

© Коллектив авторов, 1998
УДК 616.36-006.6-089-085.277.3-036.8

А.Е.Борисов, В.П.Земляной, С.Л.Непомнящая

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕАРТЕРИАЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ И ВНУТРИОРГАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПЕЧЕНИ

Кафедра хирургической гастроэнтерологии и гепатологии (зав. — проф. А.Е.Борисов)
Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

Ключевые слова: первичный и метастатический рак печени, лечение, деартериализация печени, внутриорганный химиотерапия.

Лечение злокачественных опухолей печени — одна из наиболее сложных проблем современной онкологии и хирургии. Часто бессимптомное течение болезни, нередко на фоне других заболеваний (цирроз печени, хронический гепатит и др.), длительное бессистемное обследование больных, а также отсутствие должной онкологической настороженности у врачей приводят к запоздалой диагностике. Большинство больных с первичным и метастатическим раком печени обращаются за помощью с запущенными формами заболевания и, как правило, нуждаются в паллиативном и симптоматическом лечении. Между тем рост заболеваемости, наметившийся в последние годы во всех странах мира, диктует необходимость разработки новых и совершенствования известных лечебных методов, направленных на увеличение сроков и улучшение качества жизни пациентов.

В работе был использован клинический материал кафедры хирургической гастроэнтерологии и гепатологии СПбМАПО и Центра хирургии печени и желчевыводящих путей клинической больницы им. А.Л.Соколова (ЦМСЧ № 122) с 1993 по 1995 г. (научный руководитель центра — проф. А.Е.Борисов).

Материал и методы. На лечении находились 90 больных нерезектабельным первичным и метастатическим раком печени. Среди них у 42 (46,7%) поражение было первичным и у 48 (53,3%) — метастатическим. Мужчин было 47 (52,2%) в возрасте от 30 до 77 лет (средний возраст 54,5 года), женщин — 43 (47,8%) от 27 до 74 лет (средний возраст 54,3 года).

Из наблюдавшихся больных 41 (45,6%) направлен в плановом порядке. 16 пациентов (17,8%) госпитализированы после паллиативного удаления первичной опухоли в

сроки от 2 нед до 6 мес (в среднем 2,4 мес), а 25 (27,8%) больных — после выявления метастатических очагов в сроки от 2 мес до 14 лет после радикального удаления первичной опухоли (в среднем через 22,6 мес). Из общего числа наблюдений в 49 (54,4%) случаях злокачественное поражение печени было выявлено впервые.

Среди 48 пациентов с метастазами рака в печень у 39 (81,25%) первичная опухоль находилась в органах желудочно-кишечного тракта, причем у 31 из них наблюдалась ее колоректальная локализация, у 4 — рак желудка, у 2 — рак поджелудочной железы и у 2 диагностировано злокачественное новообразование желчного пузыря.

В лечебной тактике, применяемой нами у больных с нерезектабельным первичным и метастатическим раком печени, мы основывались на представлении о преимущественном артериальном кровоснабжении опухолевых узлов [1], в связи с чем осуществляли внутриартериальную химиотерапию и деартериализацию печени [2–4, 6, 7]. Последующие курсы лечения цитостатиками, в которых нуждались подавляющее большинство больных, проводили путем внутрипортальной инфузии противоопухолевых препаратов с целью воздействия на периферические отделы опухоли, кровоснабжающиеся из системы воротной вены [5]. Помимо этого, портализация кровотока в опухолевых узлах, неизбежно возникающая после деартериализации печени, может провоцировать первичное или вторичное метастазирование, поэтому проведение внутрипортальной химиотерапии является важным этапом в комплексном лечении этих пациентов [5].

В нашей работе представлены следующие методы внутриорганный воздействия на печень при ее злокачественных новообразованиях.

1. Рентгеноэндоваскулярная катетеризация печеночной артерии с проведением курса дробной внутриартериальной химиотерапии 5-фторуранилом (**5-ФУ**) — 22 больных. Инфузию проводили в дозе 10–15 мг/кг массы тела в сутки в течение 7 дней.

2. Интраоперационная (у 18 человек) либо чрескожная чреда еченочная (у 6) катетеризация воротной вены с последующим проведением 7-дневного курса внутрипортальной химиотерапии 5-ФУ в той же дозе (у 19 больных) или болюсным введением масляной взвеси 40 мг диоксидэта (у 5).

3. Рентгеноэндоваскулярная эмболизация печеночной артерии (ЭПА) с помощью модифицированной спирали Гиантурко — 21 больной.

4. Интраоперационная перевязка печеночной артерии — 24 пациента.

В период приобретения опыта лечения больных нерезектабельным раком печени мы использовали эмболизацию или перевязку собственной печеночной артерии как самостоятельные лечебные методы. Это позволило провести сравнительную оценку результатов изолированного применения деартериализации печени и сочетания ее с внутриорганный химиотерапией.

Деартериализация печени была выполнена 45 больным (23 с первичным и 22 — с метастатическим раком печени), у 24 из них была осуществлена перевязка общей печеночной артерии традиционным хирургическим способом, а у 21 — рентгеноэндоваскулярная окклюзия печеночной артерии спиралями Гиантурко. В 28 наблюдениях деартериализацию печени сочетали с проведением внутриорганный химиотерапии 5-ФУ. Инфузию противоопухолевого препарата осуществляли либо внутриартериально (у 11 пациентов), либо внутриворотально (у 17).

Результаты и обсуждение. Согласно данным табл. 1 при клинической оценке течения послеоперационного периода у больных, которым непосредственно в пред- или послеоперационном периоде при перевязке печеночной артерии (ППА) проводили внутриорганный химиотерапию, ни у одного из них не было отмечено выраженного болевого синдрома или признаков интоксикации. Улучшение самочувствия после эмболизации печеночной артерии как с проведением внутриартериальной химиотерапии, так и без нее, к 5–7-м суткам отметили все больные. Субъективное улучшение после ППА наступало позднее, что могло быть связано с большей травматичностью традиционно оперативного вмешательства.

Кратковременное снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов в послеоперационном периоде наблюдалось во всех группах больных, однако при ППА анемия (со снижением уровня Нс до 90 г/л) была зарегистрирована у 42,9% пациентов при изолированной ППА и 11,8% — при ее сочетании с внутриворотальной химиотерапией. В этих же наблюдениях чаще была отмечена лейкопения до $5 \cdot 10^9$ /л (14,3 и 23,5% соответственно). По всей видимости, это было вызвано большей травматичностью традиционной хирургической ППА по сравнению с ее рентгеноэндоваскулярной эмболизацией. Умеренный лейкоцитоз наблюдали у пациентов всех групп.

При оценке динамики биохимических показателей было выявлено, что уровень общего билирубина сыворотки крови в группах больных, где была выполнена эмболизация печеночной артерии при исходных нормальных показателях, не изменялся.

Если до ЭПА наблюдалось повышение уровня общего билирубина до 60 мкмоль/л, то в постэмболизационном периоде отмечалась его нормализация. В группах, где была выполнена ППА, у 8,3% больных выявлено кратковременное повышение содержания билирубина в послеоперационном периоде до 45 мкмоль/л. Аналогичная динамика отмечена в уровнях АЛТ и АСТ. Гипопротеинемия в послеоперационном периоде у больных с метастазами колоректального рака констатирована у 16,7% человек только при ППА, как при сочетании ее с внутриворотальной химиотерапией, так и без нее.

При оценке объективного эффекта деартериализации печени, применявшейся как самостоятельный метод и в сочетании ее с различными видами внутриворотальной химиотерапии, в последней группе пациентов был получен гораздо лучший результат. Так, при изолированной деартериализации печени умеренная ремиссия была достигнута у 1 пациента из 7 при первичном раке печени и у 2 из 6 — при метастатическом поражении; стабилизация процесса наблюдалась у 5 больных из 7 и у 3 из 6 соответственно (табл. 2).

При сочетании деартериализации печени с внутриворотальной химиотерапией в 1 из 6 наблюдений метастатического рака ободочной кишки после ЭПА с внутриартериальным введением 5-ФУ была отмечена полная ремиссия. Прогрессирование процесса зарегистрировано у 2 из 8 больных с метастатическим поражением печени, которым осуществлены перевязка собственной печеночной артерии и внутриворотальная химиотерапия (у всех имелись синхронно возникшие метастазы рака ободочной кишки).

Средняя продолжительность жизни при сочетании использования деартериализации печени с внутриворотальной химиотерапией увеличилась с $(7 \pm 1,5)$ до $(10 \pm 2,9)$ мес при первичном раке печени и с $(8,8 \pm 3,2)$ до $(22,7 \pm 2,7)$ мес — при метастатическом, а при внутриворотальном введе-

Таблица 1

Клинические и лабораторные показатели после деартериализации печени с проведением внутриворотальной химиотерапии 5-фторурацилом и без нее

Показатели	ЭПА (n=10)	ППА (n=7)	ЭПА+внутри- артериальная химиотерапия (n=11)	ППА+внутри- портальная химиотерапия (n=17)
Болевой синдром	10	5	5	11
Гипертермия (до 38 °С)	4	2	-	2
Анемия (Нс до 90 г/л)	1	3	1	2
Лейкоцитоз (до $12 \cdot 10^9$ /л)	4	3	1	2
Лейкопения (менее $5 \cdot 10^9$ /л)	-	1	1	4
Гипербилирубинемия (мкмоль/л)	-	1 (до 45)	-	1 (до 40)
Повышение АЛТ (нмоль/дч · л)	-	3 (до 2,5)	-	1 (до 2,0)
Повышение АСТ (до 1,6 нмоль/(ч·л))	-	1	-	2
Гипопротеинемия (г/л)	-	3 (до 55)	-	1 (до 47)

Таблица 2

Эффективность деартериализации печени в сочетании с химиотерапией 5-фторурацилом и без нее

Эффект лечения	Деартериализация печени без химиотерапии (n=13)		ЭПА+внутриартериальная химиотерапия (n=10)		ППА+внутрипортальная химиотерапия (n=16)	
	Первичный рак (n=7)	Метастатический рак (n=6)	Первичный рак (n=4)	Метастатический рак (n=6)	Первичный рак (n=8)	Метастатический рак (n=8)
Полная ремиссия	0	0	0	1	0	0
Умеренная ремиссия	1	2	3	4	6	2
Стабилизация	5	3	1	1	2	4
Отсутствие эффекта	1	1	0	0	0	2

Таблица 3

Выживаемость пациентов с первичным и метастатическим раком печени после ее деартериализации в сочетании с внутривенной химиотерапией 5-фторурацилом и без нее (%)

Выживаемость	Деартериализация печени без химиотерапии (n=13)		ЭПА+внутриартериальная химиотерапия (n=10)		ППА+внутрипортальная химиотерапия (n=16)	
	Первичный рак (n=7)	Метастатический рак (n=6)	Первичный рак (n=4)	Метастатический рак (n=6)	Первичный рак (n=8)	Метастатический рак (n=8)
6-месячная	83,3	80	50	100	75	83,3
1-летняя	0	40	50	66,7	0	66,6
2-летняя	0	0	0	50	0	33,3
3-летняя	0	0	0	16,7	0	0

нии цитостатиков соответственно до (9,2+1,5) и (17,6+1,4) мес.

Сравнительная оценка выживаемости больных первичным и метастатическим раком печени с локализацией первичной опухоли преимущественно в органах желудочно-кишечного тракта, подвергавшихся деартериализации печени в сочетании с внутривенной химиотерапией 5-ФУ и без нее (табл. 3), показала, что в 1-й группе пациентов эффективность проведенного лечения была выше, чем во 2-й. При использовании одной деартериализации при первичном раке 1-летней выживаемость была равна нулю, а при метастатическом поражении — гораздо ниже, чем в группах больных, получавших химиотерапию внутримышечно или внутривенно (40%, 66,6% и 66,7% соответственно). Сопоставление данных по 2-летней выживаемости больных позволило отметить, что при первичном нерезектабельном раке печени независимо от проведения химиотерапии до этого срока не дожил ни один больной во всех исследованных группах. Для метастатического рака печени, особенно при локализации первичной опухоли в желудке и толстой кишке, наоборот, проведение внутривенной химиотерапии 5-ФУ существенно улучшает выживаемость, которая составляет для указанного срока 50% — после внутримышечной химиотерапии и 33,3% — после внутривенной. Тот факт, что к 3-летнему сроку в живых оставалось 16,7% больных, подвергшихся ЭПА после проведения курса внутримышечной химиотерапии, сви-

детельствует о преимуществе данного метода в лечении внутримышечных метастазов колоректального рака и рака желудка.

Таким образом, ЭПА потенцирует эффект регионарной химиотерапии, поэтому последовательное использование эндоваскулярных методов позволяет улучшить результаты лечения больных первичным и метастатическим раком печени.

Выводы

1. Выполнение эмболизации печеночной артерии без внутривенной химиотерапии улучшает состояние больных, однако не увеличивает продолжительность их жизни.

2. Сочетанное использование внутривенной химиотерапии и деартериализации печени приводит к увеличению средней продолжительности жизни в 1,5 раза при первичном раке печени и в 2—2,5 раза — при метастазах колоректального рака в печень.

3. Проведение внутривенной химиотерапии непосредственно до или после деартериализации печени не отягощает течение послеоперационного периода и не вызывает дополнительных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bredis C, Young G. The blood supply of neoplasms of the liver // Amer. J. Pathol. — 1954. — Vol. 30, № 5. — P. 969-977.
2. Hirai K, Kawasoe Y, Yamashita K. et al. Arterial chemotherapy and transcatheter arterial embolisation therapy for non-resectable hepatocellular carcinoma // Cancer Chemother. Pharmacol. — 1989. — Vol. 23. — P. 37-41.

3. Jamada R., Sato M., Kawabata M. et al. Hepatic artery embolisation in 120 patients with unresectable hepatoma // *Radiology*.-1983.-Vol. 148.-P. 397-401.
4. Kasugai H., Hojima J., Tatsuta M. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolisation combined with intraarterial infusion of a mixture of cisplatin and atherosclerotic oil // *Gastroenterology*.-1989.-Vol. 97, № 4.-P. 965-971.
5. Nagano H., Sasaki Y., Jmaoka S. et al. Intraarterial and intraportal chemotherapy combined with decollateralisation for cholangiocellular carcinoma and metastatic liver cancer // *Gan To Kagaku Ryoho*.-1990.-Vol. 17.-№8, p. 2.-P. 1758-1762.
6. Patt Y.Z., Chuang V.P., Wallace S. et al. The palliative role of hepatic arterial infusion and arterial occlusion in colorectal carcinoma metastasis to the liver // *Lancet*.-1981.-P. 349-350.
7. Sasaki Y., Jmaoka S., Masutani S. et al. Chemoembolisation of liver metastasis from colorectal cancer // *Gan To Kagaku Ryoho*.-1990.-Vol. 17.-№ 8, p.2.-P. 1661-1664.

Поступила в редакцию 26.05.97 г.

A.E.Borisov, V.P.Zemlyanov, S.L.Nepomnyashchaya

A COMPARATIVE ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF DEARTERIALIZATION OF THE LIVER AND INTRAORGANIC CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH CARCINOMA OF THE LIVER

Our experience with treatment of 90 patients with primary (42) and metastatic (48) carcinomas of the liver who were treated by ligation of the hepatic artery (in 24 patients), embolisation of the hepatic artery (in 21 patients) in combination with intraarterial and intraportal chemotherapy or without it is analyzed. It has been shown that these methods are more effective in metastatic carcinoma of the liver, longer terms of life of the patients were obtained when dearterialization of the liver was combined with chemotherapy.

В.Н.Шамов

О ПЕРЕЛИВАНИИ КРОВИ (Выдержки из статьи)¹

«Вопрос о переливании крови имеет историю древнюю, как человечество, и судьбу полную, с одной стороны, самых фантастических увлечений, с другой — самых тяжелых разочарований и непреодолимого скептицизма.» ...

«Несмотря на единичные успехи метод дал однако так много неудач, что в 1675 году французский парламент законом воспретил производить трансфузию крови человеку...

Метод опять был почти совершенно погребен на 1 /₂ столетия с тем, чтобы в начале 19-го века вновь дать толчок ряду работ. Опять появляются отдельные успехи и отдельные чудодейственные результаты от применения метода, опять их подавляет ряд неудач и тяжелых осложнений в виде коллапсов, эмболии и т. д. и опять в конце концов слагается заключение, что переливание крови, как метод неверный и опасный, должно быть совершенно остановлено. Введение в терапевтический арсенал физиологических солевых растворов также, казалось, предвещало только то, что идея о переливании живой крови больше не суждено будет возродиться.

Такое приблизительно освещение находит вопрос о переливании крови в современных учебниках, такое представление о методе сложилось у современных врачей еще со студенческих времен и таким оно продолжает оставаться у большинства и по сие время».

«В бытность свою в Америке я имел возможность многократно наблюдать благотворные результаты переливания крови, как в клинике самого Крайля, так и у других хирургов. Что касается моего собственного опыта, то он пока очень мал, т. к. в наше голодное время, к сожалению, крайне трудно найти лицо, которое бы согласилось дать кровь для переливания. Я имею пока всего три случая переливаний и они всецело подтверждают результаты других авторов.

Первый случай относится к мальчику 11 лет, значительно ослабленному повторными кровотечениями из опухоли основания черепа. Для поднятия общего состояния перед предстоящей тяжелой операцией ему было перелито от матери 100 к. с. крови, которые и улучшили соответствующим образом состав его крови. (Количество эритроцитов возросло с 3,750,000 до 4,200,000 и количество гемоглобина увеличилось с 60% до 70%).

Второй случай относился к тяжелой больной с фибромиомой матки настолько обескровливаемой повторными кровотечениями из половых органов, что гинеколог не мог выбрать момента чтобы решиться на радикальную операцию. После переливания 570 к. с. крови от цветущей молодой девушки больная почувствовала себя определенно бодрее и крепче, и состав крови ее настолько сразу же улучшился, что она прекрасно перенесла тяжелую операцию экстирпации опухоли».

Продолжение см. на стр. 43.

Статья опубликована в журнале «Новый хирургический архив».—1921.—Кн. I.—С. 21—27. (Орфография оригинала).