

## ПЕЧЕНЬ

**Локальная терапия нерезектабельных опухолей печени**

А. В. Шапошников,  
Ю. Н. Бордюшков,  
Е. М. Непомнящая,  
А. А. Перфилов

Отделение превентивной онкологии, лапароскопической и общей хирургии (руководитель – проф. А. В. Шапошников) Ростовского научно-исследовательского онкологического института (дир. – акад. РАМН Ю.С. Сидоренко)

Представлены результаты экспериментальной и клинической апробации трех методов локального воздействия на первичные и метастатические нерезектабельные опухоли печени: инъекционное интраопухоловое введение 96% спирта; высокочастотная термодеструкция и электролизное разрушение очагов. Эксперименты проводились на поросятах (6) и белых крысах (12). Клинические исследования выполнены у 81 пациента с гепато- и холангио-целлюлярной карциномой и метастатическим поражением печени. Отдаленные результаты прослежены у 58 из них.

Получены убедительные гистологические и клинические доказательства целесообразности применения данных методов с учетом степени распространенности и величины очагов. Циторедуктивный эффект наиболее выражен при высокочастотной термодеструкции. Локальное введение 96% спирта увеличивает продолжительность жизни больных в 2–2.5 раза. Рекомендуется расширенное применение этих методов как самостоятельно, так и в комбинации.

**Local Therapy of the Unresectable Liver Tumors**

A. V. Shaposhnikov,  
Yu. N. Bordushkov,  
E. M. Nepomnyashchaya,  
A. A. Perfilov

Department of Preventive Oncology, Laparoscopic and General Surgery (Chief – Prof. A.V. Shaposhnikov) Rostov Scientific Research Institute of Oncology (Director – Acad. RAMSci Yu.S. Sidorenko)

The results clinical and experimental approbation of three methods local affect on unresectable primary and metastatic liver tumors: intratumoral 96% ethanol injection, high-frequency thermo ablation and electrolytic destruction of tumors. Experiments were carried out in minipigs (60) and white rats (12). Clinical investigations were provided in 81 hepatocellular, cholangiocellular carcinoma and metastatic liver lesion patients. Remote results are followed up in 58 of them. Histological and clinical data clearly brought out expediency of these methods in dependence of tumor spread and size. Cyto-reductive effect of high-frequency thermo ablation was most expressed. 96% ethanol local injection increases survival 2–2.5 folds. More widely application of these methods independently as well as in combination is recommended.

**Введение**

Смертность от злокачественных поражений печени – гепатоцеллюлярной (ГЦК) и холангиоцеллюлярной (ХЦК) карциномы – занимает 8-е место среди показателей смертности (на 100 000 населения) от злокачественных новообразований в России [13]: легкие, бронхи трахея – 27.3, желудок – 19.43, ободочная кишка – 7.85, прямая кишка – 7.03, поджелудочная железа – 5.8, пищевод – 3.32.

Несмотря на значительные успехи в хирургическом лечении опухолей, включая обширные резекции и трансплантацию [1–3, 5, 7, 11, 13, 16, 18, 19], следует осознать, что у 80–85% пациентов к моменту обращения выполнить радикальные (а часто и любые) операции вообще уже невозможно. По нашим данным, в Ростовской области из 442 больных III–IV стадии процесса зафиксированы у 98% (!).

Проблема усугубляется и доминированием метастатических поражений печени над первичными [15] (рис. 1).

Очевидно, что для этой категории больных системная химиотерапия, в том числе и генная, требует колоссальных затрат и, к сожалению, малоэффективна – средний срок выживаемости составляет всего 3–10 мес. [22].

Последнее десятилетие характеризовалось значительным интересом к различным методам локального воздействия на опухолевый процесс в печени [4, 6, 8, 14, 17, 20, 21].

Все они могут быть отнесены к циторедуктивным, т.е. нерадикальным, и имеют различные диапазоны применения.

Однако четкие показания к их применению не определены, а часть из них находится на стадии экспериментальной разработки или клинической апробации [10, 12, 23].

Неясность многих вопросов клинического принятия и обоснования этих методик послужили стимулом к проведению наших исследований.

**Материал и методы**

Мы располагаем опытом экспериментальной и клинической оценки трех основных локальных воздействий на злокачественный процесс в печени:

- 1) локальной инъекционной некротизирующей терапии (ЛИНТ) этанолом;
- 2) высокочастотной термодеструкции (ВЧТД);
- 3) локальной электролизной деструкции (ЛЭД).

ЛИНТ выполнена у 64 пациентов в возрасте 34–69 лет с первичным [26] и метастатическим (38) нерезектабельным раком печени. Первая

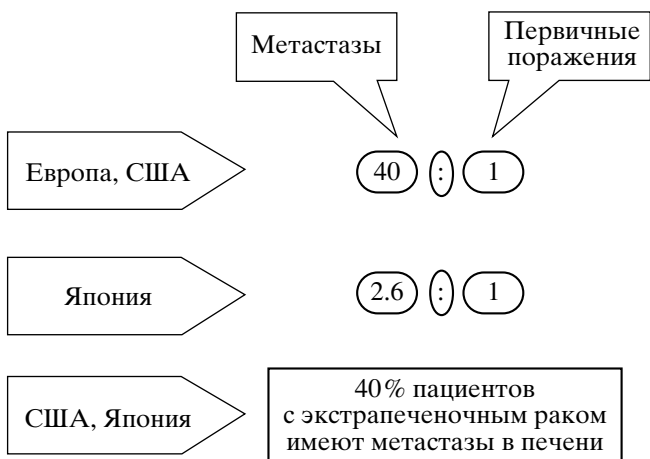


Рис. 1. Частота метастатических и первичных поражений печени.

инъекция 96% этанола производилась под ультразвуковым (30 человек) или лапароскопическим (16) контролем, а также в ходе открытых операций (18), второе, третье и последующие введения – только под сонографической визуализацией.

Частота и кратность введений определялись размерами и количеством очагов. Интервал между инъекциями колебался от 1 нед до 2–4 мес. Количество спирта, вводимого однократно, составляло 10–70 мл. В некоторых наблюдениях проводили ЛИНТ-курсы: 3 инъекции с интервалом 1 нед., следующие курсы через 3–6–12 мес.

Пациентов разделили на 2 группы независимо от характера поражений (первичный или метастатический рак): 1-я – количество очагов не более трех, диаметром 3–5 см (15 человек); 2-я – количество очагов более трех, диаметром до 5 см (49).

Гистологическая структура опухолей определялась пункционной биопсией до ЛИНТ и в ходе лапароскопических или открытых вмешательств.

При первичных поражениях преобладала ГЦК (17 человек), ХЦК наблюдалась у 9 человек. Метастазы в печень чаще имелись из ранее оперативно леченных опухолей толстой кишки (34 человека), остальные – из опухолей желудка, тонкой кишки и молочной железы. Контролем служила группа из 10 чел. больных, которым проводили системную

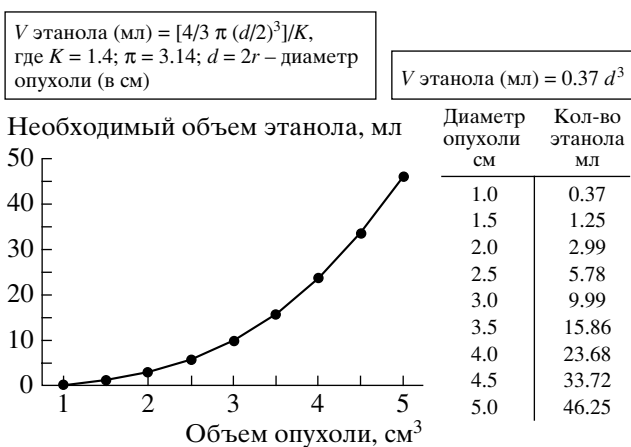


Рис. 2. Диаграмма и формула для определения необходимого количества этанола.

аутохимиотерапию 5-фторурацилом в дозе 3–3.5 г, доксорубицином до 80 мг в 1-е и 8-е сутки с последующими курсами.

В основной группе дополнительно к ЛИНТ применяли аутогемохимиотерапию 5-фторурацилом (3–3.5г). Выживаемость пациентов фиксировали по Каплан-Мейер.

Предварительно, в экспериментах на поросятах вычислены формула и диаграммы для определения необходимого количества вводимого этанола в зависимости от размеров очага [9] – рис. 2.

ВЧТД основана на принципе генерации токов высокой частоты (100–125 кГц) и их внутритканевого распространения, что приводит к повышению локальной температуры и соответственно к гибели клеток (рис. 4).

Эффекты ВЧТД исследовали экспериментально на поросятах. Для генерации тока использовали аппарат оригинальной конструкции и зонтичные многоразовые электроды. Внутритканевую температуру изучали игольчатым термометром. Воздействие проводили на интактную печень поросят в течение 3–5 мин с последующим иссечением участков печени и их гистологическими исследованиями. ВЧТД также применяли у 11 пациентов с множественными очаговыми метастазами в печень во время открытых операций.



Рис. 3. Температурные эффекты высокочастотной внутритканевой термодеструкции.

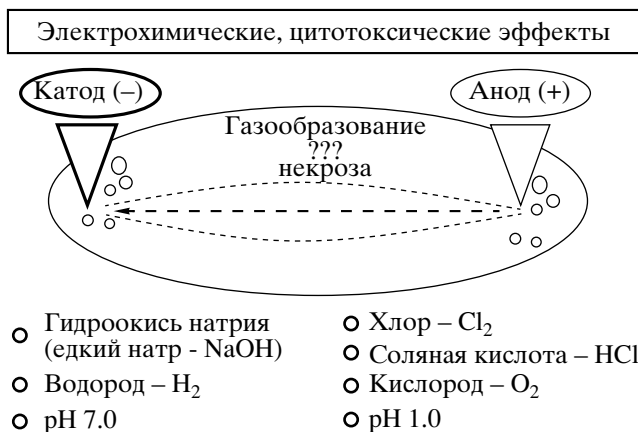


Рис. 4. Механизмы действия ЛЭД.

ЛЭД выполняли в эксперименте на белых беспородных крысах (8) с индуцированной саркомой (45) и у 11 больных аппаратом ЛЭД-1 золото-платиновыми электродами диаметром 2 мм при времени воздействия 5, 15, 30 мин.

Принципы действия тканевого электролиза представлены на рис. 4. Проводили гистологическое изучение участков печени после ЛЭД.

## Результаты

### Локальная инъекционная некротизирующая терапия

Основными эффектами интраопухолевого введения 96% этанола является развитие местных некротических изменений тканей с последующей их трансформацией в фибросклероз. Технически введение этанола не вызывало особых трудностей.

На рис. 5 представлены местные и общие последствия ЛИНТ. Все они являются результатом локального и общего влияния спирта на организм и относятся к категории транзиторных.

Продолжительность жизни после ЛИНТ напрямую зависит от количества очагов поражения печени. При одиночных она значительно (в 2–2.5 раза) выше (рис. 6а), чем при множественных (рис. 6б) и в контроле.

### Высокочастотная термодеструкция

ВЧТД дает выраженный некротизирующий эффект, наступающий уже в ходе проведения эксперимента. Оказалось, что температурные циторедуктивные эффекты выходят за зону непосредственного некроза на 5–10 см (рис. 7), а тканевые местные изменения относятся к разряду необратимых (рис. 8).

Отдаленные результаты лечения прослежены нами в сроки до 1 года, и наблюдения продолжаются.

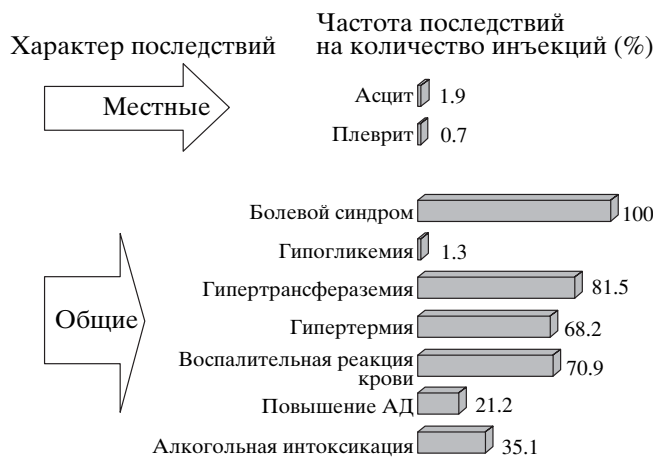


Рис. 5. Местные и общие клинические последствия ЛИНТ 96% этанолом.

### Локальная электролизная деструкция

ЛЭД в эксперименте вызывает полное разрушение клеток опухоли (рис. 9), однако зона ее действия не превышает 3 см, что в клинических

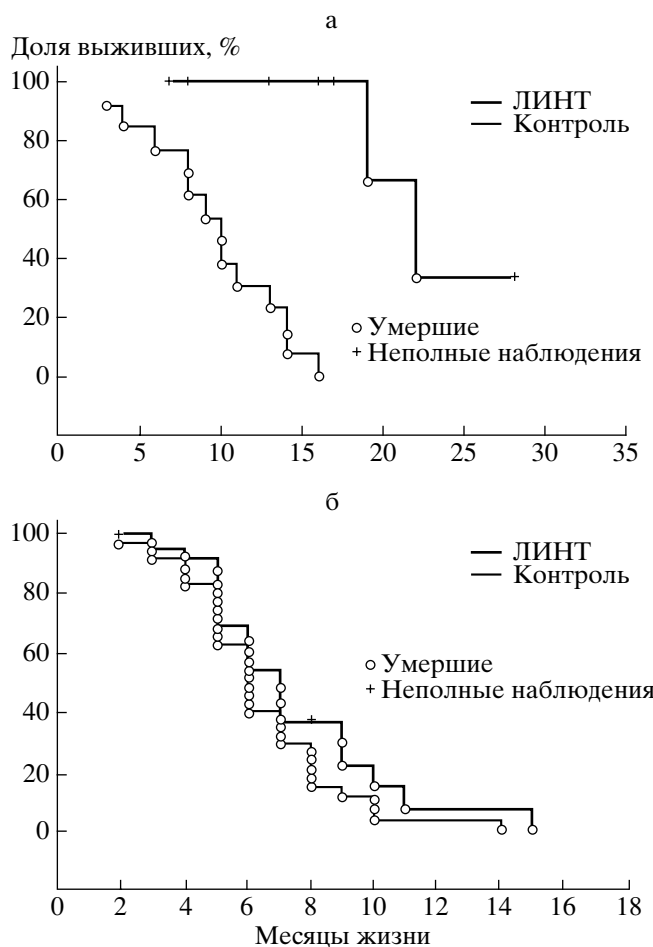


Рис. 6. Средняя продолжительность жизни после ЛИНТ. а – при одиночных поражениях печени; б – при множественных очагах в печени.

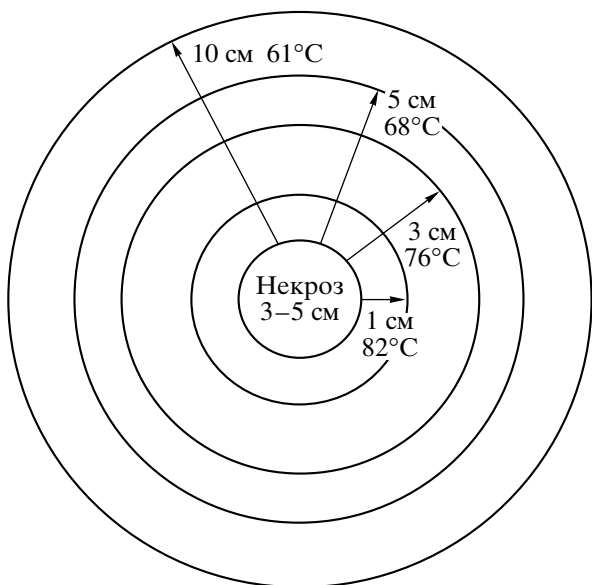


Рис. 7. Схема зон гипертермии при ВЧТД в эксперименте.

условиях потребовало многофокусного применения. Отдаленные результаты у больных прослежены в сроки до 12 мес. Местных и общих осложнений не наблюдалось.

**Обсуждение**

Нами проведена экспериментальная оценка и клиническая апробация трех методик локальной терапии первичных и метастатических нерезектабельных опухолей печени.

В ходе этих исследований выявлены как общие механизмы действия “агентов”, так и существенные их различия, что, по-видимому, и будет определять неодинаковый диапазон применения указанных методов в дальнейшем.

Так, ЛИНТ 96% этанолом, с нашей точки зрения, является весьма доступным методом тера-

пии, применение которого не требует ни специальной сложной аппаратуры, ни значительных экономических затрат.

К дополнительным преимуществам следует отнести малую травматичность, возможность многократных инъекций в несколько очагов и отсутствие тяжелых послеоперационных осложнений. При небольшом диаметре опухоли (до 3 см) и одиночном узле ЛИНТ под контролем УЗИ может являться альтернативой открытому вмешательству и резекции печени, а при глубоких локализациях она является единственно возможной.

Вместе с тем необходимо отметить и определенные недостатки ЛИНТ:

- 1) неизбежный болевой синдром при инъекциях под местной анестезией, а также в послеоперационном периоде;
- 2) ограниченное введение количества спирта (не более 75 мл разово) ввиду опасности общих его воздействий, наступающих быстро;
- 3) неконтролируемое (при сонографии) кровотечение (в том числе гемобилия) и желчеистечение;
- 4) неэффективность при распаде узлов (этанол не имбибирует опухоль);
- 5) в отдельных случаях невозможность повторных введений (через 1–3 мес) ввиду развития местной грубой фиброзной трансформации опухоли;
- 6) трудности эхо-визуализации зоны введения при повторных инъекциях.

Наш опыт позволяет установить следующие показания к ЛИНТ этанолом:

- 1) диаметр опухолей не более 5 см;
- 2) количество очагов не более 3–5;
- 3) отсутствие желтухи, асцита.

Противопоказаниями являются:

- 1) распад опухолевых узлов;
- 2) их высокая плотность;

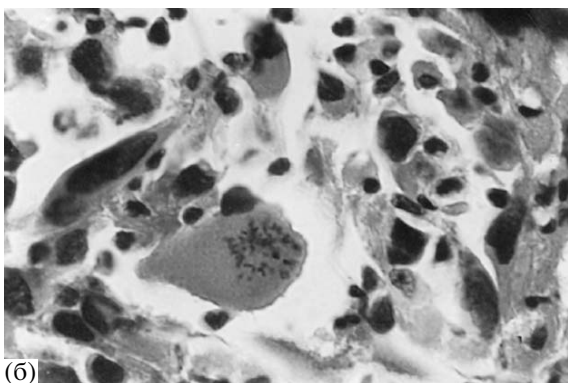
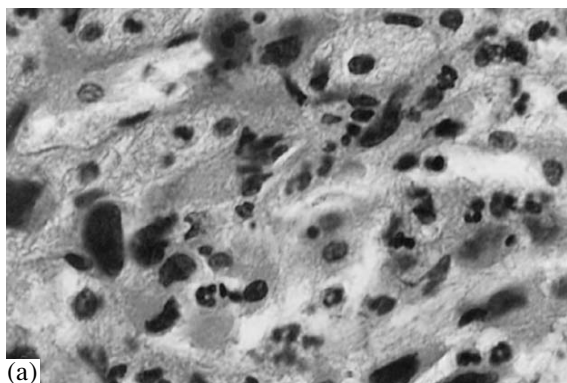
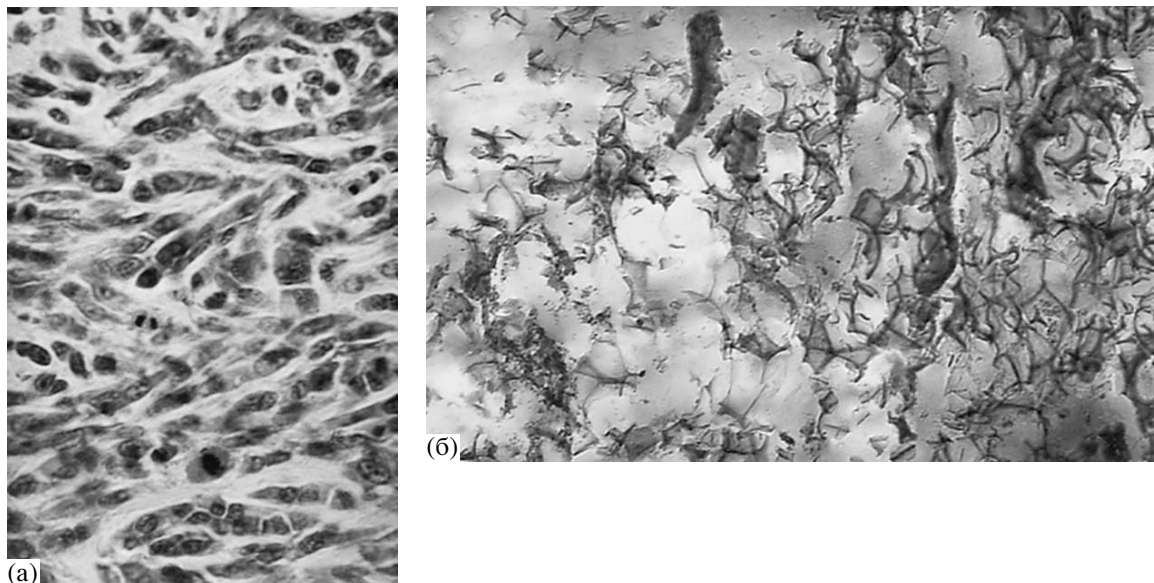


Рис. 8. Изменение тканей в зоне прямого воздействия ВЧ. а – гомогенизация тканей, кариопикноз, апоптоз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400; б – разрушение ядра, свободно лежащие хромосомы (патология митоза). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 1000.



**Рис. 9.** Эффекты локального электролизного воздействия. а – контроль, ув. 400; б – результат. Электролиз 60 мА – 1 г, катод. Разрушение клеток. Ув. 400.

- 3) множественность поражения;
- 4) наличие печеночной недостаточности (особенно высокие показатели АЛТ, билирубина, гипокоагуляция);

5) генерализация процесса (кахексия и т.п.)

ВЧТД оставила благоприятное впечатление как по технике выполнения, так и по ее результатам.

К преимуществам ВЧТД можно отнести:

1) мощный некротизирующий эффект в месте применения зонтичного электрода с одновременным циторедуктивным воздействием на опухолевые клетки за пределами видимого очага;

2) однократность применения;

3) многофокусная аппликация.

Недостатки:

1) быстрое формирование некроза в ареале электрода препятствует повышению температуры по периферии;

2) зонтичные электроды требуют частой смены, трудно стерилизуются;

3) признаки послеоперационной печеночной недостаточности более выражены;

4) комплекс зарубежного оборудования дорог, а отечественное производство отсутствует.

Показания к ВЧТД:

1) первичные или метастатические единичные поражения печени диаметром до 8–10 см;

2) количество очагов – не более 5 при диаметре до 5 см;

3) общее операбельное состояние пациента.

Противопоказания:

1) количество очагов более 5;

2) локализация опухолей в зоне расположения крупных внутрипеченочных кровеносных сосудов и желчных протоков;

3) подострая (острая) печеночная недостаточность, асцит, желтуха;

4) наличие водителей ритма сердца (?);

5) общие противопоказания.

Мнение в отношении электролизной деструкции еще не сложилось.

Создается, однако, впечатление ее большей безопасности для пациента, возможности многофокусного (5–10) воздействия на крупный очаг и другие, более мелкие.

Эта методика, несомненно, перспективна и требует дальнейшей разработки.

В заключение выскажем несколько соображений общего характера.

Во-первых, нам кажется беспочвенным, а иногда и вредным стремление к минимизации вмешательств при опухолевых нерезектабельных поражениях печени. Это неизбежно исключает возможность воздействия на максимальное количество очагов.

Во-вторых, технология циторедуктивных вмешательств требует комбинированного одновременного применения нескольких методов (ЛИНТ этанолом, ВЧТД, ЛЭД и др.) совместно с общепринятыми хирургическими манипуляциями (резекции, вылушивание). Осуществить эти комбинированные операции можно лишь в условиях “открытой” печени, после достаточно широкой лапаротомии. Почти единственными ограничениями для подобных операций являются общие противопоказания.

Несомненно, представленные результаты экспериментальных и клинических наблюдений не являются конечными. Сфера локальных воздействий на опухоли печени интенсивно развивается (направленная сонотермическая деструкция, иммунотерапия и пр.).

Мы тем не менее полагаем, что изложенный опыт лечения таких больных не останется незамеченным.

## Список литературы

1. Вишневский В.А., Назаренко Н.А., Икрамов Р.З., Тарасюк Т.И., Егорова В.В. Обширные резекции печени у больных с высоким хирургическим риском. Хирургия, 2003. № 8. С. 4–10.
2. Гальперин Э.И. Способ выделения сосудисто-секреторных ножек (СШН) при резекции печени. Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения метастатического рака печени. М., 2001. С. 42–45.
3. Готье С.В. Трансплантация печени: клинические и хирургические аспекты в кн.: “50 лекций по хирургии”. М., 2003. С. 235–243.
4. Гранов А.М., Борисов А.Е. Эндоваскулярная хирургия печени. Л., 1986.
5. Журавлев В.А. Радикальные операции у “неоперабельных” больных с очаговыми поражениями печени. Киров., 2000. С. 200.
6. Комов Д.В., Роцин Е.В., Гуртовая И.Б. Лекарственное лечение первичного и метастатического рака печени. М., 160 с.
7. Патыотко Ю.И., Подлужный Д.В. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных с метастазами неколоректального рака в печень. Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения метастатического рака печени. М., 2001. С. 126–128.
8. Тациев Р.К. Клинический опыт применения криохирургии метастатических опухолей печени. Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения метастатического рака печени. М., 2001. С. 161–164.
9. Тетерников А.В. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении заболеваний печени в онкологической практике. Канд. дис. Ростов-на-Дону, 2000.
10. Токин А.Н., Чистяков А.А., Мамалыгина Л.А. и др. Электрохимический лизис в лечении пациентов с метастазами колоректального рака в печень. Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения метастатического рака печени. Материалы IV Российско-Германского симпозиума. М., 2001. С. 161–169.
11. Федоров В.Д. Диагностика и хирургическое лечение метастатических поражений печени в кн.: “50 лекций по хирургии”. М., 2003. С. 194–198.
12. Федоров В.Д., Гаврилин А.В., Кунцевич Г.И. и др. Первый опыт клинического применения контролируемого УЗИ интраоперационного и чрескожного высоко-частотного лечения метастатических опухолей печени посредством игольчатых перфузируемых электродов. Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения метастатического рака печени. М., 2001. С. 171–174.
13. Чиссов В.И., Старинский В.В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2000 г. М., 2002. С. 262.
14. Allgaier H.-P., Galandi D., Zuber I., Blum H.E. Radiofrequency Thermal Ablation of Hepatocellular Carcinoma. Digestive Diseases, 2000. V. 19. № 4. P. 301–310.
15. Antony P.P., De Matos P. Secondary tumors of the Liver. Pathology and Genetics of Tumorous of the Digestive System, Lion, 2000. P. 199–202.
16. Beaugrand M., Ganne-Carrie N., Trinchet J. Interventional treatment of hepatocellular carcinoma. Normal and Malignant Cell Growth, Dordrecht, 1999. P. 204–211.
17. Berr F. et al. Non-surgical Palliative Treatment for Cholangiocarcinoma. Malignant Tumors: Basic Concepts and Clinical Management. Leipzig, 2002. P. 42–43.
18. Bismuth H., Majno P.E., Adam R. Liver Transplantation for hepatocellular carcinoma. Seminars in Liver Disease, 1999. V. 19. № 3. P. 311–322.
19. Frilling A., Malado M., Broelsch C.E. Current Status of Liver Transplantation for Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Digestive Diseases, 2001. V. 19. № 4. P. 333–337.
20. Livraghi T., Lazzaroni S., Meloni F. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma. European Journal of ultrasound, 2001, 13. P. 159–166.
21. Okada S. Local Ablation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. Seminars in Liver Disease, 1999. V. 19. № 3. P. 323–328.
22. Treiber G. Systemic Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Liver Cell Cancer. Digestive Diseases, 2001. V. 19. № 14. P. 311–323.
23. Wemyss-Holden S.A., Robertson G.S.M., Hall P. de la M. et al. Electrolytic Treatment of Colorectal Liver Tumour. Deposits in a Rat Model. Digestive Diseases, 2000. V. 18. № 2. P. 50–57.