложнений стоит летальность после резекции печени. Процент летальности колеблется в различных пределах - от 3,5 до 21,8%. [2, 14, 16, 20]. По нашим данным, послеоперационная летальность составила 6,7%. Основной причиной послужила печеночная недостаточность на фоне исходного цирроза печени (табл.3). Имеются публикации о том, что при больших и предельно больших резекциях печени послеоперационная летальность достигает 30-50% [2, 16, 20], мы отметили повышение данного показателя только до 7,1%. Большие влияния на непосредственные результаты лечения первичного рака печени оказывают вирусные гепатиты и цирроз печени [7, 21]. Это происходит вследствие того, что у пациентов с сопутствующими

Таблица 4
Выживаемость больных гепатоцеллюлярным раком после хирургического лечения в зависимости от факторов прогноза

Фактор		Выживаемость		Медиана (мес.)	Анализ	
		5 лет	10 лет		Одно факторный	Много факторный
Доля	Монолобарное	$64,2 \pm 7,6$	$33,7 \pm 9$	62	$p=0,27$	$p=0,024$
	Билобарное	$35 \pm 11,3$	$35 \pm 11,3$	32		
Количество	От 1 до 3	$59,8 \pm 7,4$	$34,9 \pm 8,1$	62	$p=0,073$	$p=0,005$
	Более 3	$41,2 \pm 11,9$	$41,2 \pm 11,9$	18		
Размер	До 5 см	$73,6 \pm 11,9$	$42,1 \pm 15,3$	70	$p=0,28$	$p=0,14$
	Больше 5 см	$50,1 \pm 7,6$	$32,4 \pm 8,2$	60		
Линия резекции	До 1 см	$42,5 \pm 13,6$	$21,3 \pm 16,5$	38	$p=0,15$	$p=0,81$
	Более 1 см	$58,7 \pm 7,3$	$37,4 \pm 8,1$	62		
Цирроз печени	Нет	$50 \pm 7,3$	$30,7 \pm 7,8$	62	$p=0,18$	$p=0,59$
	Есть	$49,6 \pm 18,3$	$49,6 \pm 18,3$	60		
Дифференцировка	Высокая	$50,7 \pm 10,1$	$38 \pm 13,3$	81	$p=0,38$	$p=0,99$
	Низкая	-	-	-		
Инвазия сосудов	Нет	$54,6 \pm 7,5$	$35,6 \pm 8$	62	$p=0,34$	$p=0,033$
	Есть	$34,9 \pm 16,7$	-	50		

патологическими процессами в печени хуже ее резервная функция и имеется многоцентровые поражения [15]. По нашим данным, также отмечено увеличение количества послеоперационных осложнений и летальности при сопутствующих вирусных гепатитах до 55,6 и 11,1% соответственно, при циррозе печени до 56,3 и 11,6%. Сравнительная оценка непосредственных результатов лечения пациентов первичным раком печени на фоне цирроза (Child A), перенесших операции различного объема, показала возможность выполнения гемигепатэктомии, но в данной группе следует тщательно проводить отбор пациентов на обширную резекцию печени.

Что касается повторных операций при первичном раке печени, то, по данным литературы, летальность колеблется от 2,3 до 8% [14, 20]. У других авторов [1] отсутствовала послеоперационная летальность при повторных резекциях, а число осложнений при них не превышало такой показатель при первичных вмешательствах. В нашем исследовании послеоперационные осложнения встречались у 26% пациентов, что также не превышало количество после первичных операций, и летальности также не отмечено.

Основным критерием эффективности хирургического лечения больных раком печени является выживаемость. Пятилетняя выживаемость после резекции печени при гепатоцеллюлярном раке, по данным литературы, варьирует от 25 до 55% [5, 6]. У нас при тщательном мониторинге пациентов 5-летняя выживаемость составила 58,8%. Многие факторы, такие как общее состояние пациента (сопутствующий гепатит, цирроз печени), макро- и микроскопическая характеристика опухоли (размер, коли-

чество опухолевых узлов, внепеченочная распространенность, инвазия сосудов, расстояние от линии резекции до опухоли) являются важными прогностическими факторами [6, 20-22]. По нашим данным, при многофакторном анализе выявлено отрицательное влияние на выживаемость пациентов таких факторов, как множественные и биллобарные опухоли в печени, инвазия в магистральные сосуды (табл.4). Однако, по нашим данным, больные с вышеперечисленными факторами живут более 10 лет (табл.4), поэтому это не должно быть абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению.

Результаты лечения холангиоцеллюлярного рака печени остаются не утешительными. По литературным данным, 5-летняя выживаемость пациентов колеблется от 26% до 35% [11]. Но анализ наших данных показал только 2-летнюю выживаемость 62,9%. По нашему мнению, такие неудовлетворительные результаты связаны с тем, что в большинстве случаев, в связи с агрессивным характером опухоли, нам приходилось оперировать больных уже в четвертой стадии заболевания (табл.1) и операции носили паллиативный характер.

В настоящее время хирургическое лечение включает как резекцию печени, так и ортотопическую трансплантацию печени. Основными показаниями для ортотопической трансплантации являются солитарные опухоли, не превышающие 5 см в диаметре или не более 3 очагов в печени размером до 3 см, отсутствие внепеченочного распространения опухоли. Выживаемость пациентов между этими группами сопоставима, использование трансплантации печени ограничено из-за сложности в подборе доноров и высокой стоимости [12].

Литература

1. Arai S., Monden K., Niwano M. et al. Results of surgical treatment for recurrent hepatocellular carcinoma: comparison of outcome among patients with multicentric carcinogenesis, intrahepatic metastasis, and extrahepatic.
2. Bartolozzi C., Lencioni R., Caramella D. et al. Treatment of large HCC: transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization // Radiology. – 1995. – Vol.197 – P.812-818
3. Beasley R.P., Hwang L-Y. Overview on the epidemiology of hepatocellular carcinoma.-In: Hollinger F. B., Lemon S.M., Margolis H. S. Viral Hepatitis and liver disease. – Baltimore: Williams & Wilkins. – 1991. – p.532-535.
4. Bosch F.X., Ribes J., Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer //Semin. Liver Dis. – 1999. – Vol.19 – P.271-285.
5. Caballero T. et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. An immunohistochemical and ultrastructural study // Histopathology. – 1985. – Vol. 9 – P. 445-456.
6. Cance W.G., Stewart A.K., Menck H.R. The National Cancer Data Base Report on treatment patterns for hepatocellular carcinomas: improved survival of surgically resected patients, 1985-1996 // Cancer. – 2000. – Vol.88. – P.912-920.
7. Chen J.H., Chau G.Y., Lui W.Y., Tsay S.H., King K.L., Loong C.C., Hsia C.Y., Wu C.W. Surgical results in patients with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma and positive hepatitis B early antigen //World. J. Surg. – 2000. – Vol.24. – P.383-387.
8. Fan S.T., Lai E.G., Lo C.M. et al. Hepatectomy with an ultrasonic dissector for hepatocellular carcinoma // Brit. J. Surg. – 1996. – Vol.83. – P.117-120.
9. Fujiyama S. Early detection of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis by combined assay of Des-γ-Carboxy Prothrombin and α-fetoprotein: a prospective study // Hepato-Gastroenterology. – 1995 – Vol.42 – P. 387-393.
10. Huo T.I., Lee S.D., Wu J.C. Staging for hepatocellular carcinoma: look for a perfect classification system // J. Hepatol. – 2004. Jun. – Vol.40(6) – P.1041-1042.
11. Kawarada A., Mizumoto R. Cholangiocellular carcinoma of the liver // Amer. J. Surg. – 1994. – Vol.3. – P. 354-359.
12. Little S.A., Fong Y. Hepatocellular carcinoma: current surgical management // Semin. Oncol. – 2001. – Vol.28. – P.474-486.
13. Lygidakis J. et al. Resection versus Resection combined with Adjuvant Pre- and Post- Operative Chemotherapy-Immunotherapy for Liver cancer. A New Look at an Old Problem // Hepato-Gastroenterol. – 1995. – Vol. 42 – P. 155-161.

14. Nagasue N, Kobno H, Chang Y.C. et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma. Results of 229 consecutive patients during 11 years // *Ann. Surg.* – 1993. – Vol.217 – P.375-384.
15. Noguchi K, Nakashima O, Nakashima Y, Sbiota K, Nawata H, Kojiro M. Clinicopathologic study on hepatocellular carcinoma negative for hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis C virus // *Int. J. Mol. Med.* – 2000. – Vol.6 – P.661-665.
16. Oka H, Kurioka N, Kim N. et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // *Hepatology.* – 1990. – Vol.12 – P.680-687.
17. Shimada M, Rikimaru T, Hamatsu T, Yamashita Y, Terasbi T, Taguchi K, Tanaka S, Shirabe K, Sugimachi K. The role of macroscopic classification in nodular-type hepatocellular carcinoma // *Am. J. Surg.* – 2001. – Aug. – Vol.182(2). – P.177-182.
18. Soper R, Himmelreich U, Painter D, Somorjai R.L., Lean C.L., Dolenko B, Mountford C.E., Russell P. Pathology of hepatocellular carcinoma and its precursors using proton magnetic resonance spectroscopy and a statistical classification strategy // *Pathology.* – 2002, Oct. – Vol.34(5) – P.417-422.
19. Starzl T.E., Iwatsiki S. et al. Treatment of fibrolammelar hepatoma with partial or total hepatectomy and transplantation of the liver // *Surg. gynecol. Obstet.* – 1986. – Vol.162 – P.145-148.
20. Tang ZY. Hepatocellular carcinoma // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000, 15 Suppl:G1.
21. Wu C.C., Ho W.L., Chen J.T., Tang J.S., Yeh D.C., P'eng F.K. Hepatitis viral status in patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma // *Brit. J. Surg.* – 1999. – Vol.86 – P.1391-1396.
22. Zhan Z, Liu Q, He J, Yang J, Yang G, Wu M. The effect of preoperative transcatheter hepatic arterial chemoembolization on disease-free survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma // *Cancer.* – 2000. – Vol.89. – P.2606-2612.