

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ

А. В. ПРОХОРОВ, В. Е. ПАПОК, В. В. БАРЬЯШ

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

Учебно-методическое пособие

УЧ. и 2008



БИБЛИОТЕКА
Белорусского государственного
медицинского университета

Минск БГМУ 2013

УДК 616.36-006(075.8)

ББК 54.13 я73

П84

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 30.05.2012 г., протокол № 8

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., чл.-кор., ректор Белорусской медицинской
академии последипломного образования Ю. Е. Демидчик; канд. мед. наук, доц. каф. онко-
логии Белорусского государственного медицинского университета М. Н. Шепетько

Прохоров, А. В.

П84 Опухоли печени : учеб.-метод. пособие / А. В. Прохоров, В. Е. Папок,
В. В. Барьяш. – Минск : БГМУ, 2013. – 31 с.

ISBN 978-985-528-745-3.

Изложены основные вопросы эпидемиологии, факторов риска развития, путей распростра-
нения, классификации, клиники, диагностики, лечения опухолей печени.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов лечебного факультета по дисциплине «Онкология».

УДК 616.36-006(075.8)

ББК 54.13 я73

ISBN 978-985-528-745-3

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2013

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 2 ч.

В структуре заболеваемости злокачественными опухолями рак печени занимает 6–7-е место в мире. Наибольшая заболеваемость отмечается в странах Юго-Восточной Азии, Центральной Африки, что ассоциируется с высокой заболеваемостью гепатитом С. Стандартизованный показатель заболеваемости в Республике Беларусь составляет 5–6 случаев на 100 000 населения. В течение последних пяти лет в Республике Беларусь раком печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков заболело около 320–350 человек, и одногодичная летальность составила 75,2 %. При этом соотношение заболевших к умершим составляет 0,87 : 0,95. Это свидетельствует о высоком потенциале злокачественности опухолей печени и неудовлетворительных результатах ранней диагностики и лечения.

Цель занятия: изучить эпидемиологию, факторы риска развития, пути распространения, классификацию, клинику, диагностику, лечение первичного и метастатического рака печени.

Задачи:

- закрепить знания об анатомии и топографии печени;
- ознакомиться с эпидемиологией первичного рака печени, основными факторами риска развития заболевания, ролью инфекции в канцерогенезе первичного рака печени;
- освоить классификацию рака печени;
- уметь распознавать симптомы опухолевого поражения печени;
- знать способы и методы инструментальной диагностики новообразований печени;
- знать основные подходы к лечению пациентов с первичным и метастатическим раком печени.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

- из *анатомии человека*: анатомическое и гистологическое строение печени; топографическое положение печени и отношение органа к важным анатомическим структурам верхнего этажа брюшной полости;
- *нормальной физиологии человека*: функциональные особенности печени, роль органа в метаболизме;
- *внутренних и хирургических болезней*: клинику, диагностику и лечение основных неопухолевых заболеваний печени.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Особенности гистологического строения печени, кровоснабжение, пути лимфооттока и возможные источники метастатического поражения печени.

2. Анатомия печени и связь со смежными анатомическими структурами верхнего этажа брюшной полости.
3. Основные гистологические варианты рака печени.
4. Неопухольевые заболевания печени, ассоциированные с раком печени.
5. Методы диагностики, используемые при патологии печени.
6. Возможные хирургические доступы, используемые в хирургии печени.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Этиология и патогенез первичного рака печени, известные факторы риска, предопухольевые заболевания. Заболеваемость в мире и Республике Беларусь.
2. Принципы классификации рака печени.
3. Клинические проявления первичного и метастатического рака печени.
4. Алгоритм и методы диагностики рака печени.
5. Методы лечения рака печени.

Задания для самостоятельной работы. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить учебный материал из смежных дисциплин. Затем необходимо ознакомиться с учебным материалом издания. Для того чтобы изучение темы было более осознанным, студенту рекомендуется вести записи вопросов и замечаний, которые впоследствии можно выяснить в ходе дальнейшей самостоятельной работы с дополнительной литературой или на консультации с преподавателем.

Завершающим этапом в работе над темой служат вопросы для самоконтроля, ответив на которые студент может успешно подготовиться к текущему контролю по дисциплине «Онкология».

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости первичный рак печени, главным образом гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), занимает 6-е место среди лиц мужского пола и 8-е — среди лиц женского пола, в целом составляет 5,7 %. В мире ежегодно регистрируется более 50 000 новых случаев ГЦК (90 % первичный рак печени). Наибольшая заболеваемость отмечается в странах Юго-Восточной Азии, Центральной Африки. В Тайване, Китае, Японии заболеваемость составляет 23–40 случаев на 100 000 населения. При этом на долю Китая приходится 55 % всех заболевших. В России заболеваемость ГЦК составляет 4,9 случаев у мужчин и 2,2 — у женщин на 100 000. Россия по показателям смертности от первичного рака печени занимает 9-е место в Европе и 31-е в мире. В течение последних пяти лет в Республике Беларусь раком печени и внутривеночных желч-

ных протоков заболело от 310 до 350 человек, и одногодичная летальность составила 75,2 %. Среди населения Европы и США заболеваемость ниже и составляет 2–7 случаев на 100 000 населения.

Несмотря на относительно низкую заболеваемость по сравнению с раком другой локализации (желудок, легкое, молочная железа), в структуре онкологических смертей первичный рак печени находится на 3-м месте, что подчеркивает смертельный характер патологии и очень высокий потенциал злокачественности. Соотношение заболевших к умершим составляет 0,87 : 0,95.

ЭТИОЛОГИЯ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

Основную роль в этиологии гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) играют вирусные факторы. Это подтверждают многочисленные эпидемиологические исследования, которыми установлена прямая корреляционная зависимость эндемичных зон по гепатиту В и ГЦР. В странах Юго-Восточной Азии и Восточной Африки вирусоносителями являются до 20 % населения, что ассоциируется с самой высокой заболеваемостью ГЦР.

В 1994 г. Международное агентство по изучению рака в Лионе официально зарегистрировало вирус гепатита как канцерогенный для людей фактор. Другими этиологическими факторами ГЦР являются: гепатит С, D, алкогольный цирроз печени, афлатоксин, врожденный гемохроматоз, тирозинемия, дефицит альфа-1-антитрипсина.

Этиологическими факторами в канцерогенезе холангиоцеллюлярного рака или холангиокарциномы (ХК) являются: гельминтозы класса трематод (*Opisthorchis felinus*, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*), первичный склерозирующий холангит, болезнь Кароли, гепатолитиаз (возвратный пиогенный холангиогепатит), ряд радионуклидов и химических канцерогенов (торий, радон, нитрозамины, диоксин, асбест).

Печень является органом-мишенью, где наиболее часто возникает локализация гематогенных метастазов первичных опухолей иной локализации, даже независимо от того, дренируется ли опухоль системой воротной вены или системным венозным кровотоком. Но все же основными источниками печеночных метастазов являются опухоли брюшной полости, связанные с системой воротной вены (желудок, ободочная кишка, поджелудочная железа). Опухоли печени, являющиеся результатом метастазирования опухолей иной локализации, называются *метастатическими*, и их частота превышает первичный рак в 20–30 раз.

КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Ведущим этиологическим фактором ГЦК являются хронические гепатотропные вирусные инфекции. 75–80 % всех ГЦК носят «вирусный» характер, причем 50–55 % приходится на долю HBV-инфекции, а 25–30 % — HCV-инфекции. Канцерогенез при HBV- и HCV-инфекции имеет свои особенности. HBV является ДНК-содержащим вирусом, поэтому способен интегрироваться в хромосомную ДНК хозяина. В результате происходят дезорганизация и перестройка ДНК гепатоцитов, лежащие в основе развития опухоли. Развитие ГЦК при HCV-инфекции происходит вследствие воспалительно-регенераторных процессов на фоне цирротической трансформации печени (не менее чем 97 % случаев). При HBV-инфекции опухоль может возникнуть не только на фоне цирроза (это наблюдается примерно в 75 % случаев), но и у больных хроническим гепатитом В (ХГВ) и даже при неактивном носительстве HBsAg.

При коинфекции HBV и HCV риск развития ГЦК значительно возрастает, что позволяет предполагать наличие межвирусных взаимодействий в опухолевой трансформации. HBV отводит иницилирующую роль в связи со способностью нарушать генную структуру гепатоцита, а HCV является продвигающим фактором, поддерживая постоянные некрозы и регенерацию гепатоцитов. Поражение печени наблюдается при коинфекции вирусами гепатита В и D (когда оба вируса одновременно попадают в организм) и суперинфицировании HDV (когда дельта-вирус наслаивается на уже существующую в организме хроническую HBV-инфекцию). При коинфекции хронический гепатит дельта развивается в 5–10 % случаев, при суперинфицировании — 90 % случаев.

Наиболее значимыми онкогенами, участвующими в гепатобилиарном канцерогенезе, являются K-ras, ErbB-2, c-met, c-fos, mdm-2, c-jun, JGF-II, TNF. В подавлении клеточной пролиферации наибольшее значение имеют гены-супрессоры: p53, локализованный в хромосоме 17p и кодирующий ДНК-связывающий фактор транскрипции; APC, локализованный в хромосоме 5q, кодирует цитоплазматический протеин; p-16, локализованный в хромосоме 9p, угнетающий клеточный цикл посредством ингибирования циклинзависимой киназы.

Канцерогенный эффект афлатоксина В1 связывают с мутацией гена-супрессора p53. Эта мутация обнаруживается у 50–75 % больных с ГЦР. AFB1 вызывает специфическую трансверсию в 249-м кодоне гена.

ХК встречается гораздо реже ГЦР, и в настоящее время знаний о генетических изменениях при данной форме рака недостаточно, поэтому однозначной оценки роли известных онкогенов и генов-супрессоров недостаточно. Наиболее изученным онкогеном при ХК является ген K-ras. Его активация наблюдается в 21–100 % случаев ХК. Противоречивые данные получены в отношении p53, мутаций гена c-myc и c-erbB-2.

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Морфофункциональной единицей печени является печеночная долька (рис. 1). В печени воротная вена, печеночная артерия, желчный проток (т. н. портальная триада) проходят рядом, многократно делятся, формируя долевые, секторальные, сегментные ветви. Междольковые портальные триады проходят вдоль боковых граней печеночных долек. От междольковых вен и артерий отходят венулы и артериолы, разветвляющиеся на внутридольковые гемокапилляры, по которым течет смешанная венозная и артериальная кровь от периферии печеночной дольки к центру, где они впадают в центральную вену.

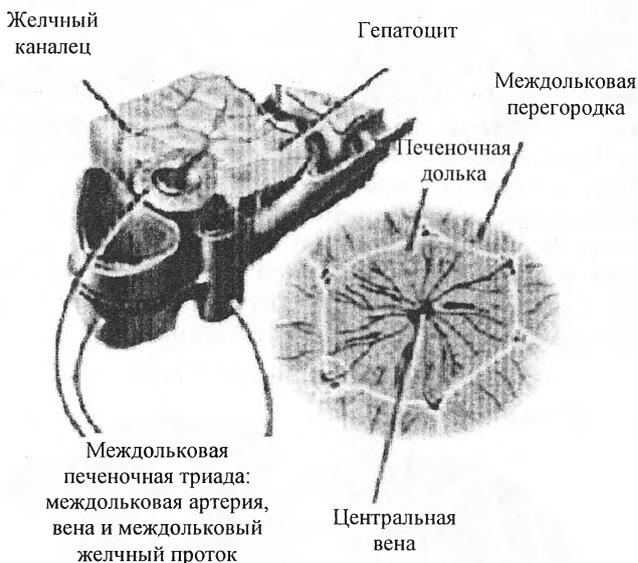


Рис. 1. Строение печеночной дольки

Гемокапилляры относятся к синусоидному типу капилляров. Синусоиды проходят между печеночными балками, радиально сходясь к центральным венам. Синусоиды выстланы эндотелиоцитами. Между эндотелиоцитами рассеяны многочисленные звездчатые клетки Купфера, являющиеся фагоцитами. Общая площадь гемокапилляров около 400 м^2 . Пространство между гемокапиллярами и печеночными балками называется пространством Диссе. В печеночных балках гепатоциты расположены 2 рядами, между которыми пролегают желчные капилляры, переходя в терминальные желчные дуктулы (каналцы Геринга), а они в свою оче-

редь — в междольковые желчные протоки. Центральные вены впадают в собирательные вены, которые образуют ветви печеночных вен. Большая площадь гемокапилляров, наличие мышечных сфинктеров в стенке междольковых вен и ветвей печеночных вен определяют медленный и регулируемый кровоток внутри печеночных долек.

АНАТОМИЯ

Печень располагается в брюшной полости справа, в основном под диафрагмой, и фиксирована 5 связками (lig. coronarium hepatis, lig. triangulare dext. at sin.). В срединной сагитальной плоскости серповидной связкой (lig. falciforme hepatis) печень делится на две доли, правую и левую (рис. 2). В этой же плоскости ворота печени соединяются с пупком круглой связкой печени (lig. teres hepatis), в которой проходит облитерированная пупочная вена. На нижней поверхности печени имеется 3 борозды. Левая борозда по своему положению соответствует линии прикрепления серповидной связки. Правая борозда — ямка желчного пузыря (fossa vesicae felleae). Продолжением ее служит борозда нижней полой вены (sulcus v. cavae). Поперечная борозда представляет собой ворота печени (porta hepatis), где проходят печеночная артерия, печеночный проток и воротная вена. Между правой и левой бороздами выделяют средний участок, который делится на переднюю и заднюю части. Передняя часть представлена квадратной долей, задняя — хвостатой долей. Таким образом, согласно нормальной анатомии, печень состоит из 2 главных долей и 2 добавочных, которые хорошо выделены видимыми фиссурами.

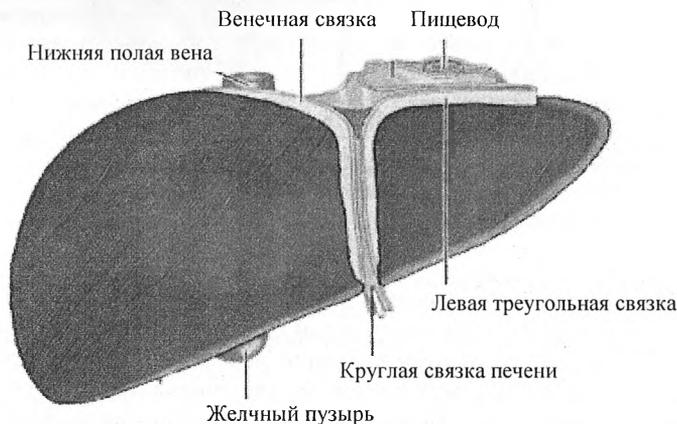


Рис. 2. Печень (вид спереди)

С целью унификации хирургической анатомии хирурги-гепатологи пользуются анатомической классификацией Couinaud, согласно которой

печень разделена на сектора и сегменты (рис. 3), и выделяют 8 сегментов (I–VIII). При этом IV сегмент делится на субсегменты IVa и IVb.

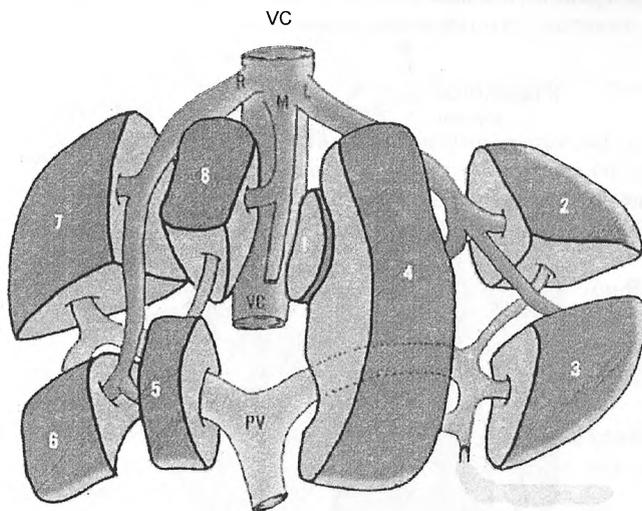


Рис. 3. Сегменты печени:

VC — нижняя полая вена; PV — воротная вена; 1 — хвостатая доля; 2 — левый латеральный задний сегмент; 3 — левый латеральный передний сегмент; 4 — левый медиальный сегмент; 5 — правый переднемедиальный нижний сегмент; 6 — правый заднелатеральный нижний сегмент; 7 — правый заднелатеральный верхний сегмент; 8 — правый переднемедиальный верхний сегмент

Кровоснабжение печени осуществляется печеночной артерией (~20 %) и воротной веной (~80 %), собирающей кровь от органов брюшной полости. Венозный отток от печени осуществляется в нижнюю полую вену через три печеночных вены — правую, среднюю и левую.

Отток желчи осуществляется через правый и левый печеночные протоки, которые сливаясь, формируют общий печеночный проток, а после впадения в него пузырного протока — общий желчный проток. Все эти трубчатые структуры расположены в воротах печени и печеночно-двенадцатиперстной связке.

Система лимфатических сосудов не соответствует портальным сегментам печени. Лимфатические сосуды имеют многочисленные внутри- и внеорганные анастомозы, как поверхностные, так и глубокие, что определяет возможность обширного метастазирования. По задней стенке желчного пузыря лимфатические сосуды правой и левой половин печени связаны между собой, что предопределяет лимфогенное метастазирование опухолей одной половины печени в другую.

Лимфоотток от печени осуществляется как в сторону лимфатических узлов брюшной полости, так и в сторону грудной (рис. 4).

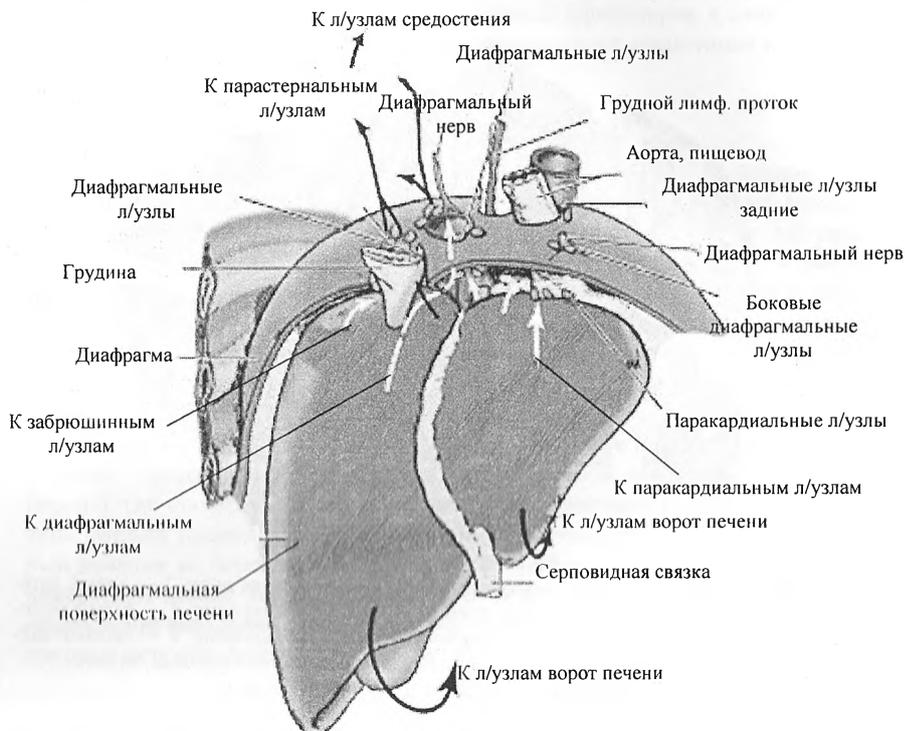


Рис. 4. Схема лимфооттока печени

Регионарными лимфатическими узлами являются узлы ворот печени, печеночно-двенадцатиперстной связки, задней панкреатодуоденальной области. Кроме того, лимфатические сосуды могут впадать в поясничные узлы, предперикардиальные, диафрагмальные, ретроперикардиальные, кардиальные, левые желудочные, паразофагеальные, чревные и правые желудочные.

ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Печень обладает многочисленными функциями, основными из которых являются:

– *метаболизм белков*: печень единственный орган, где осуществляется синтез альбуминов, фибриногена, протромбина, проконвертина, проакцелерина и других факторов свертывания; в печени происходит синтез

глобулинов и ряда ферментов (ферменты дезаминирования, окисления, входящие в цикл Кребса); здесь же осуществляется расщепление белков до образования мочевины; в печени синтезируются желчные кислоты, жирные кислоты, кетоновые тела;

– *метаболизм липидов* (холестерин, фосфолипиды, триглицериды, липопротеины);

– *метаболизм углеводов*: гликоген синтезируется из глюкозо-6-фосфата, который образуется в печени из глюкозы портальной крови; распад гликогена происходит фосфоролитически под действием фосфоорилазы с дальнейшим превращением в глюкозу, т. е. печень является единственным поставщиком глюкозы в кровь;

– *пигментный обмен*: образование билирубина из гемоглобина и других гемосодержащих белков осуществляется в ретикулоэндотелиальной системе; захват печеночной клеткой билирубина и связывание его с глюкуроновой кислотой с образованием и выделением связанного билирубина из гепатоцита в желчные протоки;

– *внешняя секреторная функция*: в сутки у человека образуется 500–700 мл желчи, в состав которой входят желчные кислоты, фосфолипиды, холестерин, желчные пигменты;

– *детоксикация*: в печени под действием окислительных процессов нейтрализуются ароматические углеводороды, некоторые стероидные гормоны, атофан, дегидрирование этанола, гидролиз; восстановительные реакции обезвреживают нитросоединения; ряд веществ обезвреживается путем включения в синтез соединений, используемых в метаболических процессах (включение аммиака в синтез мочевины);

– *обмен гормонов и витаминов*: инактивируются стероидные гормоны путем синтеза транскортина, связывающего гидрокортизон; инаktivация серотонина и гистамина происходит путем окислительного дезаминирования; в гепатоцитах осуществляется метаболизм всех витаминов и ферментов.

Морфологическая классификация опухолей печени (ВОЗ, 1983):

1. а) *Эпителлиальные доброкачественные опухоли*: печеночно-клеточная аденома, аденома внутрипеченочных желчных протоков, цистаденома внутрипеченочных желчных протоков.

б) *Эпителлиальные злокачественные опухоли*: гепатоцеллюлярный рак, холангиокарцинома, цистаденокарцинома желчных протоков, смешанный гепатохолангиоцеллюлярный рак, гепатобластома, недифференцированный рак.

2. Неэпителлиальные опухоли: гемангиома, инфантильная гемангиоэндотелиома, гемангиосаркома, эмбриональная саркома.

3. Другие типы опухолей: тератома, карциносаркома.

4. Неклассифицируемые опухоли.

5. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей.

6. Метастатические опухоли.

КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

T-первичная опухоль:

- а) T_x — недостаточно данных для оценки опухоли;
- б) T_0 — первичная опухоль не определяется;
- в) T_1 — солитарная опухоль до 2 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов;
- г) T_2 — солитарная опухоль до 2 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов, или множественные опухоли до 2 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов, ограниченные одной долей, или солитарная опухоль более 2 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов;
- д) T_3 — солитарная опухоль более 2 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов, или множественные опухоли более 2 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов, ограниченные одной долей, или ограниченные одной долей множественные опухоли, любая из которых более 2 см с инвазией или без инвазии сосудов;
- е) T_4 — множественные опухоли в обеих долях или опухоль, поражающая основную ветвь портальной или печеночной вены, или опухоль с распространением на соседние органы, кроме желчного пузыря, или опухоль, прорастающая висцеральную брюшину.

N — регионарные лимфатические узлы (узлы ворот печени, расположенные в гепатодуоденальной связке):

- а) N_x — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;
- б) N_0 — лимфоузлы ворот печени и гепатодуоденальной связки не поражены;
- в) N_1 — имеется поражение лимфатических узлов ворот печени или гепатодуоденальной связки.

M — отдаленные метастазы:

- а) M_x — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов;
- б) M_0 — нет данных о наличии отдаленных метастазов;
- в) M_1 — наличие отдаленных метастазов;
- г) G — гистопатологическая дифференцировка;
- д) G_x — степень дифференцировки не может быть установлена;
- е) G_1 — высокая степень дифференцировки;
- ж) G_2 — средняя степень дифференцировки;
- з) G_3 — низкая степень дифференцировки;
- и) G_4 — недифференцированные опухоли.

Группировка по стадиям представлена в табл. 1.

Группировка по стадиям

Стадия I	Стадия II	Стадия IIIA	Стадия IIIB	Стадия IVA	Стадия IVB
T ₁ N ₀ M ₀	T ₂ N ₀ M ₀	T ₃ N ₀ M ₀	T ₁ N ₁ M ₀ T ₂ N ₁ M ₀ T ₃ N ₁ M ₀	T ₄ любая NM ₀	Любая T, любая N, M ₁

ПЕРВИЧНЫЙ РАК ПЕЧЕНИ

Макроскопически первичный рак печени представлен 3 видами:

– *массивная* форма: имеет 2 варианта; при первом варианте опухоль представлена одним крупным узлом; при втором варианте — один крупный узел с метастазами по периферии;

– *узловая* форма: в паренхиме одной или обеих долей несколько приблизительно одинаковых по размеру опухолевых узлов;

– *диффузная* форма: встречается реже и представлена неравномерной опухолевой инфильтрацией или множественными мелкими опухолевыми узлами, напоминающими участки регенераторной гиперплазии; как правило, поражение обеих долей.

Микроскопические формы наиболее часто встречающихся первичных опухолей:

1. **ГЦР** (печеночно-клеточный рак, гепатома, злокачественная гепатома). Встречается в основном у взрослых и составляет от 58 до 76 % всех первичных опухолей. У мужчин встречается в 2 раза чаще. Нередко сочетается с циррозом. Цвет опухоли зависит от секреции желчи и может изменяться от серовато-белого до зеленовато-коричневого. Более характерна мягкая консистенция. Клетки опухоли напоминают гепатоциты. Наиболее частым вариантом опухоли является трабекулярный рак. Кроме этого, согласно классификации ВОЗ, рекомендуется выделять *псевдожелезистый (ацинарный), компактный и скirrosный* варианты.

Каких-либо существенных различий между типом строения и эпидемиологическими, биологическими и клиническими характеристиками не выявлено. При ГЦР нередко наблюдается инвазия сосудов с появлением опухолевых тромбов в сосудах системы воротной вены, включая тромбоз ее основного ствола с развитием синдрома портальной гипертензии. При тромбозе печеночных вен или нижней полой вены может развиваться синдром Бадда-Киари.

2. **ХЦР** (ХК, холангиома, рак внутриспеченочных желчных протоков). Опухоль представлена клетками, напоминающими эпителий желчных протоков. Клетки многоядерные гигантские, не содержат желчного пигмента, может присутствовать вне- и внутриклеточная слизь. Встречается в 7–35 % случаев первичного рака печени в возрасте 50–70 лет одинаково часто у женщин и мужчин. С циррозом печени сочетается редко.

3. *Смешанный гепатохолангиоцеллюлярный рак*. Содержит элементы как ГЦР, так и ХЦР. Для опухоли характерна продукция желчи и признаки секреции слизи. Встречается очень редко.

4. *Гепатобластома*. Составляет 1–6 % всех злокачественных опухолей у детей и 44–75 % всех злокачественных опухолей печени у детей. Клетки опухоли сходны с примитивными клетками паренхимы печени или сочетанием этих клеток с мезенхимальными элементами. Обычно опухоль четко ограничена и частично инкапсулирована. Обнаруживается преимущественно у детей до 2 лет, может сочетаться с врожденными пороками развития. Микроскопически опухоль представлена 2 вариантами: эпителиальным и смешанным (эпителиально-мезенхимальным). Эпителиальный вариант состоит из 2 видов клеток — эмбриональных и фетальных. При смешанном типе добавляются элементы саркомы, чаще всего соответствующие остеогенной саркоме, хондро- или рабдомиосаркоме.

Пути метастазирования:

1. Гематогенный (основной) путь: печень, легкие; реже кости, надпочечники, почки.

2. Лимфогенный путь: лимфоузлы гепатодуоденальной связки, панкреатодуоденальные лимфоузлы.

3. Имплантационный путь: париетальная и висцеральная брюшина, диафрагма.

МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

Патологоанатомические характеристики метастатических опухолей печени повторяют признаки опухолей из первичного источника. Наиболее частые локализации злокачественных новообразований при метастазах в печень — желудок, поджелудочная железа, толстая кишка, молочная железа, легкое. Реже метастазируют в печень опухоли пищевода, яичников, предстательной железы, почки, меланомы кожи. Из путей метастазирования наиболее значимым является гематогенный путь при портальной эмболии опухолевых клеток в печень. Метастазы аденокарциномы пищеварительного тракта, молочной железы, легкого, как правило, представлены плотными белесоватого цвета узлами неправильной или округлой формы. При метастазировании рака яичников метастазы чаще всего множественные белесоватые с четкими контурами, кистозного или солидно-кистозного строения и мягкой консистенцией. Метастазы почечно-клеточного рака имеют четкие контуры, светло-коричневого цвета и почти не отличаются по консистенции от ткани печени. Гистологическое исследование метастазов чаще всего повторяет гистологические характеристики первичных опухолей. Иногда отличие может быть в степени дифференцировки, что может затруднять установление органной принадлежности метастаза.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ РАКА ПЕЧЕНИ

На начальных стадиях опухоли печени протекают бессимптомно или маскируются симптомами доброкачественного поражения печени. Это касается в первую очередь цирроза печени вирусной (гепатит В и С) или алкогольной этиологии, который составляет основную причину первичного рака печени. Поэтому во многих случаях рак печени обнаруживается на довольно запущенной стадии. Это указывает на важность скрининговых обследований пациентов после перенесенного гепатита В и С, страдающих циррозом печени (1 раз в 6 месяцев УЗИ брюшной полости и определение α -фетопротеина).

Основными клиническими признаками опухолей печени являются:

- ухудшение общего состояния пациента при наличии предшествующего гепатита или цирроза;

- непреднамеренное похудание, потеря аппетита, чувство переполнения желудка даже после приема легкой пищи;

- тошнота или рвота;

- появление сначала периодических, а затем постоянных болей в верхних отделах живота, правом подреберье с иррадиацией в правое плечо и подлопаточную область; боль может иррадиировать в правую надключичную область при раздражении диафрагмы и/или ее прорастании;

- необъяснимое повышение температуры тела;

- при прогрессировании процесса и значительном увеличении опухоли она может пальпироваться в правом подреберье и эпигастральной области в виде плотного, бугристого без- или малоболезненного опухолевого образования; в случае развития опухоли на фоне цирроза последняя начинает пальпироваться на фоне увеличенной бугристой печени;

- увеличение селезенки, которая определяется как опухолевидное образование в левом подреберье; увеличение селезенки является проявлением развития синдрома портальной гипертензии;

- увеличение живота в объеме за счет скопления жидкости в брюшной полости (асцит); асцит является неблагоприятным симптомом, характерным для запущенности процесса и часто является одним из проявлений синдрома портальной гипертензии;

- прогрессирование заболевания со сдавлением или вовлечением в опухолевый процесс внутри- и внепеченочных долевых протоков, ведет к развитию синдрома механической желтухи, клиническими проявлениями которого являются пожелтение кожных покровов, склер и видимых слизистых, кожный зуд; моча приобретает темный цвет (цвет пива), а кал обесцвечивается (серый цвет);

- на фоне увеличенного живота могут определяться расширенные вены на передней брюшной стенке как проявление синдрома портальной гипертензии; в финальной стадии заболевания варикозно расширенные

вены пищевода могут осложняться пищеводно-желудочным кровотечением (кровавая рвота, рвота типа «кофейной гущи», мелена, черный стул, симптомы анемии).

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ РАКА ПЕЧЕНИ

Некоторые опухоли печени вырабатывают гормоны и биологически активные вещества, которые влияют на метаболизм и проявляются определенными клиническими и лабораторными признаками:

- повышение уровня кальция в крови (гиперкальциемия), что сопровождается тошнотой, запорами, мышечной слабостью, заторможенностью;
- падение уровня глюкозы крови (гипогликемия), что сопровождается слабостью и обмороками;
- у мужчин: увеличение размеров грудных желез (гинекомастия) и/или уменьшение размера яичек;
- повышение уровня эритроцитов крови (эритроцитоз), что сопровождается приливами крови и покраснением лица;
- повышение уровня холестерина крови.

Данные необычные симптомы нередко заставляют врачей вместо рака печени заподозрить заболевания нервной системы или другие расстройства.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛАБОРАТОРНОЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

Опухолевые маркеры. Опухолевые маркеры представляют собой макромолекулы, главным образом белки с углеводным или липидным компонентом, наличие и концентрация которых в периферической крови коррелирует в определенной степени с наличием и ростом опухоли. Идеальный маркер должен обладать 2 основными свойствами:

- секретироваться в кровь в достаточном количестве;
- обнаружение его должно позволить сделать заключение о локализации продуцирующей его опухоли.

К сожалению, в настоящее время не удалось выявить идеальных маркеров, обладающих 100 % специфичностью и чувствительностью. Тем не менее, ряд маркеров используется для скрининга и диагностики опухолевых заболеваний. Обнаружение повышенного уровня маркеров должно служить основанием для углубленного обследования, в том числе и печени. Ввиду того, что нередко приходится дифференцировать первичный рак печени с метастатическим, ниже приведены характеристики маркеров, широко используемых в клинической дифференциальной диагностике

(особенно это актуально при наличии метастазов в печени из неустановленного источника):

– раково-эмбриональный антиген (РЭА) — гликопротеин, обнаруживается при раке толстой кишки (60 %), молочной железы, поджелудочной железы, легкого, яичников; после радикальных операций в 47 % случаев позволяет выявить рецидивы; обнаруживается при не злокачественных заболеваниях (гидронефроз, желчнокаменная болезнь, гепатит);

– простатический специфический антиген (PSA) — гликопротеин, экскретируется простатой, граница нормы < 3,7 нг/мл; используется в диагностике рака простаты;

– раковый антиген 15-3 (CA 15-3) — гликопротеин, используется при раке молочной железы в сочетании с РЭА; граница нормы < 28 Ед/мл;

– углеводный антиген 19-9 (CA 19-9) — гликопротеин, используется при раке поджелудочной железы, маркер 2-й группы выбора при колоректальном раке; граница нормы < 37 Ед/мл;

– раковый антиген 125 (CA 125) — гликопротеин, используется при раке яичников; граница нормы < 35 Ед/мл;

– нейрон-специфическая энолаза (NSE) — фермент энолазы, используется при мелкоклеточном раке легкого, нейробластоме, карциноидных опухолях; граница нормы < 12,5 нг/мл;

– хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) — гликопротеин, используется при несеминомных герминоклеточных опухолях, хориокарциноме; граница нормы < 0–5 Ед/мл;

– тканевой полипептидный антиген (МРА) — пролиферативный антиген, используется при раке мочевого пузыря; граница нормы < 80 Ед/мл;

– кальцитонин — полипептид, используется при медуллярном раке щитовидной железы; граница нормы < 100 нг/мл;

– раковый антиген 72-4 (CA 72-4) — гликопротеин, используется при раке желудка, слизеобразующем раке яичников;

– 2-микроглобулин (2-m) — используется при множественной миеломе, неходжкинских лимфомах; граница нормы < 1–2 мг/мл;

– антиген плоскоклеточной карциномы (SCC) — гликопротеин, используется при раке шейки матки, носоглотки, уха, легких, пищевода; граница нормы < 2,5 нг/мл;

– фрагмент цитокератина 19 (CYFRA 21-1) — используется при немелкоклеточном раке легкого; граница нормы < 3,3 нг/мл;

– S-100 — гликопротеин, используется при меланоме, нейроэндокринных опухолях;

– наиболее характерным для первичного рака печени является α -ФР (АФП); АФП-нормальный белок плазмы зародыша, синтезируемый в печени, желточном мешке и желудочно-кишечном тракте, структурно схож с альбумином. После рождения он быстро выводится из системного крово-

тока. Его повышение в сыворотке крови наблюдается при ГЦР, гепатобластоме (у детей), несеминомных геминогенных опухолях яичка и яичников. Степень повышения АФП коррелирует со стадией заболевания.

Определение АФП возможно в дифференциальной диагностике, например, цирроза и ГЦР печени. Гистологически верифицированные семиномные опухоли яичка или яичника могут расцениваться как содержащие несеминомные элементы только на основании повышения АФП.

АФП может повышаться при доброкачественных заболеваниях: гепатите, циррозе, наследственном тирозинозе, атаксии-телеангиэктазии, но в значительно меньшей степени, чем при раке. АФП редко повышается при аденокарциномах различной локализации, а также при метастатическом поражении печени различными опухолями.

В норме АФП повышается во время беременности (до 250 Ед/мл), более значительное повышение может быть признаком угрозы прерывания беременности. При некоторых аномалиях развития плода и при синдроме Дауна уровень АФП в сыворотке крови матери снижается.

Референтные значения маркера составляют: < 10 Ед/мл у мужчин и небеременных женщин, у беременных женщин до 250 Е/мл на 32-й неделе беременности. Показатели > 400 Ед/мл с высокой долей вероятности свидетельствуют о наличии злокачественного процесса.

Радиологические методы диагностики опухолевых поражений печени. Ультразвуковое исследование (УЗИ). Наиболее простой, доступный и информативный метод диагностики. Позволяет диагностировать образования в печени менее 1 см. Может производиться с использованием различных датчиков и методик: нативной тканевой гармоникой, цветового доплеровского картирования, динамической эхоконтрастной ангиографии, стимулированной акустической эмиссии и др.

Интраоперационное ультразвуковое исследование с доплерографией. Является золотым стандартом исследования печени во время оперативных вмешательств.

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) пошаговая, спиральная или мультиспиральная. КТ-диагностика становится более информативной при использовании внутривенного введения контрастного вещества с оценкой печени и новообразований в артериальную, венозную и отсроченную фазы контрастирования.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — один из лучших методов диагностики опухолей печени. Относится к неионизирующим методам диагностики. К преимуществам МРТ следует отнести возможность получения высококачественных изображений в любой, произвольно определяемой плоскости, что значительно повышает наглядность изображения патологических процессов в сложных анатомических областях и облегчает их топическую диагностику. МРТ может сочетаться с применением контрастных веществ. Выделяют 4 типа МРТ-контрастных препаратов:

– внеклеточные (сосудистые) агенты (соединения); используются наиболее часто, представляют собой хелаты гадолиния, вводятся внутривенно и распределяются как во внеклеточных пространствах паренхимы, так и в опухолевых очагах, но в различной степени, что и способствует дифференциальной диагностике;

– ретикулоэндотелиальные агенты (соединения) — это мелкие частицы суперпарамагнитной окиси железа (SPIO); после внутривенного введения концентрируются в ретикулоэндотелиальной системе, преимущественно в клетках Купфера. В результате этого нормальная паренхима печени выглядит темной, а очаговые новообразования остаются светлыми;

– агенты кровяного пула (blood pool agents); представляют собой сверхмалые частицы окиси железа (USPIO);

– гепатобилиарные агенты; накапливаются гепатоцитами и затем выводятся в желчевыводящую систему.

Радионуклидные методы. Наиболее значимым является позитронная эмиссионная томография (ПЭТ); она представляет собой комплекс из небольшого циклотрона, радиохимической лаборатории и собственно позитронного эмиссионного томографа. С помощью циклотрона нарабатываются ультракороткоживущие, позитрон-излучающие радионуклиды (^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и др.) с периодом полураспада от 2 мин до 2 ч. Радиохимическая лаборатория обеспечивает синтез и контроль качества радиофармпрепаратов, вводимых внутривенно. С помощью томографа проводится сканирование пациента для получения анатомо-топографических изображений распределения позитрон-излучающих меченых соединений. Применение ПЭТ позволяет за 40–60 мин выявить очаги опухолевого процесса в печени, тканях головного мозга, легких, лимфатических узлах, костях и др.

Ангиография. Метод является инвазивным и поэтому назначается строго по показаниям. Позволяет перед операцией выяснить анатомические особенности кровоснабжения печени, уточнить локализацию опухоли, ее распространенность, степень васкуляризации, связь с магистральными сосудами, наличие артерио-портальных шунтов. Ангиография является также первым этапом всех лечебных эндоваскулярных вмешательств.

Пункционная аспирационная биопсия, трепан-биопсия под контролем УЗИ и КТ. Пункционная биопсия очагового поражения печени остается одним из основных методов диагностики и верификации диагноза. В 90–95 % случаев пункционная биопсия позволяет установить цитологическую и морфологическую принадлежность опухоли. Пункционная биопсия необходима и для дифференциальной диагностики первичного или метастатического поражения печени. Такая уточняющая диагностика может кардинально изменить тактику лечения. При получении морфологического подтверждения метастатического поражения печени показано расширенное обследование пациента для обнаружения первичного опухолевого очага.

Пункционная биопсия, как правило, выполняется под УЗ-контролем и не влечет за собой серьезных осложнений. Возможным осложнением пункционной биопсии может быть кровотечение в случае обильной васкуляризации опухоли, цирротических изменений паренхимы печени, нарушения гемокоагуляции, наличия асцита, при котором затруднена тампонада зоны пункции брюшной или грудной стенками.

В некоторых случаях пункционная аспирационная биопсия может проводиться под контролем КТ.

Лапароскопия. При необходимости дополнительной оценки распространенности опухоли печени, верификации диагноза, особенно при метастатическом поражении печени из неустановленного источника, возможно выполнение диагностической лапароскопии. При лапароскопии проводится:

- оценка опухолевого узла (узлов), наличия пораженных лимфатических узлов, прорастания опухолью смежных анатомических структур;
- забор асцитической жидкости для цитологического исследования, выполнение биопсии опухолевого узла и лимфатических узлов при отсутствии верификации диагноза при пункционной биопсии;
- краевая резекция печени для оценки активности и этиологии цирроза печени;
- дополнительная оценка стадии рака печени и операбельности опухоли;
- в некоторых случаях лапароскопия может выступать как лечебный метод: лапароскопическая резекция печени, особенно при доброкачественных опухолях; паллиативное или предоперационное наружное дренирование желчевыводящих путей при механической желтухе.

ЛЕЧЕНИЕ

При выработке плана лечения пациента с раком печени необходимо учитывать следующие важные факторы:

- рак печени может быть первичным или метастатическим;
- стадия (распространенность) рака и функциональное состояние печени; стадию рака печени мы оцениваем только при первичном раке печени; принципиально важно установить количество опухолевых узлов, поражение сегмента или сегментов одной доли, поражение обеих долей; оценка функционального состояния печени в целях определения возможного объема резекции печени;
- возможность развития тех или иных побочных эффектов (например, развитие печеночной недостаточности, кровотечение);
- общее состояние пациента, возраст, сопутствующая патология (сердечно-сосудистая и легочная);

— прогноз в отношении операбельности опухоли и излечения; ожидаемая продолжительность жизни; возможность облегчения симптомов рака.

Как правило, лечение пациентов с раком печени требует комплексного подхода, включающего хирургическое лечение, химиотерапию, лучевую терапию и различные методы абляции.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Хирургическое лечение первичных и метастатических опухолей печени до настоящего времени остается основным способом лечения данной группы пациентов. До 30–40-х гг. XX столетия операции на печени считались одними из наиболее сложных и считались большой редкостью. Первую успешную резекцию печени в атипичном варианте выполнил V. Bruns в 1870 г. по поводу ранения. В 1886 г. Luis, а затем Esher удалили небольшую солидную опухоль печени. Впервые большая резекция печени по поводу опухоли весом 370 г была выполнена С. Langenbuch в 1887 г. В России первая резекция печени по поводу злокачественной опухоли была выполнена Н. В. Склифосовским в 1889 г. Первая правосторонняя гепатэктомия по поводу аденокарциномы была выполнена в 1911 г. W. Wendel. Только через 9 лет в 1920 г. он успешно провел левостороннюю гепатэктомию. В 1908 г. J. Pringle предложил превентивное пережатие гепатодуоденальной связки для профилактики кровотечения. В 1939 г. вьетнамский хирург Ton That Tung предложил методику дигитоклазии с интрапаренхиматозной перевязкой трубчатых структур.

Большой вклад в хирургию печени внесли русские хирурги С. С. Юдин, В. С. Шапкин. В 1929 г. С. С. Юдин впервые в России выполнил анатомическую резекцию 2–3-го сегментов печени. Первую успешную правостороннюю гепатэктомию воротным способом (перевязка правой воротной вены и артерии в воротах печени) выполнил J. Lortat-Jacob в 1952 г. В 1951 г. первую успешную расширенную правостороннюю гепатэктомию произвел O. Wangensteen.

Пионерами резекционных операций на печени при метастатическом поражении являются I. Nonjo и O. Wangensteen (1949), а также J. Lortat-Jacob (1952). К 1970 г. в литературе было описано всего 123 резекции печени по поводу метастатического рака. Впервые в России резекции печени по поводу метастатического колоректального рака выполнил В. Д. Федоров (1980).

Прогресс в хирургии печени наступил после изучения ее хирургической анатомии. Наиболее полное описание структуры печени принадлежит французскому хирургу С. Couinaud (1957). Разработанная им хирургическая анатомия печени легла в основу классификации операций на печени и анатомической резекции органа и практически не претерпела каких-либо изменений до настоящего времени.

Последующие годы явились этапом разработки методологических подходов при операциях на печени. В 1974 г. J. Fortner и соавт. предложили способ полной сосудистой изоляции для профилактики интраоперационной кровопотери (перезатие гепатодуоденальной связки и нижней полой вены над и под печенью). В 1982 г. H. Bismuth описал основные виды сегмент- и бисегментэктомии.

Революцией в хирургии печени явилась первая ортотопическая трансплантация печени, произведенная в 1963 г. T. Starzl по поводу ГЦР. В 1990 г. R. Pichmayer предложил способ экстракорпоральной резекции печени при злокачественном ее поражении, получивший название ауто-трансплантации печени.

В России первая трансплантация печени была выполнена в 1990 г. в ВНЦХ А. К. Ерамишанцевым с соавт., а через несколько дней В. И. Шумаковым с соавт. в НИИТ и ИО.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПЕРАЦИЙ НА ПЕЧЕНИ

Хирургический метод лечения является основным в комплексной терапии рака печени и заключается в выполнении различных по объему резекциях печени. Резекция печени чаще всего выполняется в объеме анатомической резекции согласно хирургической анатомии печени (рис. 5).

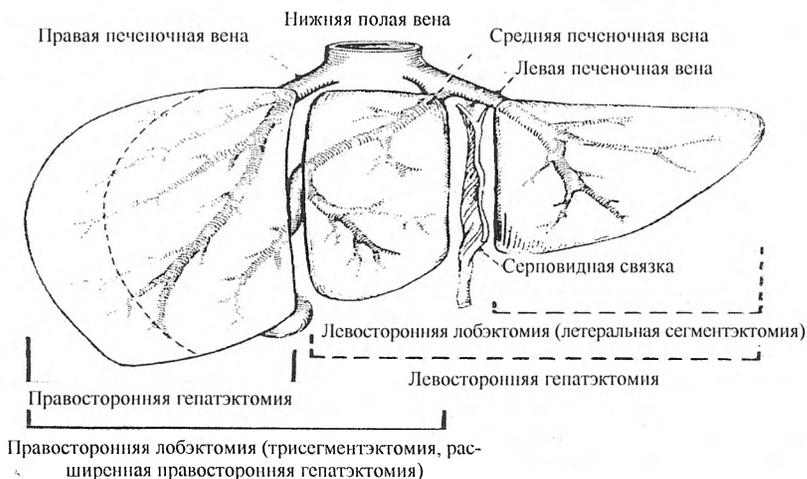


Рис. 5. Виды типичных гепатэктомий

В некоторых случаях возможно выполнение атипичных резекций без учета портального кровотока. Виды анатомических резекционных вмешательств представлены в табл. 2.

Таблица 2

Виды анатомических резекционных вмешательств

Левая половина печени	Правая половина печени
Сегментэктомия I	Сегментэктомия VI
Левосторонняя лобэктомия (сегмент II–III)	Сегментэктомия VIII
Трисегментэктомия (удаление I, II, III сегментов)	Бисегментэктомия VI–VII
Удаление IVa, IVb или всего IV сегмента	Бисегментэктомия V–VIII
Левосторонняя гепатэктомия (удаление II, III, IV сегментов, иногда I сегмента)	Правосторонняя гепатэктомия (удаление V, VI, VII, VIII сегментов)
Расширенная левосторонняя гепатэктомия (удаление левой половины печени с V и VIII сегментами)	Расширенная правосторонняя гепатэктомия (удаление IV, V, VI, VII, VIII сегментов)

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Преимуществом трансплантации печени является возможность полного удаления больного органа и замены его здоровым, что, безусловно, повышает радикальность лечения. Однако проводимая после трансплантации иммуносупрессия резко увеличивает риск опухолевого прогрессирования и часто приводит к быстрой гибели пациента. В 1996 г. V. Mazzaferro и соавт. опубликовали критерии отбора пациентов для трансплантации при ГЦР, которые получили название «Миланские критерии». Принципы отбора и показаний к трансплантации основываются на размере и количестве опухолевых узлов:

- единичная опухоль до 5 см в диаметре;
- максимум 3 очага не более 3 см.

В результате использования этих критериев 5-летняя выживаемость в среднем составила 87 %.

Трансплантация печени может выполняться в 2 вариантах: аллотрансплантации от донора-трупа и от живого донора (чаще всего родственная трансплантация). По данным Organ Procurement and Transplantation Network (Система забора, хранения и пересадки донорских органов), в США в 2008 г. было выполнено 1600 пересадок печени пациентам с раком. 5-летняя выживаемость для таких пациентов составила от 60 % до 70 %. При этом не только снижается риск рецидива рака, но и обеспечивается нормальная функция новой печени.

В последние годы все более популярным становится донорство от живого человека (обычно близкого родственника). Подобная транспланта-

ция, как правило, проводится успешно, однако несет определенные риски для донора. Ежегодно в США проводится около 250 пересадок печени от живого донора. И лишь небольшое количество из них приходится на долю пациентов с раком печени.

При необходимости пересадки печени пациенты вносятся в лист ожидания. В большинстве ситуаций в период ожидания может проводиться какое-либо другое лечение, например, эмболизация или абляция.

АБЛАЦИЯ

Абляция — это метод местного разрушения опухоли без ее удаления. Процедура используется при наличии нескольких небольших опухолей, которые не могут быть удалены хирургическим путем, и/или как дополнительный метод. В некоторых случаях подобное лечение применяется у пациентов, ожидающих трансплантацию печени. Абляция лучше всего подходит для лечения опухолей диаметром не более 3 см. При более крупных опухолях (от 3 до 5 см в диаметре) метод используется совместно с эмболизацией.

Радиочастотная абляция (РЧА). Данная методика предполагает использование высокоэнергетических радиоволн. Под контролем УЗ-аппарата или КТ-сканера врач через кожу вводит в опухоль тонкий игло-видный датчик. Затем через наконечник датчика непосредственно в опухоль подается высокочастотный ток, который нагревает ткани и разрушает раковые клетки.

Абляция этиловым спиртом. Методика известна также под названием *чрескожная инъекция этанола*. В ходе процедуры непосредственно в опухоль вводится спирт высокой концентрации, что разрушает раковые клетки. Как правило, игла вводится через кожу под контролем УЗИ или КТ-сканера. Может использоваться интраоперационно.

Микроволновая термотерапия. Относительно новая процедура, в ходе которой для нагрева и разрушения патологически измененных тканей используется микроволновое излучение.

Криохирургия (криотерапия). В основе метода лежит разрушение опухоли при ее замораживании жидким азотом с помощью металлического датчика. Под УЗ-контролем датчик вводится через кожу непосредственно в опухоль. После этого через датчик к опухоли подводится газ. Криохирургия позволяет разрушать более крупные опухоли, чем другие методики абляции, однако в некоторых случаях требует общей анестезии. Криохирургия более часто используется интраоперационно как дополнительный метод при хирургическом лечении.

ЭМБОЛИЗАЦИЯ

Эмболизация — это методика введения определенных веществ в сосуды с попыткой уменьшения или полного прекращения кровоснабжения опухоли. Для эмболизации используют печеночную артерию с применением рентгеноэндоваскулярной техники. Эмболизация может выступать как альтернативный вариант лечения при невозможности хирургического лечения и как метод предоперационной подготовки, направленный на уменьшение размеров опухоли. Методика используется при больших размерах опухоли (обычно больше 5 см в диаметре). В некоторых случаях, когда размер опухоли колеблется от 3 до 5 см, эмболизация и абляция применяются совместно.

Артериальная эмболизация. Методика также известна под названием *трансартериальная эмболизация* (ТАЭ). В ходе процедуры в артерию на внутренней поверхности бедра вводится тонкая гибкая трубка (катетер), которая проводится вверх до печеночной артерии. Как правило, одновременно с этим в сосуд вводится контрастное вещество, что позволяет врачу отслеживать движение катетера с помощью ангиографии (особого вида рентгеновского исследования). Как только катетер оказывается в печеночной артерии, врач вводит в нее взвесь мелких частиц, которые закупоривают сосуд. Данная методика может быть противопоказана пациентам с гепатитом и циррозом из-за опасности развития печеночной недостаточности. Поэтому чаще всего стараются использовать селективную эмболизацию правой или левой печеночной артерий в зависимости от локализации опухоли.

Радиоэмболизация. Новейшей разработкой в лечении рака печени и метастазов печени является SIRT (Selective Internal Radiation Therapy) — селективная внутренняя радиационная терапия, которая предполагает сочетание эмболизации и лучевой терапии. Метод SIRT был разработан в 1987 г. в Австралии. Суть SIRT заключается во введении в печеночную артерию микроскопических частиц (микросфер размером 35 мкм), известных как SIR-Spheres и содержащих иттрий-90, которые проникают в ткань опухоли (рис. 6). Эти радиоактивные частицы выделяют таргетное (направленное) бета-излучение с периодом полураспада около 64 ч, которое приводит к разрушению опухоли, сохраняя при этом целостность здоровых тканей печени вокруг нее. Целевой характер SIRT позволяет создать в 40 раз больший

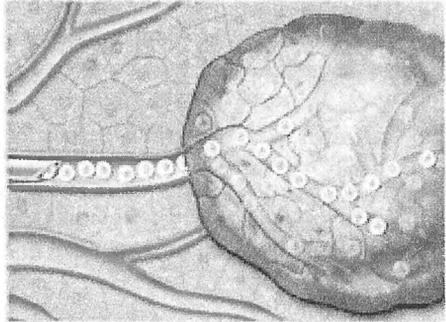


Рис. 6. Схема эмболизации опухоли

уровень радиации в опухоли печени, чем это было бы возможно с помощью обычной радиотерапии.

Другой способ доставки ионизирующего излучения к опухоли заключается во введении в печеночную артерию радиоактивной маслянистой субстанции под названием липиодол I-131.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Длиннофокусная лучевая терапия. На опухоли фокусируется излучение, исходящее от расположенного снаружи тела пациента аппарата. В некоторых случаях наружная лучевая терапия используется для уменьшения размеров опухоли или облегчения таких симптомов, как боль. Несмотря на то, что клетки рака печени очень чувствительны к облучению, применение радиотерапии в высоких дозах ограничено ввиду повреждения здоровых тканей. Для минимизации повреждающего действия излучения на здоровую ткань печени используются следующие методы:

– *трехмерная конформная лучевая терапия (3D-КЛТ)*; 3D-КЛТ представляет собой вариант наружной лучевой терапии, при которой расположение опухоли четко определяется с помощью компьютера. Пучки излучения, которые полностью соответствуют форме опухоли, подходят к ней под разными углами, что сокращает повреждение здоровых тканей;

– *стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ)*; при СТЛТ используется прицельно сфокусированный пучок излучения большой мощности. Лечение проводится за один или несколько сеансов, вместо назначения излучения невысоких доз каждый день в течение нескольких недель. Одновременно к опухоли подходит несколько лучей под разными углами. Для того чтобы точно направить излучение, на время каждого сеанса пациента помещают в специальную рамку, подогнанную к параметрам его тела;

– *протонная терапия*; относительно новый метод лучевой терапии. Суть метода заключается в воздействии на опухолевые ткани пучком протонов, ускоренном в циклотроне до огромных скоростей (60 % от скорости света). Преимущества протонной терапии:

а) благодаря высокой массе протонов протонный пучок движется строго направленно, незначительно рассеиваясь в сторону от оси воздействия, что дает возможность сфокусировать поток протонов точно на опухоль. Практически вся радиационная доза выделяется в ткани на последних миллиметрах пробега частиц; этот максимум называют Брегговским пиком;

б) благодаря отсутствию облучения тканей вне опухоли стало возможным использование высоких доз излучения.

ХИМИОТЕРАПИЯ

К сожалению, первичный рак печени резистентен к большинству химиопрепаратов. Для уменьшения размера опухоли наиболее эффективны такие препараты, как доксорубин (адриамицин), 5-флюороурацил, цисплатин. Однако даже указанные препараты действуют лишь на 20 % опухолей, а их действие кратковременно. Химиотерапия может применяться в виде системной химиотерапии и более эффективной селективной внутриартериальной путем введения препарата в печеночную артерию. В качестве препаратов используются флоксуридин, цисплатин, митомицин С и доксорубин.

В последние годы в качестве системной химиотерапии стал использоваться сорафениб (нексавар) как препарат таргетной терапии, блокирующий ангиогенез и факторы роста. Показано, что данный препарат замедляет прогрессирование распространенного рака печени.

Вариантом селективной внутриартериальной химиотерапии является химиоэмболизация. Данный метод, также известный как *трансартериальная химиоэмболизация*, предполагает сочетание эмболизации и химиотерапии. Используется два варианта лечения. Первая методика подразумевает использование химиопрепаратов, предварительно покрытых мелкими частицами другого вещества. При втором подходе через катетер вначале вводится химиопрепарат, после чего просвет артерии эмболизируется.

ПРОГНОЗ

Если опухоль ограничена печенью, основное прогностическое значение имеют число опухолевых узлов и инвазия крупных сосудов. Повышение уровня АФП и выраженность его повышения не влияют на прогноз. Выживаемость при операбельном печеночноклеточном раке зависит от следующих факторов:

1. **Количество, размеры и локализация узлов.** При одиночной опухоли пятилетняя выживаемость составляет 45 %, при множественных — 15–25 %. Для опухолей размерами 2–5 см пятилетняя выживаемость составляет 40–45 %, для более крупных — 10 %. Прогноз лучше у больных без цирроза печени и при локализации опухоли в левой доле или в нижних (V и VI) сегментах правой доли.

2. **Вовлечение вен.** Все большие с опухолевыми тромбами в воротной или печеночных венах умирают в течение 3 лет, тогда как в отсутствие поражения крупных сосудов пятилетняя выживаемость составляет 30 %.

3. **Объем и вид операции.** При радикальной резекции пятилетняя выживаемость составляет 55 % по сравнению с 5 % при наличии остаточной опухоли. После гемигепатэктомии пятилетняя выживаемость достигает

ет 85 %, после сегментэктомии — 20 %. У оперированных больных 90 % рецидивов возникает в печени.

4. **Функциональные резервы печени** (их оценивают по накоплению индоцианина зеленого через 15 мин после введения) также влияют на выживаемость.

При метастатическом и неоперабельном раке печени химиотерапия вызывает ремиссию менее чем у 20 % больных и не продлевает жизнь (медиана выживаемости составляет 3–6 месяцев).

ПРОФИЛАКТИКА

Одним из важнейших факторов, определяющих успех лечения рака печени, является ранняя диагностика заболевания, когда возможно хирургическое удаление опухоли. Чтобы не упустить момент, больным с высоким риском развития рака (лица старше 40 лет, страдающие гепатитом В и С; больные циррозом печени) рекомендуется каждые 6 месяцев проводить УЗИ печени, а также определение в крови АФП — специфического опухолевого маркера (у здоровых АФП в крови не определяется).

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Показатели заболеваемости и смертности от первичного рака печени в Республике Беларусь и других странах.
2. Какие факторы риска имеют наибольшее значение в развитии первичного рака печени?
3. Гистологическое строение печени, основные функции печени.
4. Основные гистологические варианты рака печени.
5. Классификация опухолей печени.
6. Основные клинические симптомы первичного рака печени.
7. Алгоритм клинической, лабораторной и инструментальной диагностики при раке печени.
8. Современные методы лечения рака печени.
9. В чем заключается смысл хирургической анатомии печени?
10. Какие виды оперативных вмешательств используются в лечении рака печени?
 11. Какие виды абляции используются в лечении рака печени?
 12. Какие виды эндоваскулярных вмешательств используются в лечении рака печени?
 13. Основные показания к проведению лучевой и лекарственной терапии.
14. В чем заключается скрининг первичного рака печени?

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Онкология*: учеб. пособие / Н. Н. Антопенкова [и др.]; под общ. ред. И. В. Залуцкого. Минск: Выш. шк., 2007. 703 с.

2. *Онкология*. Национальное руководство / под ред. В. И. Чиссова, М. И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с.

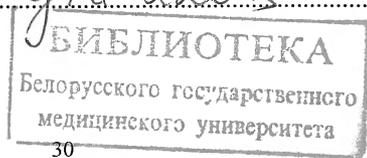
Дополнительная

3. *Атлас онкологических операций* / под ред. В. И. Чиссова, А. Х. Трахтенберга, А. И. Пачеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 632 с.

4. *Патютко, Ю. И.* Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени / Ю. И. Патютко. М.: Практическая медицина, 2005. 312 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Введение	4
Этиология первичного рака печени	5
Канцерогенез	6
Анатомо-физиологические особенности печени	7
Морфологическая анатомия	7
Анатомия	8
Функции печени	10
Клинико-анатомическая классификация первичного рака печени	12
Первичный рак печени	13
Метастатические опухоли печени	14
Клинические признаки рака печени	15
Паранеопластические симптомы рака печени	16
Общие принципы лабораторной и инструментальной диагностики опухолей печени	16
Лечение	20
Хирургическое лечение. Историческая справка	21
Классификация операций на печени	22
Трансплантация печени	23
Абляция	24
Эмболизация	25
Лучевая терапия	26
Химиотерапия	27
Прогноз	27
Профилактика	28
Вопросы для самоконтроля	28
Литература	29



Учебное издание

Прохоров Александр Викторович
Папок Виталий Евгеньевич
Барьяш Валерий Васильевич

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. В. Прохоров
Редактор И. В. Дицко
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 31.05.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».

Печать ризографическая. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,55. Тираж 70 экз. Заказ 78.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.