

УДК 616-006.66

## НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

<sup>1</sup>Голоднов В.А., <sup>1,2</sup>Киселев Е.А., <sup>2</sup>Киселева К.Е.

<sup>1</sup>ГАОУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, e-mail: cood@uralonco.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

В последние годы заболеваемость первичным раком печени увеличивалась. Самым распространенным гистологическим типом первичного рака печени является гепатоцеллюлярный. Ведущими факторами риска являются HBV и HCV, алкогольный цирроз печени, жировая болезнь печени. В России в 2018 г. выявлено 3695 случаев злокачественных новообразований печени и внутрипечёчных желчных протоков у женщин и 5115 у мужчин, что составляет 4,69 на 100 тыс. населения и 7,51 на 100 тыс. населения соответственно. Проанализированы непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения гепатоцеллюлярного рака. В исследовании принимали участие 35 пациентов. Из них мужчин – 21, женщин – 14, минимальный возраст – 18 лет, максимальный – 71 год. Средний возраст составил 49,5 лет. Послеоперационные осложнения составили 40%. Из них чаще всего встречались абсцесс (14,29%), желчный свищ (14,29%), печеночная недостаточность (14,29%), перфорация язвы двенадцатиперстной кишки (14,29%). Послеоперационная летальность составила 8,57%. Причинами летальных исходов были печеночная недостаточность, полиорганная недостаточность, перфорация язвы двенадцатиперстной кишки. 1-летняя выживаемость составила 97%, 3-летняя выживаемость 59%, 5-летняя выживаемость 47%. Исследование показало, что оперативные вмешательства по поводу гепатоцеллюлярного рака при отработанной технике оперирования сопровождаются приемлемыми цифрами летальности и приемлемыми цифрами послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** первичный рак печени, гепатоцеллюлярный рак, послеоперационные осложнения, отдаленная выживаемость, 5-летняя выживаемость

## IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CANCER

<sup>1</sup>Golodnov V.A., <sup>1,2</sup>Kiselev E.A., <sup>2</sup>Kiseleva K.E.

<sup>1</sup>Sverdlovsk Regional Oncology Centre, Yekaterinburg, e-mail: cood@uralonco.ru;

<sup>2</sup>Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

In recent years, the incidence of primary liver cancer has increased. The most common histological type of primary liver cancer is hepatocellular. The leading risk factors are HBV and HCV, alcoholic cirrhosis of the liver, and fatty liver disease. In Russia, in 2018, 3695 cases of malignant neoplasms of the liver and intrahepatic bile ducts were detected in women and 5115 in men, which is 4.69 per 100 thousand population and 7.51 per 100 thousand population, respectively. The immediate and long-term results of surgical treatment of hepatocellular cancer have been analyzed. The study involved 35 patients. Of these, 21 were men, 14 were women, the minimum age was 18 years, the maximum age was 71 years. The average age was 49.5 years. Postoperative complications accounted for 40%. Of these, abscess (14.29%), biliary fistula (14.29%), liver failure (14.29%), perforation of duodenal ulcer (14.29%) were most common. Postoperative mortality was 8.57%. The causes of death were hepatic failure, multiple organ failure, perforation of the duodenal ulcer. The 1-year survival rate was 97%, the 3-year survival rate was 59%, and the 5-year survival rate was 47%.

**Keywords:** primary liver cancer, hepatocellular cancer, postoperative complications, long-term survival, 5-year survival

В последние годы во всем мире заболеваемость первичным раком печени увеличивалась. Несмотря на тенденцию к медленному снижению глобальных стандартизированных показателей заболеваемости раком печени с конца 1990-х гг., общее число случаев рака печени увеличивается из-за роста населения и изменения возрастной структуры. Также рост заболеваемости связан с высокой распространенностью инфекции HCV в когорте рожденных в период с 1945 по 1965 г., а также с прогрессирующим увеличением заболеваемости жировой болезнью печени [1]. Текущие оценки популяционного онкологического регистра показывают, что за последние 4 десятилетия заболеваемость ГЦР увеличилась почти в 4 раза (с 1,6 на 100 000 в 1975–

1977 гг. до 4,8 на 100 000 в 2005–2007 гг.) и рост заболеваемости в будущем может продолжаться [2].

По данным МНИОИ им. П.А. Герцена за 2018 г. в России заболеваемость злокачественными новообразованиями печени и внутрипечёчных желчных протоков ежегодно увеличивается, среднегодовой темп прироста составляет 3,0%. В 2018 г. выявлено 3695 случаев злокачественных новообразований печени и внутрипечёчных желчных протоков у женщин и 5115 у мужчин, что составляет 4,69 на 100 тыс. населения и 7,51 на 100 тыс. населения соответственно. Заболеваемость в Свердловской области на 2018 составила 7,29 на 100 тыс. населения. Смертность в России на 2018 г. от злокачественных новообразований пече-

ни и внутривенных желчных протоков составила 6,82 на 100 тыс. населения [3].

Среди первичного рака печени наиболее распространенным вариантом по гистологическому типу является гепатоцеллюлярный рак (более 80% случаев). Ведущими факторами риска являются HBV и HCV, алкогольный цирроз печени, жировая болезнь печени.

Цирроз печени связан с более чем 30-кратным увеличением риска развития ГЦР. Одна из причин этой взаимосвязи в том, что цирроз является общим путем, по которому другие факторы риска приводят к развитию ГЦК [2].

По оценкам, 257 млн чел. во всем мире имеют хроническую инфекцию HBV и 20 млн смертей в период с 2015 по 2030 г. будут связаны с острым гепатитом, хроническим гепатитом, циррозом и ГЦК, вызванными HBV, при этом 5 млн смертей только от гепатоцеллюлярного рака печени. Кроме того, по оценкам, 57 млн чел. имеют хроническую инфекцию HCV, из которых у 10–20% возникнут осложнения со стороны печени, включая декомпенсированный цирроз печени и ГЦР. В большинстве случаев гепатоцеллюлярный рак печени развивается вследствие затяжного хронического гепатита, у пациентов с циррозом печени вследствие хронической инфекции HBV или HCV ежегодная заболеваемость гепатоцеллюлярным раком печени составляет 2–5%. Вторым по частоте фактором развития ГЦР в США и Европе является алкогольный цирроз печени. Датское общенациональное популяционное исследование показало, что пятилетний кумулятивный риск ГЦР составлял 1,0% (среди всех граждан Дании с впервые госпитализированным диагнозом алкогольного цирроза с 1993 по 2005 г.). Однако абсолютный риск развития ГЦР у пациентов с алкогольным циррозом ниже, чем у пациентов с циррозом вследствие хронического вирусного гепатита [1].

Неалкогольная жировая болезнь печени – это заболевание, при котором избыток триглицеридов накапливается в клетках печени, вызывая стеатоз – явление, которое возникает при отсутствии чрезмерного употребления алкоголя. Поскольку почти во всех случаях выявляется инсулинорезистентность, считается, что НАЖБП он возникает как печеночное проявление метаболического синдрома, за последние два десятилетия распространенность НАЖБП увеличилась вдвое. Хотя механизм дополнительного повреждения печени не ясен, неалкогольный стеатогепатит вызывает повреждение клеток печени, воспаление и в ряде случаев фиброз, причем в даль-

нейшем у 10–20% пациентов развивается цирроз [2].

Средний возраст пациентов с впервые установленным диагнозом ГЦР составлял 55–59 лет в Китае и 63–65 лет в Европе и Северной Америке. В группах низкого риска самая высокая заболеваемость гепатоцеллюлярным раком печени наблюдается у лиц старше 75 лет. Пятилетний кумулятивный риск развития ГЦК у пациентов с циррозом печени колеблется от 5% до 30%, в зависимости от этиологии (самый высокий у людей с инфекцией HCV), региона или этнической принадлежности и стадии цирроза (наиболее высокий риск у лиц с декомпенсированным заболеванием) [4].

Общая выживаемость пациентов с ГЦР в мире существенно различается. Медиана выживаемости на Тайване и в Японии значительно выше, чем в странах Африки. Лучшие клинические исходы на Тайване и в Японии связаны с наличием в этих странах комплексных программ выявления взрослых, подверженных риску развития ГЦР, и их включение в регулярные программы эпидемиологического надзора за раком печени. Вследствие этого более 70% случаев ГЦР выявляются на ранних стадиях. Исходы ГЦР в Корее, Китае, Северной Америке, Европе отличаются, поскольку более 60% ГЦР выявляются на поздних стадиях [1].

Основным методом лечения является хирургический, по данным исследований резекция печени обеспечивает более высокую выживаемость, чем эмболизация или другое местное или системное лечение. Однако почти у 70% пациентов после резекции развивается рецидив ГЦР [1]. Сложность оперативного вмешательства состоит в высокой частоте пациентов с циррозом печени в данной группе, что увеличивает риск развития послеоперационных осложнений. У больных с циррозом печени послеоперационная летальность намного выше (12–14%), по сравнению с остальными группами пациентов (2–6%) [5].

Однолетняя выживаемость после оперативного вмешательства по данным разных исследований составляет 89,0–84,6% [6, 7], трехлетняя 60,2–64,3% [6, 8], пятилетняя выживаемость по данным разных авторов составляет 40–53,0 [7, 9].

Цель исследования: провести аналитическую обработку непосредственных и отдаленных результатов оперативного лечения больных с гепатоцеллюлярным раком печени.

#### Материалы и методы исследования

Проведен анализ результатов лечения 35 пациентов с гепатоцеллюлярным раком

печени, которые были прооперированы с 2000 по 2019 г. в абдоминальном отделении ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». Из которых мужчин – 21, женщин – 14, минимальный возраст – 18 лет, максимальный – 71 год. Возрастной состав больных гепатоцеллюлярным раком представлен на рис. 1.

Распределение по возрастным группам

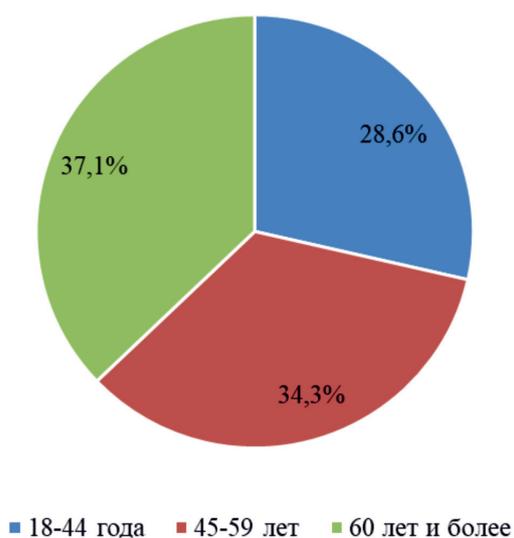


Рис. 1. Возрастной состав больных гепатоцеллюлярным раком

В группу для аналитической обработки были включены все прооперированные больные гепатоцеллюлярным раком печени. В предоперационном периоде всем пациентам проводился стандартизованный диагностический набор лабораторных и диагностических исследований, включающих: УЗИ органов брюшной полости, спиральную компьютерную томографию с внутривенным болюсным усилением, анализ сыворотки крови на альфа-фетопротеин,

с гистологической верификацией диагноза. Радикальное оперативное вмешательство выполнено всей когорте пациентов. Объёмы оперативных вмешательств представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что наиболее распространённой операцией была правосторонняя гемигепатэктомия (37,14%). На втором месте сегментэктомия (22,86%), на третьем правосторонняя расширенная гемигепатэктомия (20,0%). Реже встречались левосторонняя гемигепатэктомия (8,57%) и атипичная резекция печени (11,43%).

Опухолевый процесс чаще всего регистрировался в правой доле печени у 28 больных (80% случаев). Поражение левой доли было у 7 пациентов (20% случаев).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с применением программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Построение кривых выживаемости проводилось по методу Каплана – Майера.

#### Непосредственные результаты

Осложнения в послеоперационном периоде возникли в 14 случаях (40%). Случаи послеоперационных осложнений представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, чаще всего встречались абсцесс (14,29%), желчный свищ (14,29%), печеночная недостаточность (14,29%), перфорация язвы двенадцатиперстной кишки (14,29%). Реже встречались полиорганная недостаточность, панкреатит, послеоперационное кровотечение, желудочное кровотечение, желчный затек в ложе печени, некроз сегмента печени. Послеоперационные осложнения встречались после правосторонней, правосторонней расширенной гемигепатэктомии, левосторонней гемигепатэктомии. Случаи послеоперационных осложнений в зависимости от видов оперативного вмешательства представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что послеоперационные осложнения связаны с большим объёмом оперативного вмешательства.

Таблица 1

#### Объёмы оперативных вмешательств

Оперативное вмешательство	Количество	%
Правосторонняя гемигепатэктомия	13	37,14
Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия	7	20,0
Левосторонняя гемигепатэктомия	3	8,57
Сегментэктомия	8	22,86
Атипичная резекция	4	11,43
Всего	35	100,0

Таблица 2

Случаи послеоперационных осложнений

Осложнение	Количество	%
Послеоперационное кровотечение	1	7,14
Желудочное кровотечение	1	7,14
Перфорация язвы двенадцатиперстной кишки	2	14,29
Абсцесс	2	14,29
Желчный свищ	2	14,29
Печеночная недостаточность	2	14,29
Полиорганная недостаточность	1	7,14
Панкреатит	1	7,14
Желчный затек в ложе печени	1	7,14
Некроз сегмента печени	1	7,14
Всего	14	100,00

Таблица 3

Случаи послеоперационных осложнений в зависимости от объема оперативного пособия

Оперативное вмешательство	Количество оперативных вмешательств	Количество послеоперационных осложнений	% от оперативного вмешательства
Правосторонняя гемигепатэктомия	13	7	53,85
Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия	7	5	71,43
Левосторонняя гемигепатэктомия	3	2	66,67



Рис. 2. Выживаемость в отдаленном сроке пациентов с ГЦР

Летальность в ближайшем послеоперационном периоде составила 8,57%. Два летальных исхода зарегистрировано после

правосторонней гемигепатэктомии и один случай после правосторонней гемигепатэктомии. Печеночная недостаточность, по-

лиорганная недостаточность и перфорация язвы ДПК являлись основными причинами послеоперационной летальности.

*Отдаленные результаты лечения злокачественных новообразований печени*

Отдаленные результаты лечения отслежены у 27 пациентов. Выживаемость в отдаленном сроке пациентов с ГЦР представлена на рис. 2.

Из графика на рис. 2 следует, что однолетняя выживаемость составила 97%, трехлетняя выживаемость 59%, пятилетняя выживаемость 47%.

**Выводы**

1. Приемлемые цифры летальности и послеоперационных осложнений после оперативного лечения гепатоцеллюлярного рака обусловлены отработанной техникой оперативного пособия.

2. Отдаленные результаты оперативного лечения злокачественных новообразований печени в Свердловском областном онкологическом диспансере сопоставимы с результатами ведущих онкологических клиник.

**Список литературы**

1. Yang J.D., Hainaut P., Gores G.J., Amadou A., Plym-oth A., Roberts L.R. A global view of hepatocellular carcinoma:

trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019. Vol. 16. № 10. P. 589–604.

2. Massarweh N.N., El-Serag H.B. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control.* 2017. Vol. 24. № 3. P. 61–68.

3. Каприн А.Д., Петрова Г.В., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. С. 18–29.

4. El-Serag H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012. Vol. 142. № 6. P. 1264–1273.

5. Базин И.С. Гепатоцеллюлярный рак – современное состояние проблемы // *Практическая онкология.* 2008. Т. 9. № 4. С. 228.

6. Zhou L., Liu C., Meng F.D., Qu K., Tian F., Tai M.H., Wei J.C., Wang R.T. Long-term prognosis in hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012. Vol. 13. № 2. P. 483–486.

7. Liu W., Wang K., Bao Q., Sun Y., Xing B.C. Hepatic resection provided long-term survival for patients with intermediate and advanced-stage resectable hepatocellular carcinoma. *World. J. Surg. Oncol.* 2016. Vol. 14. Article 62. P. 53–59.

8. Zhong J.H., Ke Y., Gong W.F., Xiang B.D., Ma L., Ye X.P., Peng T., Xie G.S., Li L.Q. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2014. Vol. 260. № 2. P. 329–340.

9. Andreou A., Vauthey J.N., Cherqui D., Zimmiti G., Ribero D., Truty M.J., Wei S. H., Curley S.A., Laurent A., Poon R.T., Belghiti J., Nagorney D.M., Aloia T.A. International Cooperative Study Group on Hepatocellular Carcinoma. Improved long-term survival after major resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter analysis based on a new definition of major hepatectomy. *J. Gastrointest. Surg.* 2013. Vol. 17. № 1. P. 66–77.