

ОБЪЕМЫ ПЕЧЕНИ И ЕЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ

Шапошников А. В., Максимова Н. А., Морозов А. Н.

Научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

У 84-х больных с первичными и метастатическими злокачественными поражениями печени преимущественно со стадиями T4N0M0 изучены объемы печени и объемы очагов поражения, а также индивидуальные нормы печени по формулам. Полученные данные сопоставлены с функциональным состоянием печени, определяемым по шкале гепатотоксичности NIH-NIAD с дополнительной балльной индексацией повышения уровней АЛТ, ЩФ и общего билирубина в сыворотке крови.

Обнаружено, что увеличение печени в большинстве случаев обусловлено не только общим объемом очагов поражения, а преимущественно нарушениями крово- и лимфообращения органа. Даже при пятидесятипроцентном распространении злокачественного роста функциональная компенсация органа остается на достаточном уровне, что позволяет выполнять обширные циторедуктивные вмешательства и химиотерапию.

Ключевые слова: рак печени — объемы поражения, функциональное состояние.

SUMMARY

84 patients with primary and metastatic malignant liver lesions predominantly at stage T4N0M0 were studied liver volumes and volumes of foci of lesions, also personal normal liver formula. Obtained data was compared with the functional state of the liver, as determined by the scale of hepatotoxicity NIH-NIAD with additional index points of higher levels of ALT, SCHF and total bilirubin in serum.

We found that liver increase in most cases is not only a total foci destruction and predominantly blood disorders and lymphokinesis bodies. Even with 50% dissemination of the malignant growth of functional compensation body remains at a sufficient level, which enables extensive cytoreductional intervention and chemotherapy.

Key words: liver cancer - volume of lesion, functional state.

ВВЕДЕНИЕ

Известно большое количество факторов и причин, прямо или косвенно приводящих к увеличению печени — гепатомегалии. Часть из них представлена на *рис. 1*.

Очевидно, что изменение объемов печени может происходить как при различных заболеваниях, касающихся собственно структур ее составляющих — ге-

патоцитов, стромы, синусоидальных клеток, желчевыводящих путей, артерий, вен, лимфатических протоков, — так и процессов, лежащих вне органа.

Научная литература, посвященная этим вопросам, огромна и трудно поддается учету. Можно лишь указать на некоторые основные источники последних лет [7, 9, 11-13].

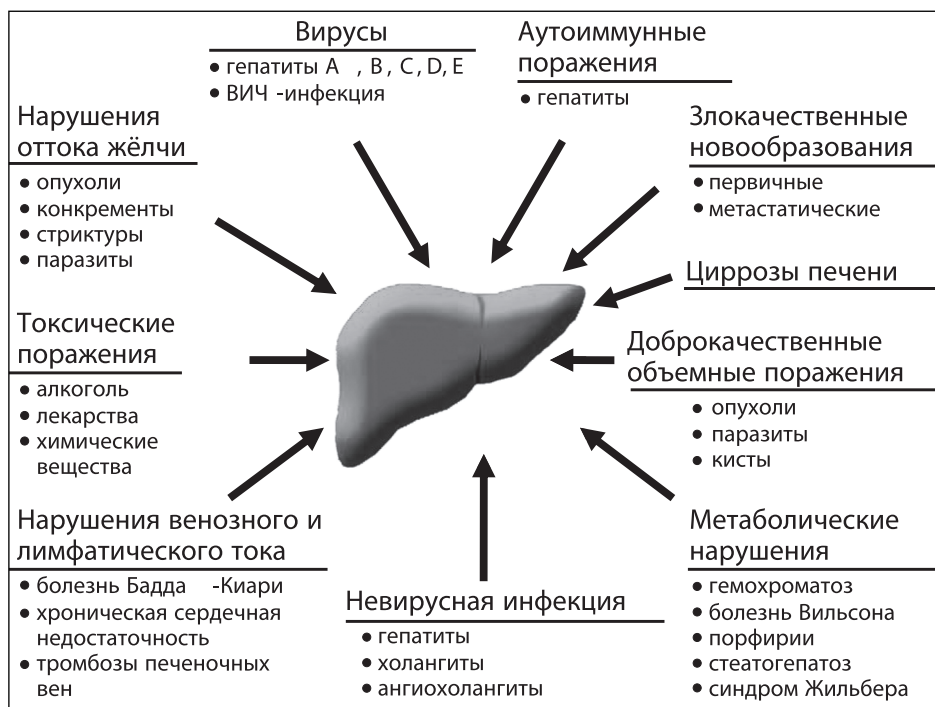


Рис. 1. Некоторые причины гепатомегалии.

Однако наибольший клинический интерес представляет не столько констатация увеличения органа самого по себе, сколько выяснение точных взаимоотношений и взаимозависимостей общих размеров, локальных объемов поражения и степени сохранности, функциональной полноценности печени, что особенно важно для построения программ консервативного лечения и оперативных вмешательств, а также прогнозирования в гастроэнтерологии и гепатологии в частности.

Известно несколько способов определения объема печени и собственно очагов поражения.

Из аппаратно-инструментальных методик измерения использование сонографии является наиболее доступным и распространенным.

На основе данных о кранио-каудальном, передне-заднем и латеро-латеральном диаметрах печени разработаны довольно сложные уравнения для вычисления ее объема [16]. Применялись также данные измерения параметров печени по рентгенограммам [14].

Получают распространение методы компьютерно-томографической оценки объемов печени, которые вычисляются путем умножения площади каждого изображения поперечного среза печени на его толщину и могут быть выражены как в процентах, так и в абсолютном числе см³ [6].

Определение фактического увеличения объема печени неизбежно ставит вопрос о «нормальной» ее величине, которая значительно варьирует в зависимости от конституции пациента, роста, площади и веса тела [2, 4, 15].

В гепатоонкологии определяющим лечебную тактику фактором являются, несомненно, разме-

ры опухолевых очагов, как абсолютные, так и относительные, а также степень функциональной активности оставшихся непораженными отделов печени.

Этой проблеме и посвящена данная работа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 01.01.2005 по 31.05.2008 под нашим наблюдением находились 84 пациента с первичными (23) и метастатическими (61) злокачественными поражениями печени (табл. 1).

Стадии и степень распространенности процесса определялись для больных с гепато- и холангиоцеллюлярными опухолями по классификациям TNM (IARC/AJCC, 2001/2002) и K. Okuda и соавт., 1985) [1, 8, 10] — табл. 2, 3.

По классификации TNM 18 человек (78,2%) отнесены к III–IV стадиям, а по параметрам K. Okuda 19 больных (80,9%) — к стадии II (имеются один или два параметра) и 4 (19,1%) — к стадии III (выявлены 3 или 4 показателя).

Больные с метастатическими поражениями печени оценивались по классификации L. Gennari [5] в модификации (табл. 4).

Функциональное состояние печени оценивалось с помощью шкалы гепатотоксичности NIH — NIAD [3] с дополнительной балльной индексацией уровня повышения трех показателей сыворотки крови (АЛТ, ЩФ и общего билирубина). По этой шкале: отсутствие гепатотоксичности — 0-3 балла; I степень — 3-8; II степень — 9-14; III степень — 15-20; IV степень — 21-25 баллов.



Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ		
Злокачественные поражения	Кол-во пациентов	%
<i>Первичные</i>		
Гепатоцеллюлярная карцинома	21	91,0
Холангиоцеллюлярная карцинома	2	9,0
Всего	23	100,0
<i>Метастатические. Начальная локализация опухоли</i>		
Колоректальный рак	36	59,0
Рак молочной железы	10	15,0
Рак поджелудочной железы	6	10,0
Меланома кожи	2	3,0
Рак желчного пузыря	2	3,0
Саркома передней брюшной стенки	1	2,0
Рак мочевого пузыря	1	2,0
Рак яичников	1	2,0
Рак желудка	1	2,0
Рак шейки матки	1	2,0
Всего	61	100,0
Итого	84	100,0

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЕПАТО- (ГЦК) И ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ (ХЦК) РАКОМ ПО СИСТЕМЕ TNM [1]			
Стадии по TNM	ГЦК	ХЦК	Всего
I — T ₁ N ₀ M ₀	—	—	—
II — T ₂ N ₀ M ₀	5	—	5
IIIА — T ₃ N ₀ M ₀	10	—	10
IIIВ — T ₄ N ₀ M ₀	2	—	2
IIIС — T ₁₋₄ N ₁ M ₀	3	2	5
IV — T ₁₋₄ N ₁ M ₁	1	—	1
Итого	21	2	23

Таблица 3

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ ПО СИСТЕМЕ К. OKUDA [10]		
Показатель	Баллы	Кол-во больных
<i>Суммарный размер опухолей:</i>		
< 50 % объема	0	19
> 50 % объема печени	1	2
<i>Асцит:</i>		
есть	1	3
нет	0	18
<i>Альбумин:</i>		
> 30 г/л	0	18
< 30 г/л	1	3
<i>Билирубин:</i>		
< 51 ммоль/л	0	19
> 51 ммоль/л	1	2

Таблица 4

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ		
Параметры	Количество больных	
	абс.	%
<i>H — объемы поражения печени:</i>		
H1 — < 25,0 %	32	52,4
H2-25-50,0 %	20	32,8
H3 — > 50,0 %	9	14,8
<i>Количество узлов:</i>		
S — солитарный узел	10	16,4
M — множественные узлы в одной доле	33	54,1
B — билобарное поражение	18	29,5
<i>i — инфильтрация внутривенных сосудов и/или желчных протоков:</i>		
есть	3	4,9
нет	58	95,1
<i>Распространенность за пределы печени:</i>		
A — незначительная	4	6,6
B — значительная	—	
нет	57	93,4
<i>Стадии:</i>		
I — H1S	8	13,1
II — H2S; H1MB	15	24,6
III — H2MB; H3S, MB1	34	55,7
IV — стадия III + A или B	4	6,6
Всего	61	100,0

Индивидуальная норма объема печени определялась по формуле К. Urata и соавт. [15]:

$$НОП = 706,2 \times ППТ \text{ (м}^2\text{)} + 2,4,$$

где *НОП* — нормальный объем печени,
ППТ — площадь поверхности тела.

ППТ вычислялась по шкале Rhone-Poulenc Rorer.

Фактические (истинные) объемы печени (ФОП) и объемы очагов поражения (ООП) определялись эхографически на аппарате *Philips HDI-4000* путем измерения трех максимальных размеров исследуемого объекта во взаимно перпендикулярных плоскостях. Объем вычислялся программным обеспечением аппарата автоматически и являлся производным трех размеров объекта:

$$V \text{ см}^3 = X \text{ см} \cdot V \text{ см} \cdot Z \text{ см},$$

где:

X — горизонтальный,

V — вертикальный,

а *Z* — продольный максимальные размеры.

Объем всей печени вычислялся путем суммирования объемов правой и левой долей.

Объем каждого новообразования определялся отдельно. При множественном поражении за общий объем поражения принималась сумма объемов каждого образования.

Нами также определялся индекс гепатомегалии по формуле:

$$ИГМ = \text{ФОП (см}^3\text{)} / \text{НОП (см}^3\text{)},$$

где:

ИГМ — индекс гепатомегалии,

ФОП — фактический (истинный) объем печени;

НОП — нормальный объем печени.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 5 и 6 и на рис. 2 и 3 представлены данные об объемах печени, степени гепатомегалии и объемах поражения.

Анализ данных табл. 5 показывает, что фактические размеры печени как при гепатоцеллюлярном раке, так и при метастатических поражениях в 2,2-3,2 раза превышают норму.



Таблица 5

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДАННЫХ ОБ ОБЪЕМАХ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ				
	Процент поражения			
	до 25,0	26-50,0	> 50,0	Всего
Гепато- и холангиоцеллюлярный рак	15/65,0%	2/9,0%	6/26,0%	23/100,0%
Метастатическое поражение	50/82,0%	7/11,0%	4/7,0%	61/100,0%
Всего	65/77,0%	9/11,0%	10/12,0%	84/100,0%

Таблица 6

ОБЪЕМЫ ПЕЧЕНИ И ОБЪЕМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ РАКАХ (СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ)		
Параметры	Первичные раки	Метастатические поражения
Фактический объем печени (см ³)	4134,3 ± 188,7	2748,6 ± 11,74,6
Нормальный объем печени (см ³)	1301,8 ± 152,3	1250,9 ± 137,3
Индекс гепатомегалии	3,2 ± 1,4	2,2 ± 0,8
Объем очагов поражения (см ³)	897,9 ± 863,9	359,2 ± 329,9
Объем очагов поражения в % к ФОП	26,2 ± 25,06	14,64 ± 14,2
Объем очагов поражения в % к НОП	70,1 ± 69,8	28,6 ± 25,9

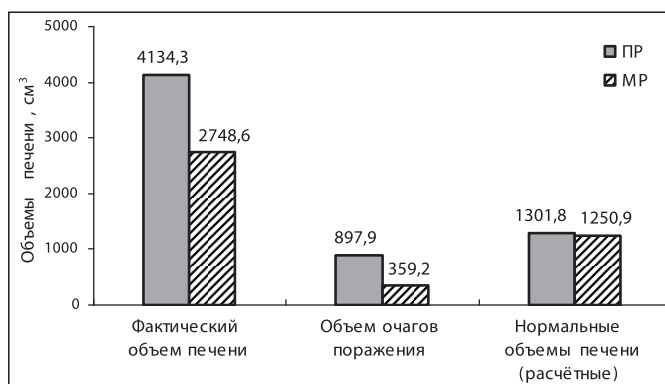


Рис. 2. Объёмы печени и очагов поражения при первичных и метастатических раках.
Обозначения: ПР – первичные раки;
МР – метастатические раки.

С другой стороны, объёмы очагов поражения колеблются в пределах 26-50 % от фактического объема печени, то есть гепатомегалия при раках печени лишь на 1/3-1/2 обусловлена собственно опухолевым процессом. В основном она может быть объяснена нарушениями локального крово- и лимфообращения и возможной гиперплазией неповрежденных гепатоцитов (рис. 2).

Нарушения оттока желчи менее вероятны, поскольку в анализируемые нами группы больных пациенты с обтурацией желчевыводящих протоков не включались.

Сопоставление объёмов опухолевого поражения печени и степени гепатотоксичности представлено в табл. 7 и 8.

Анализ соотношения объёмов поражения печени и ее функционального состояния показал, что как при первичных, так и при метастатических поражениях до 50,0 % ее объема функция органа страдает мало, а при больших объемах распространения выраженные функциональные нарушения выявлены только у 4,3 % больных первичным раком печени.

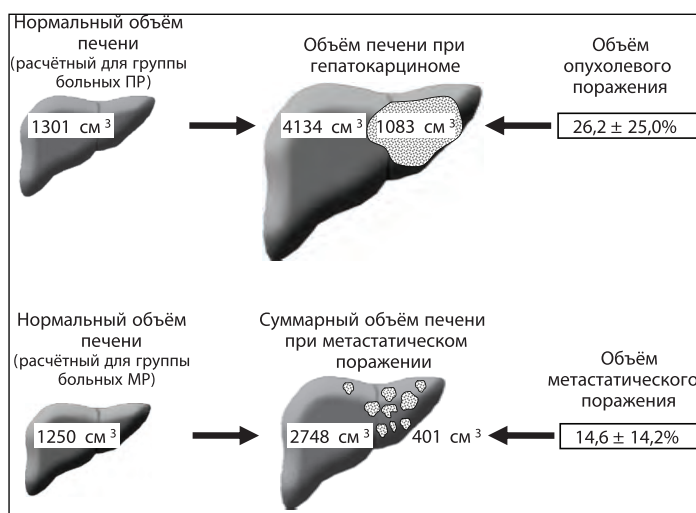


Рис. 3. Гепатомегалия при первичных и метастатических злокачественных поражениях печени.

Таблица 7

СТЕПЕНЬ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ (ГПТ) ПРИ ГЕПАТО- И ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ РАКЕ, ЧЕЛ./%						
Объем поражения печени, %	0 ст.	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	Всего
1-25	9/60,0	5/33,3	1/6,7	—	—	15/100,0
26-50	2/66,7	1/33,3	—	—	—	3/100,0
> 51	4/80,0	—	—	—	1/20,0	5/100,0
Всего	15/65,2	6/26,0	1/4,3	—	1/4,3	23/100,0

Таблица 8

СТЕПЕНЬ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ (ГПТ) ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ, ЧЕЛ./%						
Объем поражения печени, %	0 ст.	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	Всего
1-25	37/72,6	14/27,4	—	—	—	51/100,0
26-50	3/50,0	3/50,0	—	—	—	6/100,0
> 51	2/50,0	1/25,0	1/25,0	—	—	4/100,0
Всего	42/68,9	18/29,5	1/1,6	—	—	61/100,0

Найдено, что первичные поражения печени в большей степени оказывают негативное влияние на ее функцию, чем наличие метастазов, но значительных проявлений гепатотоксичности в зависимости от количества очагов поражения нами не обнаружено.

Оказалось также, что три основных показателя функционального состояния печени (уровни сыво-

роточного билирубина, ЩФ и АЛТ) также не подвергались значительным колебаниям даже при более чем пятидесятипроцентном поражении печени гепатоцеллюлярным раком (рис. 4). Подавляющее большинство больных (60-80 %) имело 1,2-5-кратное превышение этих показателей по отношению к норме.

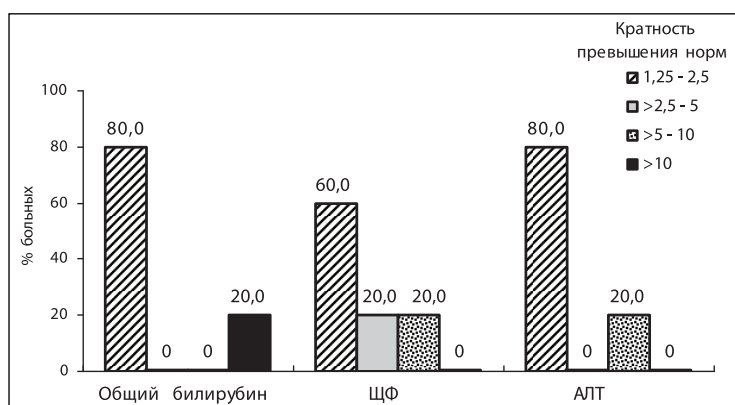


Рис. 4. Повышение уровней билирубина, ЩФ и АЛТ у больных с более 50,0% поражением печени злокачественным процессом при гепатоцеллюлярном раке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования выявили ряд фактов, позволяющих по-новому рассматривать проблему взаимозависимости объема поражения печени и ее функционального состояния при злокачественных процессах первичного и метастатического характера.

Во-первых, следует подчеркнуть, что гепатомегалия при этом может достигать значительных размеров, иногда 3-5-кратно превышающих нормальные показатели.

Во-вторых, обнаружено, что увеличение печени в большинстве случаев обусловлено не только об-



щим объемом очагов поражения, которые в среднем составляли 15,0-20,0%, а преимущественно нарушениями крово- и лимфообращения органа.

В-третьих, функциональное состояние печени у больных гепатоцеллюлярным раком и при ее метастатических поражениях не находится в прямой зависимости от объемов опухолевых очагов. Даже при пятидесятипроцентном распространении злокачественного роста функциональная компетенция органа остается на достаточном уровне при отсутствии обтурации желчевыводящих путей.

Высокая функциональная устойчивость печени даже в условиях распространенности опухолевого процесса в большинстве случаев позволяет выполнять весьма обширные объемы циторедуктивных воздействий, включая оперативные вмешательства и химиотерапию.

Данные о фактических размерах печени и очагов поражения необходимо учитывать при расчете доз химиопрепаратов, вводимых как регионально, так и системно. Не менее важны эти показатели при выполнении циторедуктивных операций и в трансплантологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. AJCC Cancer Staging Handbook. — NY, 2002.
2. Chanrdomohan, A. Determining standard liver volume: Assessment of existing formulae in Indian population/A. Chanrdomohan et al.//Indian J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 1. — P. 22-25.
3. Dieterich, D. T. Human immunodeficiency virus and the liver: lessons learned and still to be learned/D. T. Dieterich//Seminars in Liver Dis. — 2003. — Vol. 2. — P. 107-114.
4. Fusai, G. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer/G. Fusai, B. R. Davidson//Dig. Surg. — 2003. — Vol. 20. — P. 481-496.
5. Gennary, L. Proposal for staging liver metastases/L. Gennary et al.//Treatment Metastases Problem and Perspective Proc. — London, 1984.
6. Geraghty, E. M. Normal organ volume assessment from abdominal CT/E. M. Geraghty et al.//Abd. Imaging. — 2004. — Vol. 29. — P. 482-490.
7. Kuntz, E. Hepatology. Principles and Practice/E. Kuntz, H.-D. Kuntz. — Berlin, 2002.
8. Llovet, J. M. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification/J. M. Llovet, C. Bru, S. Bruix//Semin. Liver Dis. — 1999. — Vol. 19. — P. 133-141.
9. Pathology of the Liver/R. N. M. MacSween et al. (edit.). — Edinburgh, 2002.
10. Okuda, K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients/K. Okuda et al.//Cancer. — 1985. — Vol. 56. — P. 918-928.
11. Pathology and genetics of tumours of digestive system//JARC. — Lyon, 2002.
12. Rodes, J. The Textbook of Hepatology/J. Rodes et al. — London, 2007.
13. Liver diseases. Biochemical mechanisms and new therapeutic insights/Ali Shakir et al (edit.). — Enfield, 2006.
14. Unal, B. Simple evaluation of Liver size on erect abdominal plain radiography/B. Unal et al.//Clinical Radiology. — 2004. — Vol. 59. — P. 1132-1135.
15. Urata, K. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation/K. Urata et al.//Hepatology. — 1995. — Vol. 21. — P. 1317-1321.
16. Zoli, M. A rapid method for the in vivo measurement of liver volume/M. Zoli, P. Pisi//Liver. — 1989. — Vol. 9. — P. 159.