

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ЦИРРОЗА

М.Д. Джураев, О.Н. Нематов

*Республиканский онкологический научный центр, МЗ РУз, г. Ташкент 100174,
Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фаробий, 383,
e-mail: dr.odiljon@mail.ru*

Проведен анализ непосредственных результатов лечения 12 больных гепатоцеллюлярной карциномой, развившейся на фоне цирроза печени. За 2–3 нед до резекции печени этим больным выполнялась масляная химиоэмболизация печеночной артерии пораженной опухолью доли печени. Использование химиоэмболизации в предоперационном периоде позволяет уменьшить объем опухолевого очага, стимулирует физиологическую регенерацию гепатоцитов в непораженной доле, улучшает функциональные показатели печени и не влияет на непосредственные результаты хирургического вмешательства.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, масляная химиоэмболизация печеночной артерии, цирроз печени, резекция печени.

SHORT-TERM RESULTS OF PREOPERATIVE CHEMOEMBOLIZATION OF HEPATIC ARTERY IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA CAUSED BY CIRRHOSIS

M.D. Dzhuraev, O.N. Nematov

*Republic Cancer Research Center, 383, Farobi Street, 100174-Tashkent, Uzbekistan Republic
e-mail: dr.odiljon@mail.ru*

Short-term treatment results were analyzed in 12 patients with hepatocellular carcinoma caused by hepatic cirrhosis. The patients underwent chemoembolization of hepatic artery involved by the tumor 2–3 weeks before the liver resection. Chemoembolization in preoperative period allows the tumor volume to be reduced, physiological regeneration of hepatocytes in unaffected lobe to be stimulated and functional parameters of the liver to be improved influencing no on short-term surgical results.

Key words: hepatocellular carcinoma, chemoembolization of hepatic artery, hepatic cirrhosis, liver resection.

Неуклонный рост заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) во всем мире, на долю которой приходится 58–90 % первичных новообразований печени, делает это заболевание актуальной социально-медицинской проблемой [1, 4–6, 13]. Гепатоцеллюлярный рак занимает пятое место по распространенности и третье место по смертности среди всех злокачественных новообразований в мире [6]. Мужчины поражаются в 2–8 раза чаще, чем женщины [1, 6, 8]. По данным РОНЦ МЗ РУз, за 2005 г. в Республике Узбекистан было зарегистрировано 850 больных первичным раком печени. Заболеваемость среди мужчин составила 4,8, среди женщин – 2,0 на 100000 населения [3]. За последнее десятилетие отмечается тенденция к повышению уровня заболеваемости ГЦК в Австралии, Центральной Европе, Великобритании,

Японии, Северной Америке [9, 14]. Сходные тенденции наблюдаются и в Узбекистане, где коэффициент смертности за последние десять лет вырос с 2,9/100000 в 1996 г. до 4,0/100000 в 2006 г. [3]. Эта тенденция, вероятно, будет сохраняться в течение нескольких десятилетий, она обусловлена параллельным повышением частоты возникновения вирусных гепатитов, цирроза печени, а также увеличением средней продолжительности жизни больных циррозом печени. В многочисленных исследованиях показано, что ГЦК более чем в 80 % случаев развивается на фоне предшествующего цирроза печени [5, 10, 14].

В связи с этим особо актуальной становится задача выбора оптимального метода лечения больных ГЦК. Опыт применения системной химиотерапии убеждает в том, что лучшие резуль-

таты можно ожидать в группе больных ГЦК без проявлений цирроза и при нормальном уровне билирубина в крови. При явлениях реактивации вирусных гепатитов, их хроническом течении и при цирротических изменениях печени применение даже низких доз химиопрепаратов может приводить к резкому ухудшению состояния больных [10, 17].

Единственным радикальным методом лечения ГЦК остается хирургическая резекция органа, однако диагноз цирроз печени удерживает хирургов от таких вмешательств в связи с крайне высоким риском развития послеоперационной функциональной недостаточности пораженного циррозом остающегося объема печени (Future remnant liver = FRL) [7]. Известно, что резекция относительно безопасна только в том случае, если объем FRL составляет не менее 30 % при нормальной функции печени и 40 % – при ее нарушенной функции [7]. Неудовлетворительная функция печени, а также внепеченочное метастазирование позволяют провести радикальное лечение ГЦК в 10–25 % случаев. Послеоперационная смертность составляет менее 3 % у пациентов без цирроза и 7–25 % – у пациентов с циррозом печени. При лечении пациентов с циррозом отдается предпочтение ограниченным сегментарным или клиновидным резекциям. При циррозе класса А по Child-Pugh остаточная способность печени считается достаточной для выполнения резекции. Резекция противопоказана пациентам с циррозом класса С по Child-Pugh в связи с высоким оперативным риском и короткой ожидаемой продолжительностью жизни [10, 15, 17, 18]. При нерезектабельном процессе прогноз является неудовлетворительным, и выживаемость составляет всего несколько месяцев. Для улучшения этого показателя в последние годы все больше используются различные методики предоперационной химиоэмболизации, эмболизации печеночной артерии и воротной вены. Внутриаартериальная химиоэмболизация эффективна не более чем в 16–55 % случаев. Данный вид терапии может приводить к уменьшению объема опухоли и значительному увеличению продолжительности жизни больных ГЦК [2, 11, 12, 13, 16].

В связи с этим целью исследования яв-

лялось улучшение результатов комбинированного лечения первичного рака печени, развившегося на фоне цирроза, путем применения предоперационной химиоэмболизации печеночной артерии с последующим хирургическим вмешательством.

Материал и методы

Проанализированы результаты диагностики и лечения 12 больных с первичной ГЦК, развившейся на фоне цирроза, в стадиях $T_{2-3}N_{0-1}M_0$. Больные находились в отделении абдоминальной хирургии РОНЦ МЗ РУз с 2007 по 2009 г. Всем пациентам на предоперационном этапе была осуществлена химиоэмболизация печеночной артерии со стороны пораженной опухолью доли, с использованием масляной суспензии химиопрепарата Доксорубин ОД 60–80 мг на Йодолиполе 5–10 мл с последующим введением спирали Гиантурко. Больные были в возрасте от 25 до 62 лет, мужчин было 8 (66,7 %), женщин – 4 (33,3 %).

С целью диагностики и уточнения степени распространенности процесса, а также уточнения фоновых заболеваний печени использовались следующие методы исследования: ультрасонография печени с доплерографией для уточнения степени васкуляризации опухоли, рентгеноскопия грудной клетки, рентгенологические и эндоскопические исследования желудочно-кишечного тракта, компьютерная томография для определения локализации и объема опухоли, диагностическая лапароскопия с биопсией, ангиография, радионуклидные методы, определение АФП, а также биохимические исследования. Диагноз ГЦК и цирроз печени во всех случаях верифицирован пункционной биопсией под контролем УЗИ, а также во время лапароскопического исследования путем забора материала из опухоли и из цирротически измененного участка. У всех больных имелся сопутствующий цирроз печени, который клинически относился к классу А по Child-Pugh. У 2 (16,7 %) больных размер опухоли составлял от 6 до 8 см в наибольшем измерении, у 4 (33,3 %) – от 8 до 10 см, у 5 (41,7 %) – от 10 до 12 см, у 1 (8,3 %) – более 12 см. Для изучения степени васкуляризации опухоли использовали УЗДГ и ангиографическое исследование, при этом у 9 (75,0 %) пациентов были диагностированы

гиперваскуляризированные и у 3 (25,0%) – умеренно васкуляризированные опухоли. При эндоскопическом исследовании у всех больных обнаружено варикозное расширение вен нижней трети пищевода и проксимальных отделов желудка.

Практически всем больным с целью определения объективных параметров и функционального состояния печени проводилась динамическая сцинтиграфия. С этой целью больным внутривенно вводили радиофармпрепарат ^{99m}Tc Brom «MESIDA» активностью 5 мКи. Процесс накопления и выведения радиофармпрепарата в гепатобилиарной системе зависел как от функционального состояния гепатоцитов и желчевыводящих путей, так и от скорости поступления РФП с кровотоком в печень.

Исследование биохимических показателей показало, что билирубин в сыворотке крови как конъюгированной, так и неконъюгированной фракций был повышен у 8 (66,7 %) больных, у остальных пациентов его уровень не превышал верхней границы нормы. В 11 (91,7 %) случаях уровень альбумина был умеренно снижен до 24 г/л, при этом у 10 (83,3 %) пациентов отмечалась тенденция к увеличению γ -глобулинов и выраженное увеличение β -глобулинов. Как известно, такое распределение белковых фракций свидетельствует о наличии цирроза печени. У 2 (16,7 %) пациентов отмечалась тенденция к снижению концентрации мочевины.

Иммуногистохимические тесты сыворотки крови, которые отличаются диагностической и прогностической важностью, выполнялись всем пациентам. Как известно, повышение в крови уровня АФП может свидетельствовать как о ГЦК, так и о циррозе печени. Как показывает проведенный анализ АФП, у всех больных отмечалось 2–5-кратное повышение данного показателя.

У 9 (75,0 %) больных химиоэмболизация произведена при поражении опухолью правой доли печени и у 3 (25,0 %) – при поражении левой доли. Основными задачами химиоэмболизации являлись: уменьшение объема опухоли как за счёт непосредственного эффекта химиопрепарата, так и за счёт прекращения артериального кровотока и переброски артериального

кровотока из пораженной опухолью зоны в цирротические измененные противоположные доли печени, что способствовало бы усилению физиологической регенерации печеночных клеток.

Результаты и обсуждение

Осложнений, связанных с использованием метода химиоэмболизации, не наблюдали. У 5 (41,7 %) больных в первые трое суток после проведения процедуры отмечался постэмболизационный синдром (ПЭС) I степени, у 4 (33,3%) – ПЭС II степени и у 3 (25,0 %) – ПЭС III степени, который сопровождался появлением умеренной боли в правом подреберье и повышением температуры тела, эти явления успешно корригировались консервативным путём.

Контрольные исследования, проведенные через 2 нед после химиоэмболизации, показали, что физиологическое увеличение от 1 до 3 см непораженной доли печени с улучшением функциональных показателей наблюдалось практически у всех 12 больных. У 8 (66,7 %) пациентов отмечалась нормализация уровня билирубина, у 4 (33,3 %) – наряду с билирубином, приходили в норму показатели альбумина и мочевины.

Получены весьма интересные и убедительные данные по исследованию АФП спустя 2–3 нед после химиоэмболизации. Так, у 4 (33,3 %) больных уровень АФП снизился до пограничных величин, у 6 (50,0 %) пациентов отмечалось снижение его уровня до нормальных величин, что может служить критерием успешности проведенного лечения.

Частичный противоопухолевый эффект получен у 8 (88,9 %) больных с гиперваскуляризированной опухолью и у 2 (66,7 %) пациентов с умеренной васкуляризацией опухоли. Стабилизация опухолевого процесса зарегистрирована у 1 (11,1 %) больного с гиперваскуляризированной опухолью и у 1 (33,3 %) – с умеренно васкуляризированной опухолью.

Всем больным через 2–3 нед после химиоэмболизации было произведено оперативное вмешательство в объеме правосторонней и левосторонней гемигепатэктомии. В послеоперационном периоде у 5 (41,7 %) больных возникли осложнения разного рода. У 4 из них на 3–4-е сут развилась печеночная недостаточность, у 3 больных возник экссудативный правосторонний

плеврит, у 1 больного – желчеистечение и у 1 пациента – поддиафрагмальный абсцесс. Все осложнения были ликвидированы консервативными мероприятиями. Летальных исходов не было.

Выводы

1. Применение химиоэмболизации на предоперационном этапе при гепатоцеллюлярной карциноме, развившейся на фоне цирроза, приводит к уменьшению объема и массы опухоли, нормализации биохимических показателей и уровня АФП, а также к улучшению функциональных показателей непораженной опухолью доли печени.

2. Использование химиоэмболизации на предоперационном этапе не влияет на непосредственные результаты хирургической резекции и предотвращает риск развития печеночной недостаточности.

3. Изучение сосудистой архитектоники первичных злокачественных новообразований печени имеет важное значение в определении прогноза лечения. Более высокий противоопухолевый эффект отмечался у пациентов с гиперваскуляризированной опухолью по сравнению с умеренно васкуляризированной.

4. Характер послеоперационных осложнений, которые развились у 5 (41,7%) пациентов, зависел не только от объема резекции, но и от степени цирротических изменений печени. В большинстве случаев осложнения носили специфический характер и устранялись консервативными мероприятиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени: Руководство для хирургов. М., 2003. С. 27–29.

2. Гранов Д.А., Таразов П.Г. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении злокачественных опухолей печени. СПб.: Фолиант, 2002. 288 с.

3. Исламбекова З.А. Гепатоцеллюлярная карцинома и вирусные гепатиты: причинные связи, особенности течения и лечебная тактика: Дис. ... д-ра мед. наук. Ташкент, 2009.

4. Колосов А.Е., Журавлев В.А. Рак печени и прогноз для больных. СПб.: Киров, 2002. 230 с.

5. Комов А.В., Роцин Е.В., Гуртовая И.Б. Лекарственное лечение первичного и метастатического рака печени. М.: Триада-Х, 2002. С. 21–31.

6. Платотко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М., 2005. С. 17–23.

7. Таразов П.Г. Предоперационная эмболизация воротной вены при опухолях печени // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2001. Т. 160, № 1. С. 117–121.

8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М., 2002. С. 600–620.

9. Bosch F.X., Ribes J., Diaz M. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends // Gastroenterology. 2004. Vol. 5 (1). P. 5–16.

10. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors // Gastroenterology. 2004. Vol. 5 (1). P. 35–50.

11. Groupe d'Etude et de treatment du Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 332. P. 1256–1261.

12. Kamangar F., Dores G.M., Anderson W.F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 2137–2150.

13. Lo C.M., Ngan H., Tso W.K. et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma // J. Hepatol. 2002. Vol. 35 (5). P. 1164–1171.

14. Montalto G., Cervello M., Giannitrapani L. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma // Ann. NY Acad. Sci. 2002. № 963. P. 13–20.

15. Rodriguez-Diaz J.L., Rosas-Camargo V., Vega-Vega O. Clinical and pathological factors associated with the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis virus-related cirrhosis: a long-term follow-up study // Clin. Oncol. 2007. Vol. 19 (3). P. 197–203.

16. Portolani N., Tiberio G., Bonardelli S. Arterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma suitable for resective surgery // Hepato-Gastroenterology. 1996. Vol. 12 (43). P. 1566–1574.

17. Velazquez R.F., Rodriguez M., Navascues C.A. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis // Hepatology. 2003. Vol. 37 (3). P. 520–527.

18. Verslype C., Dicato D., De Gramont A. et al. The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2008. // Ann. Oncol. 2009. Vol. 20, Suppl. 7. P. 1–6.

Поступила 21.01.11