

Современные подходы к терапии опухолевых поражений печени

По материалам XX юбилейного международного конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ



18-20 сентября в г. Донецке состоялся XX юбилейный международный конгресс Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии», в котором приняли участие более 400 специалистов из России, Украины, Молдовы, Беларуси, Узбекистана. На мероприятии были всесторонне освещены новые достижения хирургической гепатологии, рассмотрены вопросы профилактики послеоперационных осложнений и другие актуальные проблемы.

Формат секций предполагал комментарий рецензента после каждого прозвучавшего доклада, что стало поводом для живых дискуссий и активного обсуждения неоднозначных моментов. Особое внимание было уделено современным подходам к лечению опухолевой патологии печени, включая метастатические поражения этого органа. С основными положениями докладов, касающихся терапии опухолевых поражений печени, мы предлагаем ознакомиться нашим читателям.



Член-корреспондент РАМН, руководитель отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, заведующий кафедрой хирургической гепатологии ФПО Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор Дмитрий Анатольевич Гранов рассказал о современных технологиях, применяемых в лечении пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой и метастатическим поражением печени при колоректальном раке (КРР), а также представил собственный опыт лечения таких больных.

— Современные методики, применяемые для лечения пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой и метастатическим поражением печени при КРР в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», включают:

- классическую химиоинфузию в печеночную артерию (ХИПА) с целью создания кратковременной повышенной концентрации препарата в опухоли (эффект первого контакта) и одновременно снижения системной токсичности;

- химиоэмболизацию печеночной артерии (ХЭПА) и масляную химиоэмболизацию печеночной артерии (МХЭПА) для достижения длительно сохраняющейся высокой концентрации химиопрепарата и эффекта ишемии опухоли;
- химиоэмболизацию воротной вены (ХЭВВ); применяется в дополнение к ХЭПА и позволяет достичь усиления противоопухолевого эффекта);

- радиоэмболизацию;
- радиостатотную абляцию (РЧА).

Современные порт-катетеры, устанавливаемые в печеночную артерию, позволяют проводить длительную чрескожную ХИПА. При выполнении данной методики очень важно определить, достигается ли целевая перфузия препаратом; с этой целью используется гепатосцинтиграфия. Чем ближе к опухоли установлен катетер, тем более выражен противоопухолевый эффект при минимальном отрицательном действии на неповрежденную паренхиму печени.

При МХЭПА в печеночную артерию вводят смесь водного раствора химиопрепарата с масляным контрастным препаратом, после чего выполняют окклюзирование печеночной артерии. Применяется эта методика прежде

всего при гепатоцеллюлярном раке и гиперваскулярных метастазах. Патологические опухолевые сосуды не имеют мышечной стенки, в них длительно задерживается масляный препарат. Удлинению времени контакта препарата с клетками опухоли способствует окклюзия печеночной артерии. При гиповаскулярных метастазах данная методика малоэффективна.

После эмболизации артериального русла периферические участки опухоли начинают интенсивнее снабжаться портальной кровью, поэтому для усиления эффекта МХЭПА может быть дополнена масляной ХЭВВ. Было показано, что комбинированная эмболизация при гепатоцеллюлярном раке позволяет более значимо увеличить среднюю продолжительность жизни (СПЖ).

Применяя перечисленные методики, важно контролировать их эффективность. Как правило, по результатам КТ ежемесячно определяется динамика размеров опухоли. Если лечение с первых месяцев не приводит к уменьшению злокачественной опухоли, следует использовать другую методику (локальную, регионарную, системную химиотерапию либо их сочетания).

В эффективности применяемых методов лечения мы смогли убедиться на основании данных ретроспективного анализа терапии пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой и метастатическим поражением печени при КРР, госпитализированных в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий». В исследовании приняли участие 880 участников со злокачественным поражением печени: 800 (90,9%) больных КРР с метастазами в печени и 80 (9,1%) пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, обследованных и леченных в институте в период с 1990 по 2012 год. Для лечения использовали следующие основные методики: ХИПА; МХЭПА; МХЭПА + ХЭВВ; РЧА в комбинации с ХИПА и МХЭПА. Для ХИПА до 2005 г. использовали схему химиотерапии: доксорубин, карбоплатин и 5-фторурацил, с 2005 г. — FOLFOX или FOLFIRI в дозировках 2/3 от системной. При МХЭПА в собственную или долевые печеночные артерии вводили суспензию доксорубина 40-80 мг либо митомицина 10-20 мг в 10-15 мл масляного раствора йода, после чего выполняли окклюзию артерии кусочками мелко нарезанной гемостатической губки. ХЭВВ осуществляли через 1-3 нед после МХЭПА теми же дозами цитостатиков и масляного раствора йода без добавления гемостатической губки. Во всех случаях для постановки катетера использовали ультразвуковую навигацию.

У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой при использовании ХИПА СПЖ составила $9,0 \pm 2,1$ мес, а показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости — 38; 8 и 0% соответственно; при МХЭПА — $20,2 \pm 3,1$ мес, 83; 36 и 17% соответственно. В случае комбинации МХЭПА + ХЭВВ СПЖ составила $30,1 \pm 5,1$ мес, показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости — 97; 42 и 21% соответственно. На фоне МХЭПА в комбинации с РЧА СПЖ оценивалась в $27,1 \pm 4,7$ мес, показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости — в 79; 63 и 26% соответственно. У пациентов с метастазами КРР в печени, леченных с использованием в схемах терапии доксорубина, карбоплатина и 5-фторурацила (до 2005 г.), на фоне применения ХИПА СПЖ

достигла $9,0 \pm 2,1$ мес, показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости — 38; 8 и 2% соответственно. При проведении МХЭПА СПЖ равнялась $20,2 \pm 3,1$ мес, показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости — 83; 36 и 17% соответственно; МХЭПА + ХЭВВ — $30,1 \pm 5,1$ мес; 97; 42 и 21% соответственно.

Начиная с 2005 г. проведение длительной ХИПА в режимах FOLFOX и FOLFIRI позволило достичь СПЖ $23,0 \pm 1,9$ мес, показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости составили 87; 43 и 20% соответственно. При комбинации рентген-эндovasкулярных процедур и РЧА СПЖ равнялась $21,7 \pm 5,8$ мес, показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости — 93; 58 и 26% соответственно.

Полученные результаты комбинированной артерио-портальной химиоэмболизации свидетельствуют о высокой эффективности данной методики при гепатоцеллюлярном раке (без сопутствующего цирроза) и гиперваскулярных метастазах КРР.

Таким образом, методы интервенционной радиологии играют важную роль в лечении пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой и метастатическим поражением печени при КРР. Перспективным представляется сочетание этих вмешательств с локальными методиками (микроволновой и радиостатотной абляцией), а также новыми протоколами системной и таргетной химиотерапии.



Заведующий отделом хирургии и трансплантации печени ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Геннадиевич Котенко представил опыт хирургического лечения перихилиарной холангиокарциномы с инвазией в висцеральные сосуды.

— Опухолевая инвазия висцеральных сосудов является основной причиной нерезектабельности перихилиарной холангиокарциномы, однако инновационные хирургические технологии позволяют резецировать инвазированную опухоль воротную вену с приемлемой летальностью. Некоторые авторы сообщают об успешных результатах резекции и реконструкции воротной вены (S.G. Lee 2000; M. Miyazaki, 2007). Инвазия печеночной артерии часто (в 15-35% случаев) сочетается с инвазией воротной вены и остается наиболее серьезным препятствием для резекции при данном заболевании. Отдельные исследователи рекомендуют выполнять комбинированную резекцию печеночной артерии и воротной вены при инвазирующей перихилиарной холангиокарциноме, однако опыт многих клиник ограничен, а результаты противоречивы.

Целью настоящего исследования было изучить результаты хирургического лечения 136 больных перихилиарной холангиокарциномой в отделе хирургии и трансплантации печени за период 2003-2012 гг. Из них 2 пациента имели T_{2a} стадию опухоли по классификации TNM, 3 пациента — T_{2b}, 52 — T₃, 79 — T₄. Всем пациентам выполняли МРТ,

чрескожную чреспеченочную холангиографию с целью визуализации внутривенных желчных протоков, уровня их поражения и выбора оптимального объема резекции печени. Поскольку гипербилирубинемия существенно увеличивает риск развития послеоперационных осложнений и летальность, в предоперационном периоде проводили декомпрессию билиарной системы с помощью холангиостомии или эндоскопического стентирования. У пациентов с недостаточным объемом остающейся части печени (менее 40%) индуцировали ее гипертрофию с помощью предоперационной эмболизации соответствующих ветвей воротной вены.

Рентгенэндоваскулярную эмболизацию проводили во всех случаях, когда по данным КТ имела место опухолевая инвазия в ветви воротной вены с дефектом контура стенки сосуда и сохранением более чем на 40% просветом сосуда. Пациентам с планируемой правосторонней трисекциозомией выполняли рентгенэндоваскулярную эмболизацию правой ветви воротной вены и портальных ветвей IV сегмента печени (в 62,5% случаев правосторонней трисекциозомии), пациентам с планируемой правосторонней гемигепатэктомией — эмболизацию правой ветви воротной вены (в 58,3% случаев правосторонней гемигепатэктомии), пациентам с планируемой левосторонней трисекциозомией — эмболизацию левой и правой передней ветвей воротной вены (в 68,5% случаев). После эмболизации ветвей воротной вены проводили доплерографический контроль прекращения кровотока в правой доле печени и ветви IV сегмента печени.

У 10 пациентов с отсутствием инвазии опухоли в воротную вену и печеночную артерию выполнили веногепатэктомию без проведения реконструкции висцеральных сосудов. У 71 больного с инвазией бифуркации и ствола воротной вены использовали технику резекции и реконструкции воротной вены. Во всех случаях выполняли расширенную лимфаденэктомию. У 8 пациентов с инвазией печеночной артерии и воротной вены провели комбинированную резекцию и реконструкцию (первым этапом — резекцию печеночной артерии, а затем резекцию воротной вены). Реконструкцию начинали с восстановления портального кровотока за счет формирования анастомоза конец в конец, после чего выполняли артериальную реконструкцию с использованием микрохирургической техники. В одном случае левосторонней гемигепатэктомию выполнили артериализацию портального кровотока вследствие инвазии опухолью левой, правой передней и правой задней печеночной артерий.

Из 136 пациентов с перихилиарной карциномой, которым были выполнены различные виды гепатэктоми, резекция и реконструкция висцеральных сосудов произведены у 79 (58%) пациентов. Послеоперационная летальность составила 11,7%. Трех- и пятилетняя безрецидивная выживаемость была выше в группе R₀ резекций, составив 33,3 и 20,8% соответственно, у пациентов с реконструкцией сосудов — 14,6 и 6,3% соответственно. Общая трех- и пятилетняя выживаемость в группе R₀ резекций составила 58,3 и 33% соответственно, у больных с реконструкцией сосудов — 31,5 и 18,8% соответственно, в группе R₁ резекций — 22 и 11% соответственно.

Таким образом, инновационные хирургические технологии в лечении перихилиарной холангиокарциномы позволяют резецировать инвазированные висцеральные сосуды и получить удовлетворительные результаты с приемлемым уровнем летальности и отдаленной выживаемости. Резекция и реконструкция воротной вены и печеночной артерии существенно повышают радикальность операции и расширяют возможности хирургического метода лечения.



Старший научный сотрудник отделения хирургии печени и поджелудочной железы ФГБУ «Институт им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор Михаил Германович Ефанов охарактеризовал отдаленные результаты резекции печени при метастазах КРР.

— Около 25% пациентов на момент первичной диагностики КРР имеют IV стадию заболевания, у 50% из них в дальнейшем диагностируют метастазы в печени. У 85% пациентов с IV стадией КРР метастазы в печени расцениваются как нерезектабельные. Основной целью лечения метастазов КРР является достижение R₀ резектабельности с помощью химиотерапии. Было показано, что у больных с изначально нерезектабельными метастазами в печени химиотерапия может привести к конверсии последних в резектабельную форму в 16–20% случаев. Длительность предоперационной химиотерапии должна быть максимально короткой, а резекция печени в отсутствие опухолевой прогрессии не должна откладываться при технической возможности ее выполнения. Большое количество метастазов и возраст пациента не должны являться абсолютным противопоказанием

к хирургическому лечению при условии комбинирования с химиотерапией. Частота R₀ резекций повышается при использовании портоэмболизации, этапных резекций печени и РЧА.

В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации, определяющие оптимальную ширину отступа от края опухоли при резекции. Единственным неперемным условием возможности выполнения операции является достижение резекции R₀. Поэтому ширина свободного отступа от края опухоли не имеет принципиального значения при условии выполнения резекции в объеме R₀. В связи с этим целесообразность выполнения обширных резекций при возможности радикального удаления опухоли посредством сегментарной или субсегментарной резекции печени сомнительна. В настоящее время не подтверждены преимущества анатомических сегментарных резекций перед атипичными сегментарными, в том числе краевыми, резекциями (P. Ronald et al., 2000).

По данным разных авторов, пятилетняя выживаемость после выполнения резекции печени у пациентов с метастазами КРР достигает 40%. При повторных резекциях печени выживаемость существенно возрастает. По данным международного регистра пациентов, оперированных по поводу метастазов КРР в печени (LiverMetSurvey), пятилетняя выживаемость больных после каждой повторной резекции возрастает в среднем на 30%, достигая 85% при выполнении 4 резекций и 100% — 5. Согласно нашим данным, пятилетняя выживаемость после выполнения однократной резекции печени составила 33%, повторной — 48%.

Одним из способов, повышающих шансы на проведение радикальной операции, считается РЧА. Однако клинический обзор Американской ассоциации клинической онкологии в (ASCO) показал, что эффективность РЧА представляется недостаточно изученной в связи с отсутствием рандомизированных контролируемых исследований. Лучшие результаты РЧА были получены у пациентов с солитарными или несколькими метастазами КРР <3 см в диаметре.

В настоящее время отсутствует общепринятая классификация или система стадирования метастатического поражения печени. Классификация L. Gennari (1982) и mTNM (T.G. Gayowski et al., 1994) не рекомендованы к применению. В настоящее время ведется поиск новых классификационных факторов метастазов КРР в печени, обсуждаются роль и прогностическая значимость резектабельности.



Директор Института эндокринной и гепатобилиарной хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней с курсом гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Пермской государственной медицинской академии им. Е.А. Вагнера, доктор медицинских наук, профессор Михаил Федорович Заривчакский

остановился на результатах комплексного лечения больных с метастатическим поражением печени.

— Метастазирование злокачественных опухолей в печень обнаруживается приблизительно у трети онкологических больных и особенно часто возникает при первичных опухолях толстой кишки, желудка, грудной железы, легких, поджелудочной железы. С целью улучшения результатов лечения больных с метастатическим поражением печени путем применения современных диагностических технологий и рациональной хирургической тактики было проведено ретроспективное исследование, в котором проанализировали результаты терапии 147 больных в возрасте от 36 до 78 лет, пролеченных в период с 2002 по 2012 год; из них с метастазами КРР — 118 (80,2%), рака желудка — 8 (5,4%), поджелудочной железы — 7 (4,8%), грудной железы — 3 (2,0%), желчного пузыря — 6 (4,1%), яичника — 1 (0,7%), почки — 2 (1,4%), легкого — 1 (0,7%), шейки матки — 1 (0,7%). Резектабельность метастазов определялась по данным УЗИ, КТ и МРТ брюшной полости, интраоперационного УЗИ печени. Всем больным выполнена биопсия очаговых образований.

Резекция печени произведена 103 пациентам: резекции ≥3 сегментов — в 42,7% случаев, малые резекции — в 57,3% случаев. При билобарном поражении печени в 3 случаях резекция была дополнена РЧА метастазов контралатеральной доли. У 41 больного произведена чрескожная абляция метастазов под УЗ-контролем. В пред- и послеоперационном периоде пациенты получали химиотерапию. Послеоперационная летальность составила 2,91%.

Через месяц у пациентов, подвергнутых РЧА, было отмечено уменьшение в размерах метастатических узлов. Повторные сеансы РЧА выполняли в 25% случаев. Выживаемость после резекции печени в течение 1; 3 и 5 лет составила 72,8; 50,5 и 39,8% соответственно. У пациентов, которым резекцию дополняли РЧА, выживаемость в течение первого года составила 88,6%, двухлетняя выживаемость — 68,2%.

Таким образом, активная хирургическая тактика при выявлении резектабельного метастатического поражения печени позволяет достичь высокой пятилетней выживаемости у пациентов. При билобарном метастазировании целесообразно сочетание резекции печени с РЧА метастатических узлов в контралатеральной доле печени и различных вариантов химиотерапии.



Начальник кафедры госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург, РФ), доктор медицинских наук, профессор Богдан Николаевич Котив обобщил опыт выполнения симультанных резекций печени у больных со злокачественными новообразованиями и синхронными метастазами.

— Благодаря применению современных методов диагностики и оперативного лечения удается достичь пятилетней выживаемости у 30–40% пациентов с синхронными метастазами в печени при опухолях различной локализации. Однако вопрос необходимости выполнения симультанных операций, заключающихся в удалении первичной опухоли и резекции печени, остается дискуссионным. Чтобы показать целесообразность таких вмешательств, были проанализированы результаты лечения 246 пациентов со злокачественными новообразованиями с синхронным метастатическим поражением печени, находившихся на обследовании в клинике госпитальной хирургии Военно-медицинской академии в период с 2006 по 2012 год. Всем пациентам выполняли комплексное обследование, включавшее эндоскопическое исследование (ФЭГДС, колоноскопию), УЗИ, мультиспиральную КТ органов грудной и брюшной полости, исследование онкомаркеров, морфологическую верификацию опухоли. При планировании симультанной резекции печени обследование дополняли углубленной оценкой ее функциональных резервов (биохимические маркеры, объем поражения, наличие хронической вирусной инфекции, клиренс-тест с индоцианином зеленым).

Выполнение симультанных вмешательств считали возможным в случае нерасширенного, стандартного объема планируемой операции в области первичной опухоли и монолобарного метастатического поражения не более 50% объема печени при отсутствии признаков ее хронического диффузного заболевания и значимых нарушений функции. Абсолютным противопоказанием к выполнению симультанных операций считалось наличие внепеченочных отдаленных метастазов, низкие функциональные резервы печени.

Всего было выполнено 31 симультанное оперативное вмешательство у пациентов с раком желудка (7 случаев), КРР (22 случая) и раком грудной железы (2 случая). Гастрэктомию была дополнена левосторонней кавальной лобэктомией в 3 случаях, левосторонней гемигепатэктомией в одном и правосторонней гемигепатэктомией в 3 случаях. Различные по объему вмешательства на толстой кишке сочетали с левосторонней кавальной лобэктомией у 7 больных, с левосторонней гемигепатэктомией — у 2, с правосторонней гемигепатэктомией — у 6, с атипичной резекцией печени — у 7 пациентов. Из них 4 больным в предоперационном периоде выполнена МХЭПА метастаза печени. Правостороннюю гемигепатэктомию выполнили симультанно с мастэктомией по Маддену после неoadьювантной химиотерапии 2 больным.

Все пациенты в послеоперационном периоде получали химиотерапевтическое лечение. В 8 случаях (2 больных раком грудной железы и 6 больных КРР) проводили системную химиотерапию, в остальных — регионарное введение цитостатиков в режиме 4–6 курсов селективной артериальной химиоинфузии или масляной химиоэмболизации. В 2 случаях симультанной гастрэктомии и правосторонней гемигепатэктомии в раннем послеоперационном периоде наблюдали прогрессирующую печеночную недостаточность, что явилось причиной летальных исходов.

Отдаленный период оценивали у всех больных. Период наблюдения составил от 6 до 60 мес. Рецидив заболевания развился у 10 больных через 14±4 мес. В данной группе пациентов было возобновлено химиотерапевтическое лечение. Продолжительность жизни больных раком желудка составила: 60 мес — в 1 наблюдении, 44 мес — в 1, более 18 мес — в 2 и 7 мес — в 1 наблюдении. Трехлетняя выживаемость больных КРР составила 47,6±18,3%, пятилетняя — 30,7±9,9%.

Таким образом, у больных со злокачественными новообразованиями в случаях стандартного объема операции в области первичной опухоли и монолобарного синхронного метастатического поражения печени при отсутствии признаков гепатодисфункции возможно выполнение симультанной резекции печени, что в сочетании с послеоперационной регионарной химиотерапией как этапом комбинированного лечения способствует улучшению результатов лечения.

Подготовил Вячеслав Килимчук

3