

Дефиниране на резектабилността и хирургичната тактика при пациенти с хепатоцелуларен карцином

**И. Такоров¹, Ц. Луканова¹, И. Василевски¹, В. Михайлов¹,
М. Якова¹, Ц. Тричков¹, Е. Одисеева², Н. Владов¹**

- ¹ Клиника чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология
² Катедра анестезиология и интензивно лечение
ВМА – София

Determination of resectability and surgical approach in patients with HCC

I. Takorov¹, Ts. Lukanova¹, I. Vasilevski¹, V. Mihaylov¹, M. Iakova¹, Ts. Trichkov¹, E. Odisseeva², N. Vladov¹

- ¹ HPB and Transplant Surgery
² Department of Anesthesiology and Intensive Care
Military Medical Academy – Sofia

РЕЗЮМЕ

Чернодробната резекция се приема за един от най-ефективните лечебни подходи сред различните терапевтични стратегии при хепатоцелуларния карцином. Основен фактор детерминиращ дългосрочните резултати е адекватният подбор на пациентите.

Цел на настоящото проучване е да се дефинират рамките на хирургичната ефективност и да се обобщат използваните хирургични похвати.

Проследени са 111 последователни пациенти с хепатоцелуларен карцином оперирани в клиниката за период от 8 години. Анализирани извършените са 74 радикални резекции. Дефинирани са чернодробната функция, статусът на чернодробния паренхим, остатъчният чернодробен обем. В допълнение към стандартните чернодробни резекции, са осъществени 10 асоциирани резекции, две големи анатомични резекции комбинирани с радиофреквентна аблация, четири десни хепатектомии след лигатура на десния клон на вена порте.

Най-честата причина за нерезектабилност в нашата група е недостатъчният бъдещ остатъчен паренхим – поради недостатъчен обем при здрав паренхим (32,9%) или поради лошо качество на паренхима (27,9%). Дългосрочните резултати постигнати след приложението на агресивен хирургичен подход са повече от задоволителни, имайки предвид напредналите стадии на заболяването – средна преживяемост между 30,4 и 40,2 месеца.

Чернодробната резекция трябва да бъде първи избор при пациенти със запазена чернодробна функция и ограничено заболяване. Като основни нейни предимства могат да бъдат посочени възможността за незабавното ѝ приложение, независимо от размера на тумора, ниският морбидитет и морталитет, и не на последно място възможността за хистологична и генетична оценка на препарата.

ABSTRACT

Currently the liver resection is accepted as one of the most effective curative approaches in patients with hepatocellular carcinoma. The most important factor determining long term results is the proper patient selection.

The aim of the presented study is to define the limits of surgical approaches and to present the cureently used ones.

One hundred and eleven consecutive patients with HCC who underwent operative treatment in our department for a period of 8 years were evaluated. Wide analysys of the performed 74 radical resections was made. Liver function, the stage of underlying disease and the future liver remnant were defined. Ten associated resections, two major hepatectomies combined wiht RFA and four right hepatectomies after ligation of the right branch of the portal vein were made additionally to the standrad surgical resections.

The most common reason for unresectability in the presented group is insufficient remnant parenchyma – due to the low volume (32,9%) or due to the underlying disease with low functional quality of future liver remnant (27,9%). The long-term results reached after application of aggressive surgical approaches are quite satisfactory, considering the advanced stage of the disease – median survival between 30,4 and 40,2 months.

The liver resection should be the first choice in HCC patients presented with normal functional capacity and limited disease. As most relevant advantages of this approach could be pointed the possibility of immediate application, despite of the tumor size, low morbidity and mortality levels, and last but not least the opportunity for histo-pathological and genetic examination of the resected specimen.

ВЪВЕДЕНИЕ

Чернодробната резекция се приема за един от най-ефективните лечебни подходи сред различните терапевтични стратегии при хепатоцелуларния карцином. Основен фактор, определящ морбидитета, морталитета и дългосрочния резултат от чернодробната резекция, е адекватният подбор на пациентите. Изборът на терапевтичен подход зависи преди всичко от стадия на тумора и функционалното състояние на черния дроб, тъй като при преобладаващата част от пациентите с хепатоцелуларен карцином се установява и подлежащо хронично чернодробно заболяване [1]. Рискът при оперативното лечение е по-голям в сравнение с този при перкутанната аблация или трансартериалната хемоемболизация (TACE) поради отстраняването на функциониращ чернодробен паренхим. Ето защо, точното определяне тежестта на циротичното заболяване и функционалните резерви на черния дроб е ключово за добрия подбор на подходящи за чернодробна резекция пациенти. Въпреки че при директното сравнение на потенциално лечебните методики резултатите са предварително повлияни от различията в профила на пациентите, хепатектомията осигурява по-добри резултати в сравнение с TACE и TAI (средна преживяемост между 3,5 и 10,2 месеца) [2,3], радиотерапията и аблацията (средна преживяемост не повече от 11 месеца) [4,5], както и от нехирургично мултимодално лечение (средна преживяемост между 5,3 и 8,4 месеца) [6-8].

Въпреки че терминът “резектабилност” е субективно понятие и в голяма степен зависи от опита и възможностите на хирурга, той трябва да се базира на ясни критерии с цел постигане на оптимални и сравними резултати. Три основни показателя са критични при оценяването на даден пациент с оглед провеждането на хирургично лечение: общ статус, чернодробна функция и характеристика на тумора. При определяне на резектабилността трябва да се отчете както анатомичният субстрат – техническата възможност за реализиране на резекцията, така и функционалният аспект – след резекцията да остане адекватно функциониращ чернодробен остатък.

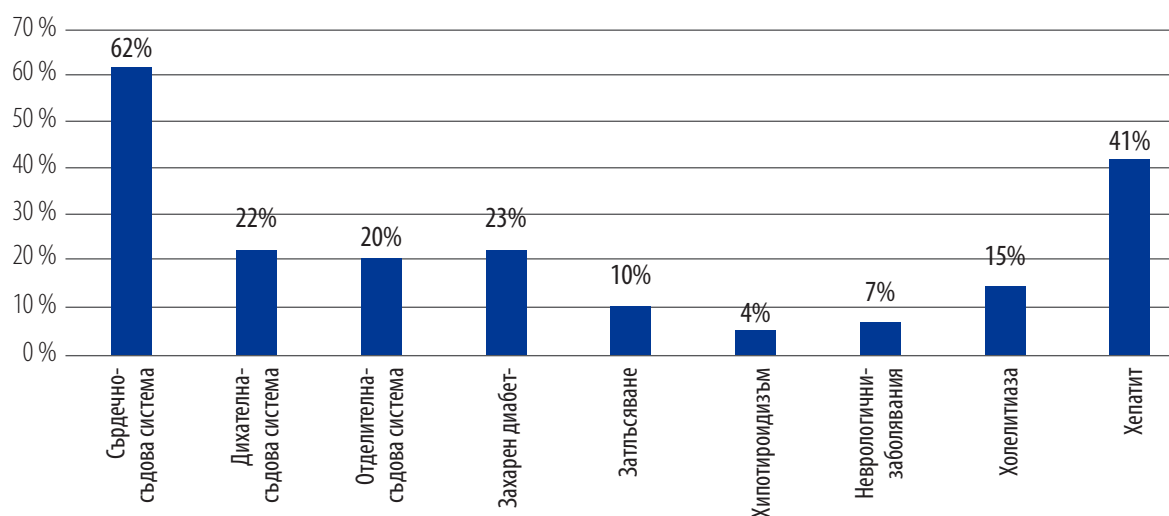
Целта на хирургичния подход е оптимална в онкологично отношение резекция (чиста резекционна линия), съпроводена с максимално запазване на незасегнатия чернодробен паренхим. Интраоперативното стадиране е от изключително значение по-

ради факта, че интраоперативната ехография може да доведе до установяване на нови огнища в 15% до 30% от случаите, въпреки че около две трети от тези новообразувания са бенигнни [9,10]. Макиучи и съавт. предлагат резекцията да обхваща освен тумора и сегментните или субсегментните портални вени (анатомична резекция) поради възможността от туморна дисеминация [11]. Предвид широките вариации в анатомията на клоновете на порталната вена, интраоперативната ехография е ключова за правилното определяне на сегментните граници и реализирането на анатомичната резекция. Теоретичното предимство на анатомичната пред неанатомичната резекция е представено при две големи проучвания, които демонстрират, че анатомичната резекция е независим фактор, определящ както общата, така и свободната от заболяемост, преживяемост [12,13]. В допълнение, определянето на резекционната линия под ехографски контрол е свързано с нива на тежките усложнения и морталитета, клонящи към нула [14, 15].

В Азиатските страни, където честотата на НСС е висока, около 10-15% от новодиагностицираните пациенти могат да бъдат подложени на резекция, докато в Европа този процент е по-нисък – от 5 до 15%. Имайки предвид, че преобладаващата част от пациентите в европейските страни и Америка развиват НСС на базата на подлежаща цироза, от ключово значение за резектабилността са функционалните възможности на чернодробния остатък. Резекция най-често се прилага при пациенти с Child-Pugh скор ≤ 6 (Child клас A) [16]. Оперативна интервенция е възможна и при пациенти с Child B цироза, но преживяемостта е по-ниска, сравнено с чернодронната трансплантация, поради което последната трябва да се приема като по-добра опция в тези случаи [17].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Анализирани са 111 последователни пациенти с хепатоцелуларен карцином оперирани в Клиниката по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология на Военно-медицинска академия за периода януари 2004 г. – март 2012 година. Средната възраст на групата пациенти е 57,7 години, варираща от 2 до 78 години (SD=13,2). При 74 от тях е осъществена радикална оперативна интервенция, а при 37 – хирургична експлорация или мултимодален подход, целящ радикално лечение в бъдеще. Пациентите, ле-



Фигура 1. Честота и спектър на придружаващите заболявания при изследваната група от 111 пациенти с хепатоцелуларен карцином

кувани от 2009 до 2012 година ($n=38$), са проследени проспективно, а тези между 2004 и 2008 година, включително – ретроспективно ($n=73$). Преживяемостта е отчетена при регулярни контролни прегледи и според официални данни от Националния раков регистър.

В разглежданата група от 111 пациенти делът на болните с вирусен хепатит е 40,5% ($n=45$) (фиг. 1). Преобладават случаите с хепатит В – 29,7% ($n=33$), срещу 10,8% ($n=12$) с хепатит С. Прави впечатление, че при средна давност на заболяването от 73,6 ($SD=71,1$, медиана – 60 месеца) месеца за пациентите с хепатит С и 207,7 ($SD=130,3$, медиана – 216 месеца) месеца за пациентите с хепатит В, само 5 от тях са получавали специфично противовирусно лечение.

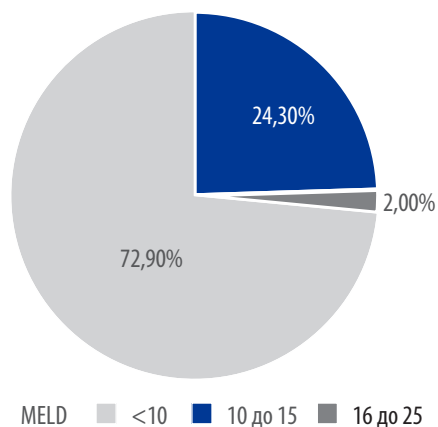
Преобладаващата част от пациентите са били с напълно компенсирана чернодробна функция преди извършването на плановата оперативна интервенция – 84,7% ($n=94$) от пациентите са Child A, а останалите 15,3% ($n=17$) са били стадириани предоперативно като Child B. Шест от пациентите, стадириани като Child B, са претърпели радикална резекция. MELD скор е изчислен при всички пациенти, средната му стойност за общата група е 8,58, варираща от 6 до 16, $SD=2,33$, с медиана 8. Преобладаващата част от пациентите са с MELD скор, по-нисък от 10 (фиг. 2). При пациентите с хистологично верифицирана високостепенна чернодробна фиброза или цироза средната стойност на MELD скор е по-висока: 9,46 ($SD=2,46$, с медиана 9).

Същата тенденция се наблюдава и при групата пациенти с хепатит В или С – средна стойност на MELD 9,28, $SD=2,47$, с медиана 9.

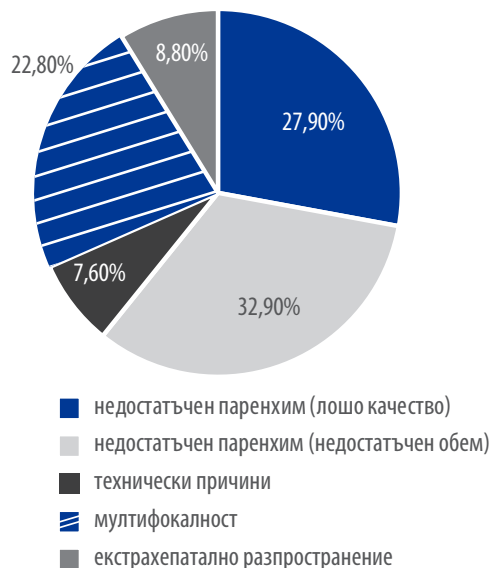
РЕЗУЛТАТИ

Причините за нерезектабилност най-общо могат да се обобщят в следните групи: екстрахепатално разпространение, мулти-фокалност, недостатъчен паренхим и технически съображения (фиг. 3).

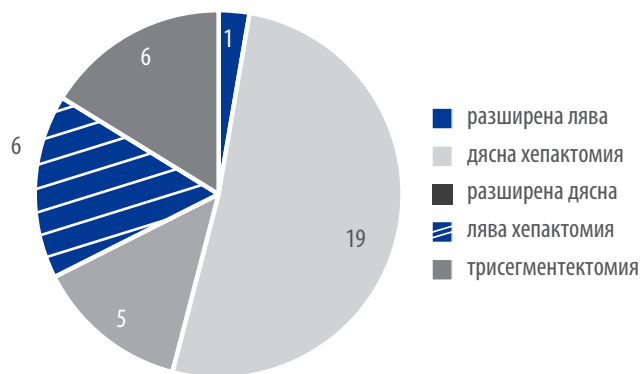
Осъществени са 37 големи чернодробни резекции, като в два от случаите резекцията е комбинирана с интраоперативна термоаблация на единични лезии за пълен контрол върху заболяването. Най-голям е броят на десните хемихепатектомии – 24, следван от левите – 7 и трисегментектомиите – 6 (фиг. 4). Разширени хепатектомии са извършени при 6 пациенти – пет десни хепатектомии плюс Sg4 и една лява хепатектомия плюс Sg1. Асоциирани резекции на други органи и структури са осъществени при 10 от пациентите. В 4 от случаите – изолирана резекция на вена кава инфериор, 1 случай с резекция на вена кава инфериор, комбинирана с резекция на десен надбъбрек и 5 случая с резекция на други органи и структури (табл. 1). С цел ограничаване на кръвозагубата са използвани различни техники за вакуларен контрол: 1. Клампаж на аферентния кръвоток (Pringle-манювър) при 28 пациенти (75,7%), като средната продължителност на клампажа е била 38,8 min, варираща от 15 до 70 min, $SD= 16,05$, с медиана 45 min; 2. Селекти-



Фигура 2. Процентно разпределение на общата група пациенти с хепатоцелуларен карцином (n=111) според техния MELD скор



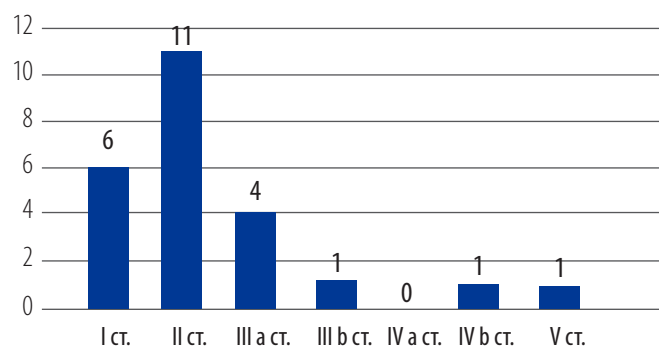
Фигура 3. Причини за нерезектабилност в изследваната група пациенти с хепатоцелуларен карцином



Фигура 4. Видове големи чернодробни резекции

вен „инфлю“ клампаж – при 23 пациенти (62,2%), като 18 пъти е бил комбиниран с Pringle маньовър, а в 5 от случаите е използван като самостоятелен метод за аферентен контрол с цел намаляване на исхемията на остатъчния чернодробен паренхим; 3. При шест (16,2%) пациенти (петима с дясна хемихепатектомия и един с лява) е използван селективен контрол на еферентния ток – с турникет се оклузира дясната или стволът на средната и лява хепатални вени; 4. Тотално съдово изключване е осъществено при трима от пациентите с асоциирана резекция на вена кава инфериор. Средният диаметър на отстранените тумори е 11,25 cm, вариращ от 1,5 до 28 cm, SD=5,14, с медиана 10,8 cm. Мултинуларност е установена при 14 от пациентите (37,8%), като средният брой на нодулите е бил 3,8, вариращ от 2 до 11, SD=2,27, с медиана 3 нодула. При един от пациентите е установено интрахепатално метастазиране. Туморът е бил с оформена капсула при 22 от пациентите (59,5%), като централна некроза е наблюдавана при 29 от случаите (78,4%). Висок е процентът на микроваскуларната (64,9%) и макроваскуларната инвазия (56,8%). Следоперативни усложнения са наблюдавани при 59,5% (n=22) от пациентите, но в преобладаващата си част те са първа и втора степен по класификацията на Dindo-Clavien (фиг. 5), по-сериозни усложнения са установени само при 10,8% (n=4) от пациентите, а в един случай е налице летален изход след дясна хемихепатектомия.

В изследваната серия са извършени 34 малки чернодробни резекции. Сигнификантно по-висок е броят на болните с хепатит: 14 пациенти (41,2%) с хепатит В и 7 пациенти (20,6%) с хепатит С. Също така, по-висок е и процентът на пациентите с фиброза или цироза на



Фигура 5. Степен на тежест на наблюдаваните усложнения по класификацията на Dindo-Clavien (усложненията от степени IIIb, IVb и V са установени при един от пациентите с дясна хемихепатектомия)

Таблица 1. Преглед на пациентите с асоциирани резекции

Пациент			Чернодробна резекция	Асоциирана резекция	
No/година	Пол	Възраст		IVC	Друг орган
14/2005	ж	70	дясна хепатектомия	парциална тангенциална– сутура	не
25/2006	ж	51	разширена дясна хепатектомия + Sg4	не	хоledох– хепатико–синистро йеюноанастомоза
26/2006	ж	65	дясна хепатектомия	парциална тангенциална– сутура	не
63/2008	ж	70	разширена дясна хепатектомия + Sg4	не	десен надбъбрек
70/2008	ж	51	разширена дясна хепатектомия + Sg4	парциална тангенциална– пластика с пач	десен надбъбрек
80/2009	ж	58	разширена дясна хепатектомия + Sg4	не	вена порте и дуктус хепатикус– Т-Т портална анастомоза и хепатико–синистро йеюноанастомоза
84/2009	м	60	дясна хепатектомия	не	десен бъбрек и надбъбрек
92/2010	ж	60	дясна хепатектомия	не	десен диафрагмален купол– сутура
105/2011	ж	65	дясна хепатектомия	парциална тангенциална– сутура	не
107/2012	ж	46	дясна хепатектомия	парциална тангенциална– пластика с пач	не

остатъчния паренхим – 61,8% (n=21). В 27 от случаите резекциите покриват напълно анатомичния план на отстранените сегменти с прекъсване на сегментните портални съдове, а при 7 пациенти са осъществени атипични резекции. В девет от случаите е използван лапароскопски достъп. Следоперативни усложнения са наблюдавани при 38,2% (n=13) от пациентите, но те са основно първа и втора степен по класификацията на Dindo-Clavien. В нито един случай не се е наложила оперативна ревизия.

Лигиране на десния клон на порталната вена е избраната терапевтична стратегия при седем от първично нерезектабилните пациенти – двама мъже и пет жени на средна възраст 61,1 години, SD=3,5, с медиана 63,5 години. Причина за нерезектабилност при всички от пациентите е недостатъчен остатъчен чернодробен паренхим, като при една от пациентките той е комбиниран с лошо качество на потенциалния

остатъчен паренхим. При шест от пациентите е налице единичен нодул, а при един – два туморни нодула. Макроваскуларна инвазия е регистрирана в шест случая. При пет от пациентите лигирането на десния клон на порталната вена е осъществено с лапаротомия, докато при двама е използван лапароскопски достъп. Всички пациенти са преоценени с контрастно усилен компютърна томография и волуметрия на 4-та седмица след осъществяването на лигатурата. След приложение на този подход са извършени четири успешни радикални резекции, резюмирани в таблица 2. При останалите трима пациенти не е наблюдавана адекватна хипертрофия на остатъчния паренхим (n=2) или е установена прогресия на заболяването (n=1). При нито един от пациентите оперативното лигиране на десния клон на порталната вена не се асоциира със следоперативни усложнения, независимо от достъпа.

Таблица 2. Пациенти с успешно осъществена двуетапна чернодробна резекция след лигиране на десния клон на порталната вена

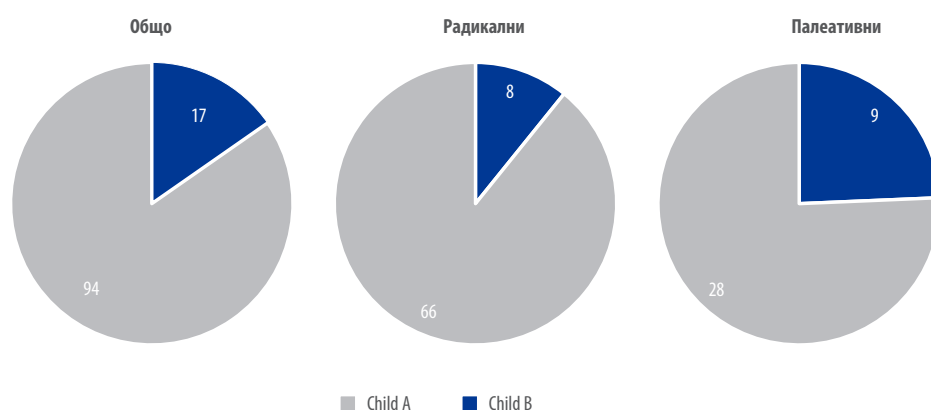
Пациент Показател	♂ / 61 год. (n1)	♀ / 51 год. (n2)	♀ / 68 год. (n3)	♀ / 60 год. (n4)
Хепатит	не	не	не	да/HBV
Фиброза	F0	F0	F0	F0
Причина за нерезектабилност	Недостатъчен обем	Недостатъчен обем	Недостатъчен обем	Недостатъчен обем
Вид на лигатурата	Отворена	Отворена	Лапароскопска	Лапароскопска
Интервал до резекцията (дни)	38	40	38	58
Достъп	Бисубкостален	Бисубкостален	Mercedes	Mercedes
Операция	Дясна хепатектомия	Разширена дясна хепатектомия	Дясна хепатектомия	Дясна хепатектомия
Асоциирана резекция	не	IVC (пластика с пач) + надбъбрек	не	Дясна диафрагма
Pringle (min)	Да, 32	Да, 27	Да, 45	Да, 63
Кръвозагуба (ml)	450	300	350	1300
Оперативно време (min)	185	300	185	170
Усложнения	Преходна ЧД недоста-тъчност	Преходна ЧД недостатъчност, интраабдомина-лен абсцес, сепсис, плеврален излив	Плеврален излив	Аритмия
Общ болничен престой (дни)	11+9=20	4+34=38	1+10=11	3+9=12
Преживяемост (мес)	25	37	54/жива	22

ОБСЪЖДАНЕ

При появата на НСС в незасегнат от цироза черен дроб диагнозата много често се поставя, когато туморът нарастне значително и заболяването даде клинична симптоматика. При липсата на дифузно заболяване, обхващащо и двата лоба, или на екстрахепатални метастази, въпреки големия туморен обем, е индициран агресивен хирургичен подход. В подобна ситуация е необходимо да се обмисли отстраняване на тумора, тъй като тези пациенти обикновено са в добро общо състояние, още повече, че резекцията обикновено засяга много малък обем от функциониращ чернодробен паренхим. Въпреки че оперативното отстраняване на големите тумори се свързва с по-ниско ниво на 5-годишна преживяемост (около 39%), в сравнение с туморите с размер <5 cm (около 70%), в днешно време то се асоциира с високо ниво на сигурност и сигнификантно по-добри резултати в сравнение с палиативните методики [18, 19]. Около 5% от карциномите в Европа и Северна Америка се развиват на базата на нециротичен черен дроб, докато за далечния изток този процент може да нарастне до 40% [20]. При анализ на разглежданата група от 111 пациенти с НСС се установява висок процент на развитие на хепатоцелуларен карцином в нециро-

тично трансформиран черен дроб – 50,5% (n=56). При десет от пациентите е налице хроничен хепатит В, а при един HCV-инфекция. Друг характерен момент е преобладаването на жените при тази група, съотношението мъже:жени е 1:1,5.

Повечето хепатоцелуларни карциноми обаче се развиват на фона на подлежащо хронично чернодробно заболяване или чернодробна цироза. Това често води до редуция на функциониращия чернодробен паренхим и сериозни промени в порталния кръвоток. При тези пациенти е важно да се направи точна оценка на чернодробната функция с оглед избягване на следоперативната чернодробна недостатъчност и минимизиране на смъртността. Понастоящем извършването на чернодробна резекция при пациенти с развита цироза се препоръчва само при запазена чернодробна функция [21,22]. Child-Pugh скоровата система дава възможност за груба оценка на метаболитната активност и разделя пациентите само на две групи: такива с компенсирана цироза (Child A) и с декомпенсирана цироза (Child B и Child C). Скорошни изследвания обаче докладват за широки вариации на морталитета след хепатектомии при пациенти, класифицирани като Child A [23-25]. В източно-азиатските страни са разработени по-сложни количествени функционални тестове за прецизира-



Фигура 6. Разпределение по Child-Pugh на изследваните пациенти, подложени на оперативно лечение

не подбора на пациентите. През 1993 г. Makuchі и сътр. разработват алгоритъм за оценка, комбиниращ стойностите на задръжката на ICG на 15та минута, наличието или липсата на асцит и стойностите на общия серумен билирубин [26]. В Европа и Северна Америка обаче повишено внимание се обръща единствено на наличието на портална хипертония. J. Vruix и съавт. провеждат проспективно проучване върху 29 пациента, резецирани по повод на хепатоцелуларен карцином и класифицирани предоперативно като Child A [27]. При 15 от тях (51,7%) е установен hepatic venous pressure gradient (HVPG), индиректен маркер за портална хипертония, от ≥ 10 mm Hg. Единадесет пациента от тази група са развили следоперативна чернодробна декомпенсация. В друго изследване е установено, че стойности на HVPG < 10 mm Hg, са свързани с по-висока 5-годишна преживяемост на пациентите [16]. Тъй като възможността за точното измерване на HVPG е ограничена, при подбора на пациенти за чернодробна резекция се използват различни клинични белези, свидетелстващи за наличието на портална хипертония – спленомегалия, формиране на колатерална мрежа от порто-системни шънтове, тромбоцитопения ($Plt < 100\ 000/mm^3$) и варици на хранопровода [22]. През последните години беше разработен и внедрен нов метод за прогнозиране на заболяемостта и смъртността след чернодробни резекции – MELD-скор [23,28]. Въпреки че е създаден с цел определяне на краткосрочната прогноза при пациенти, подлежащи на TIPS, а в следствие през 2002 г. UNOS го внедрява при определяне приоритета при пациентите, очакващи чернодробна трансплантация, редица проучвания показват, че той има много добра ефективност при прогнозирането на заболяемостта и смъртността при циротични пациенти,

подходящи за чернодробна резекция. Стойности на MELD ≥ 9 маркират повишен риск за следоперативни усложнения и смъртност [28]. В други проучвания е доказано, че при пациенти с MELD < 9 е налице понижен морбидитет и морталитет след чернодробна резекция за НСС [23]. Още повече, ако към критериите, освен нисък MELD, се добави и размер на НСС < 5 cm, се наблюдава 5-годишна преживяемост, достигаща до 74%.

При изследваната група решението за оперативно лечение се е базирало на горепосочените критерии: 1. Всички, подложени на хирургично лечение, пациенти са били с добър пърформанс статус (0-1 или 80-100%); 2. Чернодробната функция е определяна по Child-Pugh-класификацията. Преобладаващата част от пациентите са класифицирани като Child A – 84,7%, като при радикално оперираните този процент е малко по-висок – 89,2% (фиг. 6); 3. Туморното натоварване е оценено съобразно T-стадия по 7та ревизия на TNM-класификацията. Като T1 са стадиранни 23 пациенти, T2 – 18 пациенти, T3a – 16 пациенти, T3b – 38 пациенти и като T4 – останалите 16 пациенти. Седемдесет и осем от всички пациенти, подложени на оперативно лечение (70,3%), са били с тумор ≥ 5 cm, като при радикално оперираните се запазва приблизително същият процент на големите туморни формации – 66,2% (n=49). При 62% от циротичните пациенти (n=34) е установен MELD скор ≤ 9 . От тези данни е видно, че по-голямата част от изследваната група с НСС би трябвало без проблем да понесе радикално оперативно лечение. При радикално оперираните пациенти в Child B са осъществени 4 малки чернодробни резекции (3 сегментектомии и една атипична резекция), 2 големи чернодробни резекции (дясна хепатектомия и трисегментектомия), както и две чер-

нодробни трансплантации.

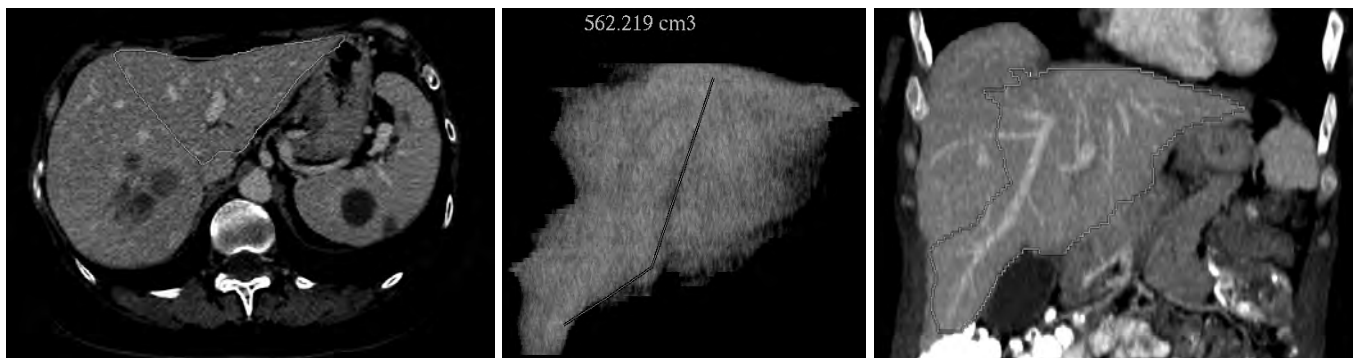
От съществено значение при планирането на голяма чернодробна резекция е определянето обема на бъдещия чернодробен остатък (FLR). FLR става основен фактор при дефиниране риска при голяма чернодробна резекция, заедно с функционалната диагностика и качествено изследване на коморбидитета [29]. Все още е дискусабилно обаче, какъв индекс да се използва за определяне на остатъчния чернодробен обем. Европейските и преобладаващата част от японските автори използват актуалния чернодробен обем, който представлява обемът на черния дроб, измерен с КАТ, минус туморния обем [30-32], докато Северно-американските автори използват основно т.нар. „приблизителен прогнозен тотален обем“, при който тоталният обем на черния дроб се изчислява при всеки пациент с използването на формула, базирана на линейното нарастване на чернодробния обем с нарастване на теглото или кожната повърхност, установено при здрави хора [33-35]. Скорошен мета-анализ, оценяващ наличните формули за изчисляване на приблизителния прогнозен тотален обем (eTLV) при възрастни, достига до извода, че най-малко пристрастна и най-точна е следната формула [36]:

$$TLV (cm^3) = -794,41 + 1267,28 \times \text{повърхност на тялото} (m^2)$$

Най-честата причина за нерезектабилност в нашата група е недостатъчният бъдещ остатъчен паренхим – поради недостатъчен обем при здрав паренхим (32,9%) или поради лошо качество на паренхима (27,9%). Останалите причини за нерезектабилност са били: мултифокалност на заболяването (22,8%), екстрахепатално засягане, установено в хода на операцията (8,8%), или техническа невъзможност за осъществяване на резекцията при 7,6% от пациентите. За измерване на остатъчния обем при 22 от пациентите

(19,8%) сме използвали компютър-томографска волуметрия (фиг. 7).

Прогнозата при пациенти с напреднал хепатоцелуларен карцином е изключително лоша [37]. Предвид липсата на други куративни варианти за лечение обаче хирургичната резекция е метод, който би могъл да бъде приложен при пациенти с локално авансирал тумор, класифициран като pT3-4N0M0. [38-40]. Ishizawa и съавт. демонстрират, че радикалната резекция може да доведе до повишаване на преживяемостта при пациенти с мултифокален тумор и Child-Pugh клас А цироза [41]. Въпреки че скорошният напредък в подбора на пациенти и хирургичната техника доведе до ниска смъртност след чернодробна резекция [25,42], смъртността при разширената хепатектомия е $\geq 5\%$, а морбидитетът е $\geq 50\%$ [43-47]. Различните проучвания показват, че при локално авансирани тумори преживяемостта след чернодробна резекция е значително по-добра, сравнено с тази при пациентите, лекувани нехирургично [18, 48-50]. В изследваната серия разширени анатомични хепатектомии са осъществени при 6 пациенти в добро общо състояние. Извършени са 5 десни лобектомии (Sg4-Sg8) и една разширена лява резекция, включваща Sg1-Sg5. Средният туморен диаметър при тази група е 14,2 cm. Следоперативни усложнения са наблюдавани при пет от пациентите, като само при трима те са били от IIIa и по-висока степен по Dindo-Clavien. Единият от пациентите с дясна лобектомия след предоперативна трансартериална хемоемболизация загива на 22 следоперативен ден с картина на полиорганна недостатъчност. Средната преживяемост, наблюдавана при останалите 5 пациенти, преживели следоперативния период, е 40,2 месеца с медиана 37 месеца – резултат, напълно оправдаващ агресивния хирургичен подход при добре



Фигура 7. Компютър-томографска волуметрия за оценка на остатъчния чернодробен обем

селектирани пациенти. В анализирания серия при 5 жени е осъществена и асоциирана резекция на долната празна вена. Извършени са 3 парциални тангенциални резекции, възстановени със сутура и две парциални резекции, наложили пластика на венозната стена с артифициален пач. Венозната резекция при всички пациенти е в комбинация с дясна/дясна разширена хепатектомия. Средният туморен диаметър, наблюдаван при тази група, е очаквано висок – 13,1 cm с медиана 12 cm. Следоперативни усложнения са регистрирани също при 4 от пациентите, но само при двама те са били от трета степен по Dindo-Clavien. Не е наблюдавана периоперативна смъртност, а дългосрочните резултати са повече от задоволителни, имайки предвид стадия на заболяването – средна преживяемост 30,4 месеца (медиана 28 месеца), 80% 2-годишна преживяемост и 60% 3-годишна преживяемост.

Пациенти, които по другите показатели са подходящи за куративна резекция, могат да бъдат насочени към алтернативни методи за лечение при наличие на недостатъчен обем на бъдещия чернодробен остатък. При такива пациенти с дясно разположени тумори може да бъде от полза извършването на емболизация/лигиране на десния порател клон. В анализирания от нас серия при успешно завършване на двуетапния подход са постигнати дългосрочни резултати – средна преживяемост от 34,5 месеца (медиана 31 месеца, SD=14,5) – които не се различават статистически от тези, наблюдавани при показаните за първична резекция тумори.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чернодробната резекция е ключов метод при мултидисциплинарния подход при НСС и трябва да бъде първи избор при пациенти със запазена чернодробна функция и ограничено заболяване. Като основни предимства на чернодробната резекция могат да бъдат посочени възможността за незабавното ѝ приложение, независимо от размера на тумора, ниският морбидитет и морталитет, а при сравняване с чернодробната трансплантация – възможността за избягване на постоперативната имunosупресия. Друго нейно предимство е възможността за хистологична и генетична оценка на препарата с оглед по-добър подбор на пациентите, подходящи за чернодробна трансплантация [51,52].

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127:S35–50
2. Katagiri S, M. Yamamoto Multidisciplinary treatments for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombus. *Surg Today* 2014, 44:219–226
3. Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Cancer*. 2002;95:588–95
4. Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer*. 2005;104:794–801
5. Shirai S, Sato M, Suwa K, et al. Single photon emission computed tomography-based three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:824–31
6. Ishikura S, Ogino T, Furuse J, et al. Radiotherapy after transcatheter arterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:189–93
7. Kitamura Y, Aikata H, Takaki S, et al. Intra-arterial 5-fluorouracil/interferon combination therapy for advanced hepatocellular carcinoma with or without three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol*. 2009;44:492–502
8. Luo JJ, Yan ZP, Liu QX, Qu XD, Wang JH. Endovascular placement of iodine 125 seed strand and stent combined with chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in main portal vein. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22:479–89
9. Kokudo N, Bandai Y, Imanishi H et al. Management of new hepatic nodules detected by intraoperative ultrasonography during hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1996; 119:634–640
10. Takigawa Y, Sugawara Y, Yamamoto J et al. New lesions detected by intraoperative ultrasound during liver resection for hepatocellular carcinoma. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27:151–156
11. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 161:346–50
12. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2005, 242:252–9
13. Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O, Dondero F, Sauvanet A, Belghiti J. Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2002; 131:311–317.

14. Torzilli G, Montorsi M, Donadon M, et al. "Radical but conservative" is the main goal for ultrasonography-guided liver resection: prospective validation of this approach. *J Am Coll Surg* 2005; 201:517–28
15. Torzilli G, Montorsi M, Del Fabbro D, et al. Ultrasonographically guided surgical approach to liver tumours involving the hepatic veins close to the caval confluence. *Br J Surg* 2006; 93:1238–46
16. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30:1434–40
17. Bruix J, Sherman M on behalf of the American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020–2
18. Ng KK, Vauthey JN, Pawlik TM et al (2005) Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann Surg Oncol* 12:364–373
19. Régimbeau JM, Farges O, Shen BY, Sauvanet A, Belghiti J. Is surgery for large hepatocellular carcinoma justified? *J Hepatol* 1999; 31: 1062-1068
20. Schwartz M, Roayaie S, Konstadoulakis M. Strategies for the management of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 424-432
21. Bruix J, Sherman M, "Practice Guidelines Committee of the AASLD. Management of hepatocellular carcinoma," *Hepatology*, vol. 42, pp. 1208–1236, 2005
22. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol* 2001; 35:421–30
23. Teh SH, Christein J, Donohue J, et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:1207–15
24. Belghiti J, Regimbeau JM, Durand F, et al. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:41–6
25. Fan ST, Lo CM, Liu CL, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999; 229:322–30
26. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, Kawasaki S. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 1993; 9: 298-304
27. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111:1018–22
28. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl* 2006; 12:966–71
29. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, et al. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995; 169:589–94
30. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization prior to right hepatectomy: a prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003, 237: 208–17
31. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997; 26:1176–81
32. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg* 2000; 232:665–72
33. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21:1317–21
34. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl* 2002; 8:233–40
35. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000; 127:512–9
36. Johnson TN, Tucker GT, Tanner MS, et al. Changes in liver volume from birth to adulthood: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2005; 11:1481–93
37. Usatoff V, Isla AM, Habib NA: Liver resection in advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001, 48:46-50
38. Ikai I, Yamaoka Y, Yamamoto Y, et al. Surgical intervention for patients with stage IV-A hepatocellular carcinoma without lymph node metastasis: proposal as a standard therapy. *Ann Surg* 1998, 227:433-439
39. Shimada M, Takenaka K, Kawahara N, et al. Surgical treatment strategy for patients with stage IV hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1996, 119:517-522
40. Chirica M, Scatton O, Massault PP, et al., Treatment of stage IVA hepatocellular carcinoma: should we reappraise the role of surgery? *Arch Surg* 2008, 143:538-543
41. Ishizawa T, K. Hasegawa, T. Aoki et al., "Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma,"

- Gastroenterology 2008, vol. 134, no. 7, pp. 1908–1916
42. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg.* 2000;191:38–46
 43. Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. 2003; *Br J Surg* 90:33–41
 44. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 2002;236:397–406
 45. Melendez J, Ferri E, Zwillman M, et al. Extended hepatic resection: a 6-year retrospective study of risk factors for perioperative mortality. *J Am Coll Surg.* 2001;192:47–53
 46. Vauthey JN, Baer HU, Guastella T, et al. Comparison of outcome between extended and nonextended liver resections for neoplasms. *Surgery.* 1993;114:968–975
 47. Iwatsuki S, Starzl TE. Personal experience with 411 hepatic resections. *Ann Surg.* 1988;208:421–434
 48. Tung WY, Chau GY, Loong CC, Wu JC, Tsay SH, King KL, Huang SM, Chiu JH, Wu CW, Lui WY: Surgical resection of primary hepatocellular carcinoma extending to adjacent organ(s). *Eur J Surg Oncol* 1996, 22:516-520
 49. Lau WY, Leung KL, Leung TW, Liew CT, Chan M, Li AK: Resection of hepatocellular carcinoma with diaphragmatic invasion. *Br J Surg* 1995, 82:264-266
 50. Hasegawa K, Kokudo N: Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2009, 39:833-843
 51. Koniaris LG, Levi DM, Pedrosa FE, et al. Is surgical resection superior to transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma? *Ann Surg* 2011;254:527-37; discussion 537-8
 52. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009;250:738-46

Адрес за кореспонденция:

д-р Ивелин Такоров д.м.
Клиника чернодробно-панкреатична хирургия
и трансплантология
Военномедицинска академия, София
тел. 02/9225188
e-mail: takorov.ivo@gmail.com

Adress for correspondence:

Ivelin Takorov, M.D., Ph.D.
Clinic of Hepato-Pancreatic and Transplant Surgery
Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria
Tel.: +359 2 9225188
e-mail: takorov.ivo@gmail.com