

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ ТА
ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ імені О. О. ШАЛІМОВА»**

ГРИНЕНКО ОЛЕКСАНДР ВАЛЕНТИНОВИЧ

УДК 616.36-006.6-089+616-005.6

**ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ З
ПУХЛИННИМ ТРОМБОЗОМ ВОРОТНОЇ ВЕНИ**

14.01.03 «Хірургія»

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова Національної академії медичних наук України»

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України
Усенко Олександр Юрійович,
Державна установа «Національний інститут
хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова
НАМН України»,
директор

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Дронов Олексій Іванович,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
завідувач кафедри загальної хірургії №1 медичного
факультету №2

доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України
Лурін Ігор Анатолійович,
Національна академія медичних наук України,
віце-президент

Захист відбудеться «6» травня 2021 року о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 у Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30.

Автореферат розісланий «5» квітня 2021 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук



О. С. Тивончук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гепатоцелюлярна карцинома – найпоширеніша первинна злоякісна пухлина печінки та один із видів раку, який найчастіше зустрічається в популяції (Semela D. et al., 2004). За поширеністю гепатоцелюлярна карцинома посідає п'яте місце у чоловіків і восьме у жінок серед всіх ракових пухлин (Giannelli G. et al., 2006). Щорічно реєструється більше 500 000 нових випадків гепатоцелюлярного раку (McMasters K. M. et al., 2011). Як правило, хворі у яких виявлено гепатоцелюлярну карциному – особи працездатного віку, що зумовлює високу соціальну значимість вирішення проблеми ефективного лікування даного захворювання.

Лікування гепатоцелюлярної карциноми є складним терапевтичним завданням. У зв'язку з резистентністю пухлини до системної хіміотерапії, тільки радикальні резекційні втручання можуть надати хворим шанс на довготривалу виживаність (Omata M. et al., 2010; Kudo M. et al., 2015). Удосконалення хірургічної техніки та периопераційної інтенсивної терапії дозволило значно знизити ризик виникнення післяопераційних ускладнень та летальності (Zhong J.-H. et al., 2015; Guglielmi A. et al., 2014). В сучасних хірургічних гепатологічних центрах смертність після стандартних резекцій печінки з приводу гепатоцелюлярної карциноми не перевищує 10 %, а віддалена 5-річна виживаність хворих досягає 40–50 % (Liu X. et al., 2011; Ika I. et al., 2005). Однак, внаслідок значної поширеності пухлинного процесу, виникнення віддалених метастазів і пухлинної інвазії магістральних судин черевної порожнини резекції печінки можуть бути виконані лише у 30 % хворих (Kudo M. et al., 2016).

Одним із ускладнень гепатоцелюлярної карциноми, що перешкоджає виконанню оперативного втручання, є пухлинне ураження воротної вени, що притаманне для даного типу пухлин і зустрічається в двох формах – у вигляді пухлинного тромбозу та прямого проростання у стінку судини. Виникнення тромбозу воротної вени призводить до погіршення функціонування печінкової паренхіми, розвитку синдрому портальної гіпертензії, асцити, розриву варикозно змінених вен стравоходу, масивного внутрішньопечінкового метастазування і в результаті – до ранньої загибелі хворих. Якщо медіана виживаності при гепатоцелюлярній карциномі, без макроваскулярної інвазії становить 24,4 місяців, то при гепатоцелюлярній карциномі, яка ускладнена тромбозом воротної вени – тільки 2,7 місяців (Llovet J. M. et al., 1999).

Анатомічна складність та варіабельність ділянки воріт печінки, високий ризик розвитку інтраопераційної масивної крововтрати, загроза виникнення післяопераційної печінкової недостатності є обмежуючими чинниками, які зупиняють хірургів від виконання резекції печінки на тлі пухлинного тромбозу воротної вени. Також, залишається спірним питання про вибір методу корекції пухлинного тромбозу при гепатоцелюлярній карциномі – тромбектомії або резекції ураженої ділянки воротної вени. Це диктує необхідність подальших досліджень для розробки оптимальних методів виконання оперативного

втручання при гепатоцелюлярній карциномі з пухлинними ураженнями воротної вени, оцінки ризиків периопераційних ускладнень, оцінки ранньої та віддаленої післяопераційної виживаності хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом наукової роботи відділу трансплантації та хірургії печінки Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України за темою: «Розробити способи реконструкції стовбуру та гілок воротної вени при хірургічному лікуванні гепатоцелюлярної карциноми» (номер державної реєстрації 0105U008899).

Мета та завдання дослідження. Мета дисертаційної роботи – покращити результати лікування гепатоцелюлярної карциноми з пухлинним ураженням воротної вени шляхом розробки нових резекційних хірургічних методів.

Відповідно до поставленої мети завданнями дослідження були наступні:

1. Розробити методи резекції та реконструкції воротної вени при її пухлинному тромбозі.

2. Дати порівняльну оцінку технічної складності та периопераційних ризиків радикальних оперативних втручань при гепатоцелюлярній карциномі, ускладненою пухлинним тромбозом воротної вени.

3. Вивчити найближчі та віддалені результати хірургічного лікування гепатоцелюлярної карциноми, ускладненою пухлинним тромбозом воротної вени.

4. Вивчити морфологічні особливості пухлинного тромбозу воротної вени при гепатоцелюлярній карциномі.

5. Розробити оптимальну тактику хірургічного лікування гепатоцелюлярної карциноми, ускладненої пухлинним тромбозом воротної вени.

Об'єкт дослідження – гепатоцелюлярна карцинома з пухлинним ураженням воротної вени.

Предмет дослідження – хірургічне лікування гепатоцелюлярної карциноми з пухлинним ураженням воротної вени.

Методи дослідження: клінічні (аналіз клінічних характеристик перебігу післяопераційного періоду); лабораторні (аналіз динаміки показників загального та біохімічного аналізів крові); інструментальні (ультразвукове дослідження (доплерфлоуриметрія), мультиспіральна комп'ютерна томографія, ангиографія), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Обґрунтовані нові методи резекції та реконструкції воротної вени при її пухлинному ураженні гепатоцелюлярною карциномою та дана їх порівняльна оцінка.

Вперше описані морфологічні характеристики пухлинного тромбу при гепатоцелюлярній карциномі, особливості його розповсюдження в стінці воротної вени і паренхімі печінки.

Доведена кореляція гістологічних особливостей та технічних особливостей радикальних оперативних втручань при гепатоцелюлярній карциномі, ускладненої пухлинним тромбозом воротної вени.

Доведено принципову можливість та ефективність радикального лікування хворих із гепатоцелюлярною карциномою, ускладненою пухлинним ураженням воротної вени.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені та впроваджені в практику 3 способи резекції та реконструкції біфуркації воротної вени, розроблені покази для їх використання. Запропонована раціональна хірургічна тактика при гепатоцелюлярній карциномі, яка ускладнена пухлинним тромбозом воротної вени, в залежності від його поширеності. Результати роботи впроваджені у відділенні хірургії та трансплантації печінки Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України».

Особистий внесок здобувача. Здобувач особисто провів аналіз наукової літератури та патентної інформації за темою, сформулював мету та завдання дослідження, визначив шляхи вирішення наукового завдання, види та обсяг досліджень, критерії оцінки одержаних результатів. Здобувач особисто виконав експериментальну та клінічну частину дисертаційної роботи. Здобувачем проведено формування груп спостереження, порівняльний аналіз, узагальнення та статистичну обробку даних клініко-лабораторного та інструментального обстеження хворих. Здобувачем запропоновано інноваційні способи вдосконалення техніки оперативних втручань, профілактики та лікування післяопераційних ускладнень. На основі одержаних результатів здобувачем особисто сформульовано висновки дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні результати та положення дисертації було представлено на: XVI Міжнародному конгресі хірургів-гепатологів країн СНД «Актуальні питання хірургічної гепатології» (м. Єкатеринбург, 2009 р.); XXIII З'їзді хірургів України (м. Київ, 2015 р.); 11th International Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association (Manchester, UK, 2015); Науково-практичній конференції «Шалімовські дні. Актуальні питання клінічної хірургії» (м. Київ, 2020 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 друкованих праць, з них 2 статті у наукових фахових виданнях України, 4 статті у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних, 5 статей у інших наукових виданнях України, 3 тез наукових доповідей, 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 130 сторінках і складається з анотацій, вступу, шести розділів, заключення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Основний текст містить 28 таблиць та 33 рисунки. Список цитованої літератури включає 177 джерела (з них 171 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ УСКЛАДНОЇ ПУХЛИННИМ ТРОМБОЗОМ ВОРОТНОЇ ВЕНИ (огляд літератури)

Розглянуті питання лікування хворих на гепатоцелюлярну карциному ускладнену пухлинним тромбозом воротної вени. Здійснено ретельний аналіз сучасних протоколів лікування гепатоцелюлярної карциноми та досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів з питань наявних методів хірургічної корекції пухлинного тромбозу воротної вени при первинному раку печінки.

Визначені та проаналізовані причини визначення пацієнтів з гепатоцелюлярним раком ускладненим пухлинним тромбозом воротної вени як неоперабельних – анатомічна складність та варіабельність зони гепатодуоденальної зв'язки та воріт печінки, ризик значної інтраопераційної крововтрати, можливість виникнення післяопераційної печінкової недостатності та сепсису, відсутність доказових даних про довготривалу ефективність оперативного лікування. Також підкреслена відсутність патогістологічного обґрунтування визначення об'єму резекції печінки та вибору методу хірургічної корекції пухлинного тромбозу воротної вени при гепатоцелюлярній карциномі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

Дослідження базується на аналізі результатів лікування 154 хворих гепатоцелюлярної карциноми, яким за період із 2002 по 2016 роки в Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України», виконано 164 радикальних оперативних втручання. Для коректного визначення досліджуваних груп хворих, виділено основний критерій – ступінь пухлинного тромбозу воротної вени за класифікацією Yerdel-Shi. Основну групу склали 31 хворий на гепатоцелюлярну карциному та пухлинним тромбозом стовбуру, конфлюенсу або дольових гілок воротної вени, що відповідає II–III ступеню за Yerdel-Shi. Групу порівняння склали 123 хворих з гепатоцелюлярною карциномою та з мікроваскулярною інвазією або тромбозом сегментарних і субсегментарних гілок воротної вени, що відповідає I₀ – I ступеню за Yerdel-Shi, яким виконані 133 радикальних оперативних втручання. Враховуючи те, що пухлинний тромбоз воротної вени при гепатоцелюлярній карциномі вважається протипоказом до оперативного лікування, також проаналізована віддалена виживаність 25 хворих із гепатоцелюлярною карциномою та пухлинним тромбозом воротної вени, яким була виконана експлоративна лапаротомія (група нерезектабельних хворих).

Обстеження хворих на гепатоцелюлярну карциному переслідувало наступні цілі: постановка і верифікація клінічного діагнозу; виявлення

етіологічної причини гепатоцелюлярної карциноми; виявлення супутніх захворювань, які можуть ускладнити перебіг післяопераційного періоду; комплексна оцінка функціонального стану паренхіми печінки; вивчення індивідуальних особливостей анатомії печінки (судинна, біліарна анатомія то що); оцінка маси залишкової після резекції частини печінки і відповідність її масі пацієнта.

Для вирішення поставлених завдань використовували анамнестичні дані, дані об'єктивного огляду, клініко-лабораторні дані та результати інструментальних методів дослідження. Всім пацієнтам проводили обов'язковий комплекс клініко-лабораторних тестів (загальний аналіз крові; біохімічний аналіз крові (загальний білок, альбумін, загальний і прямий білірубін, креатинін, сечовина, глюкоза, натрій, електроліти, АЛАТ, АсАТ); коагулограма; маркери вірусних гепатитів В і С; онкомаркери (α -FP, СЕА, СА 19-9, СА 125); тест кліренсу індоціангрину) а інструментальних досліджень (рентген-дослідження органів грудної клітки; електрокардіографія; ультразвукове дослідження органів черевної порожнини; доплерографія судин черевної порожнини; ехокардіографія; езофагогастроудоденоскопія; колоноскопія; мультиспіральна комп'ютерна томографія та магніторезонсна томографія черевної порожнини; волнометрія печінки; лапароскопія із біопсією печінки).

Функціональну здатність паренхіми печінки визначали на основі даних фізикального та лабораторного досліджень за шкалою Чайльда-Пью, загальний стан хворих оцінювали за шкалою ECOG.

Для оцінки результатів оперативного лікування хворих проаналізовані інтраопераційні дані (тривалість оперативного втручання, тривалість теплової ішемії печінки, тривалість порто- і кавапластики, інтраопераційна крововтрата, об'єм гемотрансфузії) та клінічні дані раннього та віддаленого післяопераційного періоду (термін перебування у відділенні інтенсивної терапії, кількість і характер післяопераційних ускладнень, післяопераційна ліжко-доба, віддалена загальна та безрецидивна виживаність).

Для характеристики функціонального стану печінки в ранньому післяопераційному періоді оцінені результати лабораторних досліджень: загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, коагулограми. При проведенні гістологічного дослідження проаналізовані наступні параметри: наявність капсули; наявність метастатичних вузлів; мультицентричність пухлини; гістопатологічне диференціювання пухлини; гістопатологічне диференціювання пухлини; інвазія тканиною пухлинного тромбу стінки воротної вени; гістологічна характеристика неураженої пухлиною паренхіми печінки.

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням програмного пакету SPSS 20. Метод статистичного аналізу вибирали на основі розподілу даних. Достовірними вважали результати тестів із рівнем значущості $p < 0,05$. Для порівняння показників у групах використовували непараметричні критерії для незалежних вибірок – тести Крускала-Уолліса, при виявленні

статистично значимих відмінностей результат перевіряли за допомогою тесту Манна-Уїтні. При цьому післяопераційний період поділяли на категорії (1-у добу, 5-у добу і 14-у добу), а потім виконували порівняння груп для кожної категорії. Для вивчення значимості відмінностей зміни лабораторних показників в часі використовували непараметричний аналог дисперсного аналізу – критерій Фрідмана. При виявленні статистично значущих результатів виконували перевірку за допомогою непараметричного тесту Вілкоксона для пов'язаних вибірок між сусідніми категоріями. Для аналізу виживаності будували криву Каплана-Мейера, порівняння виживання в групах оцінювали за допомогою Log-rank критерію. Для виявлення предикторів виживаності застосовували мультифакторну регресію Кокса, а для виявлення впливу вихідних даних пацієнта на летальність, тяжкість і кількість ускладнень застосовували лінійну регресійну модель. Ускладнення і ранню післяопераційну летальність протягом 30 діб порівнювали за допомогою тесту Хі-квадрат.

Основну групу склали 31 пацієнт із гепатоцелюлярною карциномою ускладненою пухлинним тромбозом воротної вени II–III ступеня за Yerdel-Shi, яким виконано 31 резекцію печінки. Із 31 пацієнта, 14 (45,2 %) були чоловічої статі, 17 (54,8 %) жіночої. Середній вік хворих в основній групі становив 48,3 роки з варіаціями від 11 до 73 років. Вірусний гепатит В виявлено у 6 (19,4 %) хворих, вірусний гепатит С – у 5 (16,1 %) хворих основної групи. Всього інфіковані вірусними гепатитами В і С були 11 (35,5 %) хворих. Цироз печінки мав місце у 4 (12,9 %) хворих. Синдром портальної гіпертензії виявлено у 9 (29 %), синдром нижньої порожнистої вени – у 3 (9,7 %) хворих. Рівень альфафетопротеїну >10 IU/l виявлено у 29 (93,5%), рівень альфафетопротеїну >50 IU/l у 16 (51,6 %) хворих основної групи. Групу порівняння склали 123 хворих із гепатоцелюлярною карциномою ускладненою пухлинним тромбозом воротної вени I₀ – I стадією за Yerdel-Shi, яким виконані 133 резекції печінки. У 8 хворих (6,5 %) виконано 10 (7,5 %) повторних резекційних втручань (ререзекцій). У 6 хворих виконано по 1 ререзекції печінки та у 2 по 2 ререзекції печінки. Із 123 пацієнтів 63 (51,2 %) були чоловічої статі, 60 (48,8 %) жіночої. Середній вік хворих в групі порівняння становив 52,1 року з варіаціями від 7 до 78 років. Вірусний гепатит В виявлено у 17 (16,3 %) з 104 обстежених хворих, вірусний гепатит С – у 7 (6,7 %) із 104 обстежених хворих групи порівняння. Всього інфіковані вірусними гепатитами В і С були 24 (23,1 %) обстежених хворих. Цироз печінки мав місце у 17 (12,8 %) хворих. Синдром портальної гіпертензії виявлено у 11 (8,1 %), синдром нижньої порожнистої вени у 2 (1,5 %) хворих. Рівень альфафетопротеїну >10 IU/l виявлено у 34 (25,6 %), рівень альфафетопротеїну >50 IU/l у 21 (15,8 %) хворих групи порівняння. Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за віком і статтю було співставним. Також, статистично незначимі відмінності інфікованості гепатитом В та наявності цирозу печінки в досліджуваних групах. У той же час, гепатит С, значимо частіше зустрічався в основній групі. Підвищення рівня АФП значимо частіше спостерігалось в основній групі, що може вказувати на

велику метаболічну активність пухлини або на більший об'єм пухлинної тканини. Аналіз передопераційних даних загального, біохімічного аналізів крові і коагулограми не показав статистично достовірних відмінностей між групами.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

ХАРАКТЕРИСТИКА ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ У ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУПАХ ХВОРИХ

У 123 хворих групі порівняння виконані 133 анатомічні резекції печінки. У групі порівняння мали місце 43 (32,3 %) економних, 63 (47,4 %) обширних і в 27 (20,3 %) розширених резекцій печінки. У 28 (21,1 %) випадках, при поширенні гепатоцелюлярної карциноми на паренхіму хвостатої долі, виконували тотальну каудальну лобектомію. У 8 хворих (6,5 %) виконано 10 (7,5 %) повторних резекційних втручань (ререзекцій). У 6 хворих виконано по 1 ререзекції печінки і у 2 по 2 ререзекції печінки. Із 10 ререзекцій печінки більшість були економними 8 (80 %), 1 (10 %) – обширна та 1 (10 %) – розширена. У 4 (3,0 %) випадках, при інвазії пухлини в нижню порожнисту вену виконували резекцію ураженої ділянки вени із наступною кавапластикомією. У 4 (3,0 %) випадках, при інвазії пухлини в печінкові вени залишкової частини печінки виконували резекцію ураженої ділянки вени з пластикомією протезом Gore-Tex. При інвазії пухлини в сусідні органи або при наявності супутньої патології, в 16 (11,3 %) випадках виконували симультанні оперативні втручання, в 14 випадках – на одному органі, в 2 випадках – на двох.

У 31 пацієнта основної групи виконано 31 комбіноване оперативне втручання – анатомічну резекцію печінки в поєднанні з резекцією стовбура і біфуркації воротної вени. Обширні резекції печінки мали місце в 14 (45,2 %) випадках і розширені в 17 (54,8 %) випадках. Тотальну каудальну лобектомію виконували у всіх хворих. У 7 (22,6 %) випадках, при інвазії пухлини в нижню порожнисту вену виконували резекцію ураженої ділянки вени з подальшою кавапластикомією протезом Gore-Tex. У 7 (22,6 %) випадках, при інвазії або пухлинному тромбозі конфлюенсу жовчовивідних шляхів, виконували резекцію конфлюенсу та гепатикохоледоха, із наступною гепатикоєюностомією. При інвазії гепатоцелюлярної карциноми в сусідні органи або при наявності супутньої патології, в 2-х (6,4 %) випадках виконували симультанні оперативні втручання.

Всім хворим основної групи після резекції воротної вени, виконували її реконструкцію. Клиноподібне висічення стінки воротної вени із наступним поперечним швом (n 1, 3,2 %) і аутовенозною пластикомією сегментом оваріальної вени (n 1, 3,2 %) застосовували при локалізації пухлини в правій долі печінки та поширенні тромбу на всю довжину правої гілки воротної вени та частково в біфуркацію воротної вени. При локалізації пухлини в лівій долі печінки і поширенні тромбу на всю довжину лівої гілки воротної вени і частково в біфуркацію воротної вени, ці способи неприйнятні через короткий відрізок

правої гілки воротної вени. В той же час, резекція біфуркації воротної вени із анастомозом «кінець в кінець» (n 29, 93,6 %) – універсальний метод, який не залежить від локалізації пухлини і протяжності ураження порталного тракту.

Порівняння відсоткового співвідношення об'єму резекції печінкової паренхіми в досліджуваних групах хворих вказує на наявність статистично достовірної різниці між ними, p-value <0,05. У групі порівняння, розширені резекції печінки (5 і більше сегментів) виконували тільки в 15,8 % випадків, в той же час в основній групі вони склали більшість – 54,9 % випадків. Економні резекції печінки (1–2 сегмента) в групі порівняння виконували у третини хворих (33,1 %), в основній групі жодного разу. Частота симультанних оперативних втручань була вища в групі порівняння, однак різниця не досягла статистичної значимості. Однак, мали місце достовірні відмінності між досліджуваними групами, в частоті резекцій нижньої порожнистої вени і жовчовивідних шляхів, що вказує про більшу технічну складність оперативних втручань в основній групі.

Таким чином, порівняльний аналіз оперативних втручань, виконаних хворим досліджуваних груп, показав наявність достовірних відмінностей, як в об'ємі резекції печінкової паренхіми, так і в технічній складності. Зокрема, в основній групі мала місце значимо вища частота розширених резекцій печінки. Також достовірно частіше, в основній групі виконувалася резекція нижньої порожнистої вени і конфлюенсу жовчовивідних шляхів.

РЕЗУЛЬТАТИ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ У ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУПАХ ХВОРИХ

Порівняльна характеристика показників перебігу оперативного втручання. Середня тривалість оперативного втручання в основній групі склала 432,5 хв., що було значимо вище, ніж в групі порівняння – 322,2 хв., p=0,005. При порівнянні середньої тривалості операції в основній групі та групі порівняння, після виключення із аналізу економних резекцій печінки (1–2 сегменти), відмінність зберігається (432,5 і 360,1 хв. відповідно), однак стає статистично не значимою, p=0,137. Середня тривалість резекції воротної вени і портопластики в основній групі склала 29,4 (21–68) хв., медіана – 26 хв.

Середня тривалість теплової ішемії печінки (час використання прийому Прінгла) в основній групі і групі порівняння склала 53,8 і 47,5 хв. відповідно. Різниця між групами не було статистично значимою – p=0,075. Середні інтраопераційна крововтрата та об'єм інтраопераційної трансфузії еритроцитарної маси були вищі в основній групі, проте відмінності не були достовірними. У той же час, статистично значимим був більший об'єм трансфузії свіжозамороженої плазми в основній групі.

Таким чином, велика технічна складність оперативних втручань в основній групі знаходить відображення в їх середньої більшої тривалості (достовірна відмінність), більшої тривалості теплової ішемії, більшою крововтратою, а також необхідності в більшому об'єму проводити гемотрансфузії і трансфузії свіжозамороженої плазми (достовірна відмінність).

Аналіз динаміки лабораторних показників в післяопераційному періоді. Трансекція паренхіми печінки, теплова її ішемія внаслідок застосування прийому Прінгля передбачувано приводили до статистично значимого зростання концентрації трансаміназ у крові в обох групах в 1-у добу післяопераційного періоду, з подальшим зниженням до 5-м і поверненню її до передопераційного рівня до 14-ї доби. Парадоксально, але на всіх етапах післяопераційного періоду, середні значення рівня АЛТ вищі в групі порівняння. Ця різниця підтверджується при порівнянні вибірок показника АЛТ на 5-ту добу післяопераційного періоду, за допомогою тесту Манна-Уїтні ($p=0,016$). В той же час, статистично значимих відмінностей змін АСТ між досліджуваними групами виявлено не було.

Більш передбачуваною виявилась динаміка рівня загального білірубіну на різних етапах післяопераційного періоду. Загальний білірубін був статистично достовірно вищий на 1-у і 5-у доби, в порівнянні з передопераційним рівнем, в обох групах. Негативна динаміка між 1-ми та 5-ми добами також була статистично значимою в обох групах ($p=0,037$ – основна група, $p=0,000$ – група порівняння). На 14-у добу показник не відрізнявся від передопераційного. В основній групі рівень білірубіну був в середньому вищий на кожному з етапів. Статистично достовірно різниця відмічалася на 5-у і 14-у добу.

Білково-синтетична функція печінки симетрично порушувалася в обох групах. Рівень загального білка крові статистично значимо знижувався 1-у добу в порівнянні з передопераційної показниками і не вирівнювався з ними аж до 14-х діб. Відмінності розподілу показника між групами були недостовірні.

Протромбіновий час значимо підвищувався в 1-у добу післяопераційного періоду в обох групах, до 5-ї доби відбувалося зниження з наближенням до норми і до 14-ї доби розподіл показника не відрізнялося від передопераційного періоду. Відмінності розподілу показника між групами були недостовірні.

Таким чином, динаміка зміни досліджуваних показників була в цілому прогнозованою для різних етапах пострезекційного післяопераційного періоду. Зокрема, аналіз динаміки рівнів трансаміназ і загального білірубіну виявив їх статистично достовірне підвищення в перші п'ять діб після резекції печінки, що свідчить про виникнення цитолізу та холестазу. Також, зменшення маси функціонуючої паренхіми печінки призвело до порушення її білково-синтезуючої функції, що очікувано проявилось у зниженні рівня загального білка і подовження протромбінового часу. До 14-ї доби післяопераційного періоду досліджувані показники переважно вирівнювалися з передопераційним рівнем.

Зміни показників у досліджуваних групах відбувалися практично ідентично. Статистично достовірно відмінності спостерігалися тільки в динаміці змін білірубіну, що пов'язано з великою питомою вагою обширних і розширених резекцій печінки в основній групі. Резекція воротної вени фактором ризику холестазу не була.

Аналіз клінічних результатів післяопераційного періоду. Середня ліжко-доба у відділенні інтенсивної терапії була удвічі довша, ніж в групі

порівняння (1,4 доби і 3,0 доби відповідно). Порівняльний аналіз розподілу даного показника підтверджує наявність статистично достовірної різниці між групами ($p=0,001$).

У той же час, післяопераційний ліжко-доба в основній групі та у групі порівняння значимо не відрізнявся ні за середнім показником (21,2 і 20,0 днів відповідно), ні при аналізі розподілу ($p=0,441$). Незважаючи на те, що на відміну від основної групи, в групі порівняння була значна частина економних резекцій печінки (1–2 сегменти), вони у половині випадків виконувалися при гепатоцелюлярній карциномі на тлі цирозу печінки, тому це може являтися вагомим фактором впливу на післяопераційну ліжко-добу.

Частота післяопераційних ускладнень II, IIIb і IVb категорій за Dindo-Clavien в основній групі була значимо вищою, ніж в групі порівняння. В основній групі і групі порівняння післяопераційної печінкової недостатності категорій B та C мала місце у 12 (38,7 %) і 11 (8,3 %) хворих відповідно – різниця статистично достовірна. Відповідно, очікуваною була і велика частота в основній групі окремих проявів післяопераційної печінкової недостатності – печінкової енцефалопатії та тривалої асцитопродукції. При аналізі чинників ризику розвитку післяопераційної печінкової недостатності методом логістичної біноміальної регресії, такими із показників достовірності $p<0,05$, є об'єм резекції печінки ($p=0,001$), вірусний гепатит C ($p=0,012$) і резекція жовчовивідних шляхів ($p=0,027$). Наявність кореляції між об'ємом резекції печінки і ризиком післяопераційної печінкової недостатності підтверджується тестом Хі-квадрат Пірсона. Післяопераційний сепсис було діагностовано в основній групі та групі порівняння в 16,1 і 3,0 % випадків відповідно (різниця значима, $p=0,004$). Випадки розвитку сепсису в обох групах із високою вірогідністю ($p=0,000$) корелюють із виникненням післяопераційної печінкової недостатності. У той же час прогнозованої значимої позитивної кореляції сепсису із резекцією жовчовивідних шляхів не виявлено ($p=0,296$). Не зважаючи на виконання резекції воротної вени у всіх хворих основної групи, частота тромбозу воротної вени між досліджуваними групами значимо не відрізнялася. Аналогічно, хоча в основній групі реконструктивні втручання на жовчовивідних шляхах виконувалися значимо частіше, не виявлено достовірної відмінності між групами за частотою біліарних ускладнень (біломи, жовчні нориці).

Післяопераційна летальність в основній групі та у групі порівняння склала 6,5 % (n 2) і 2,3 % (n 3) відповідно (різниця статистично не значима, $p=0,221$). У загальній вибірці летальність склала 3,1 % (n 5). В 4-х випадках причиною смерті була поліорганна недостатність на тлі септичного шоку, в 1-му випадку – гостра серцева недостатність внаслідок інфаркту міокарда. Ускладненнями, які стали тригером розвитку сепсису у померлих хворих, були в 3-х випадках перфорація кишечника та в 1-му випадку – тромбоз воротної вени. При однофакторному аналізі, за допомогою розрахунку коефіцієнту кореляції Спрімана виявлено строгу кореляцію із післяопераційною летальністю сепсису і помірну, але статистично достовірну кореляцію з

летальністю гепатиту С, об'єму резекції паренхіми печінки та післяопераційної печінкової недостатності. У той же час не виявлено значимої кореляції летальності із такими факторами, як гепатит В, цироз печінки, резекція воротної вени, резекція жовчовивідних шляхів, інтраопераційна крововтрата, гемотрансфузія і тривалість оперативного втручання. При багатофакторному аналізі ризиків післяопераційної летальності методом логістичної біноміальної регресії, внаслідок малої вибірки померлих хворих, статистично значимих чинників виявлено не було.

Таким чином, у хворих основної групи мав місце статистично достовірно триваліший ліжко-доба у відділенні інтенсивної терапії, при однаковій тривалості післяопераційної ліжко-добы. Частота ускладнень II, IIIa і IVb категорій за Dindo-Clavien була значимо вища в основній групі. Із ускладнень, які є специфічними для резекційної хірургії печінки, в основній групі значимо частіше зустрічалася печінкова недостатність і її похідні – енцефалопатія і тривала асцитопродукція. Статистично достовірної відмінності рівня післяопераційної летальності між досліджуваними групами виявлено не було. Значимими факторами ризику післяопераційної летальності за даними однофакторного аналізу були – об'єм резекції паренхіми печінки, вірусний гепатит С, печінкова недостатність та сепсис.

Аналіз даних гістологічних досліджень. Всі пацієнти основної групи, у зв'язку з наявністю пухлинного тромбозу гілок вороної вени 1-го порядку за критерієм T стадіювалися як T4. У той же час, хворі, які знаходилися у групі порівняння пухлин категорії T4 (інвазія нижньої порожнистої вени, печінкових вен, сусідніх органів) було тільки 15,4% (n 19). Гепатоцелюлярна карцинома у інших пацієнтів групи порівняння класифікувалась за категоріями T1a, T2 і T3. При аналізі розподілу пухлин із різним критерієм T між групами за допомогою U-тесту Манна-Уїтні і тесту Хі-квадрат Пірсона, виявлено статистично достовірне розходження із показником $p < 0,001$.

Частота метастазів гепатоцелюлярної карциноми в регіонарні лімфовузли в основній групі склала 22,6 % (n=7), що було в два рази вище, ніж в групі порівняння – 11,3 % (n 15). Однак порівняння досліджуваних груп за цим показником за допомогою тесту Хі-квадрат Пірсона виявило тенденцію, але не достовірне розходження ($p=0,096$). Беручи до уваги стрімку онкологічну еволюцію пухлини у хворих основної групи, можна припускати, що метастази в лімфовузли повинні зустрічатися у них частіше і можливо статистично це вдасться підтвердити при більш об'ємній вибірці.

Співвідношення пухлин в IVA стадії (метастази в локальні лімфовузли) між групами відповідало такому для критерію N (22,6 % – основна, 12,2 % – порівняння, $p=0,096$). Інші пухлини в основній групі стадіювалися як IIIb (77,4 %). У групі порівняння більшість (57,7 %) склали пухлини II стадії. Відмінності між групами за стадіями TNM, окрім IVA стадії, статистично достовірні.

Характеристика морфологічної будови пухлинних тромбів воротної вени. Гістологічна будова власне пухлинного тромбу завжди була змішаною і

включає фібрин, форменні елементи крові, некротичні пухлинні маси і що найбільш важливо життєздатні організовані тканини гепатоцелюлярної карциноми. Стінка вороної вени при контакті з пухлинним тромбом склерозується, стоншується, однак може на окремих ділянках зберігати свою архітектуру і шари – м'язевий, еластичний і навіть інтиму. У той же час, у всіх випадках пухлинного тромбозу вороної вени (n=31), в тому числі і пристінкового, в стінках основних гілок вороної вени або її біфуркації, спостерігали ділянки заміщення пухлиною ендотеліальної вистилки судини та інвазію клітин пухлини в м'язовий шар. Також, крім безпосередньої інвазії клітин гепатоцелюлярної карциноми з тромбу, в ряді випадків виявляли формування в стінці судини або оточуючій її тканині окремих пухлинних кластерів.

Залежно від об'єму пухлинного тромбу зовнішній вигляд вороної вени в окремих випадках може суттєво відрізнятись. Якщо вена наповнена тромбом повністю, то її діаметр значно перевищує нормальний, на дотик вона стає ригідною. Однак, якщо тромб виконує просвіт судини частково, макроскопічно вена може виглядати нормальною. В той же час, при гістологічному дослідженні, в 18 випадках (58,1 %) ми спостерігали поширення, невидимого неозброєним оком, вузького шару клітин гепатоцелюлярної карциноми, іноді зі заміщенням інтими судини, на відстань до 1,5 мм макроскопічно видимого краю пухлинного тромбу. Відзначені особливості у вигляді заміщення інтими клітинами гепатоцелюлярної карциноми з пухлинного тромбу, інвазією м'язового шару воротної вени і формування мікрокластерів пухлини в її товщі свідчить про неможливість отримання чистого хірургічного краю за допомогою тромбектомії пухлинного тромбу. Уражена стінка вени, яка залишається є потенційним джерелом раннього рецидиву пухлини в ділянці воріт печінки і тому необхідний радикалізм операції, який може бути забезпечений тільки шляхом резекції ураженої ділянки вени.

Характеристика гістологічного дослідження хвостатої долі печінки при пухлинному тромбозі воротної вени. У 11 (35,5 %) випадках ми виявили поширення пухлинного тромбу в просвіт гілок хвостатої долі на відстань більше 5 мм, іноді з заміщенням інтими судини клітинами пухлини. Також, в просвіті термінальних портальних гілок в товщі паренхіми хвостатої долі печінки в 10 (32,3 %) випадках були виявлені кластери життєздатних клітин гепатоцелюлярної карциноми, які були потенційними джерелами раннього рецидиву в післяопераційному періоді. Необхідно зазначити, що частота мікрометастазування може бути і вищою, оскільки частина пухлинних кластерів скоріш за все втрачається при підготовці гістологічних препаратів.

Таким чином, онкологічна стадійна характеристика гепатоцелюлярної карциноми в основній групі статистично достовірно була гірше, ніж в групі порівняння. Також, в основній групі мало місце значимо більшу кількість пухлин з низьким ступенем диференціювання. При морфологічному дослідженні пухлинного тромбу, у всіх випадках виявлено інвазію гепатоцелюлярної карциноми в стінку судини, що свідчить про онкологічну

неадекватність тромбектомії і необхідності резекції ураженої ділянки воротної вени. Також в значній частині випадків у хворих основної групи виявлена інвазія пухлинного тромбу в каудальні гілки воротної вени і формування в них дистантних мікрометастазів, що вказує на необхідність виконання тотальної каудальної лобектомії.

Аналіз віддаленої виживаності в досліджуваних групах хворих. В основній групі 1, 3 і 5-річна виживаність склали 85,9, 29,9 і 14,9 % відповідно, медіана склали 18 місяців. У групі порівняння 1, 3 і 5-річна віддалена виживаність склали 91,7, 61,2 і 31,3 % відповідно, медіана – 42 місяці. Різниця розподілу виживання між досліджуваними групами статистично достовірні. У загальній вибірці 1, 3 і 5-річна виживаність склали 90,6, 55,3 і 28,4 % відповідно, медіана склали 38 місяців (табл. 1).

У групі неоперабельних пацієнтів (n=25) 1-річна виживаність склали 40,0 %, 3-х і 5-річної виживаності не було, медіана склали 4 місяці. Віддалена виживаність в основній групі статистично значимо перевищувала таку в групі неоперабельних хворих (табл. 2).

Таблиця 1

Віддалена виживаність в досліджуваних групах хворих

| | Основна група* | Група порівняння* | Загальна вибірка |
|--------------|----------------|-------------------|------------------|
| | Показник | Показник | Показник |
| 1 рік | 85,9 % | 91,7 % | 90,6 % |
| 3 роки | 29,9 % | 61,2 % | 55,3 % |
| 5 років | 14,9 % | 31,3 % | 28,4 % |
| Медіана, міс | 18 | 42 | 38 |

Примітка: * – розподіл значимо відрізняється між групами, $p < 0,001$, Long-rank тест Мантела-Кокса.

Таблиця 2

Віддалена виживаність хворих основної групи і неоперабельних хворих

| | Основна група* | Група порівняння* |
|--------------|----------------|-------------------|
| | Показник | Показник |
| 1 рік | 85,9% | 40,0% |
| 3 роки | 29,9% | – |
| 5 років | 14,9% | – |
| Медіана, міс | 18 | 4 |

Примітка: * – розподіл значимо відрізняється між групами, $p < 0,001$, Long-rank тест Мантела-Кокса.

В основній групі 1, 3 і 5-річна безрецидивна виживаність склали 61,1, 26,9 і 10,9 % відповідно, медіана – 14 місяців. У групі порівняння 1, 3 і 5-річна безрецидивна виживаність склали 79,3, 36,0 і 20,8 % відповідно, медіана склали 28 місяців. Різниця розподілу виживання між досліджуваними групами статистично достовірні. У загальній вибірці 1, 3 і 5-річна безрецидивна

виживаність склала 79,2, 34,0 і 19,2 % відповідно, медіана склала 26 місяців (табл. 3).

За даними регресійного аналізу, предикторами, що мали негативну кореляцію із віддаленою виживаністю та показником достовірності $p < 0,05$, були вік, стадія пухлини, наявність тромбозу воротної вени і метастазів в регіонарні лімфатичні вузли.

Також за допомогою методу Каплана-Мейєра і Long-rank тесту Мантела-Кокса, виявлено статистично достовірну негативну кореляцію тривалості життя зі стадією пухлини по TNM, наявністю метастазів в лімфатичних вузлах і ступенем диференціювання гепатоцелюлярної карциноми.

Таблиця 3

Віддалена безрецидивна виживаність в досліджуваних групах хворих

| | Основна група* | Група порівняння* | Загальна вибірка |
|--------------|----------------|-------------------|------------------|
| | Показник | Показник | Показник |
| 1 рік | 61,1 % | 79,3 % | 79,2 % |
| 3 роки | 26,9 % | 36,0 % | 34,0 % |
| 5 років | 10,9 % | 20,8 % | 19,2 % |
| Медіана, міс | 14 | 28 | 26 |

Примітка: * – розподіл значимо відрізняється між групами, $p = 0,017$, Long-rank тест Мантела-Кокса.

Розподіл віддаленої післяопераційної виживаності залежно від нодального статусу гепатоцелюлярної карциноми між двома вибірками досить наочний і підтверджуються за допомогою Long-rank тесту Мантела-Кокса ($p < 0,001$) (табл. 4).

Таблиця 4

Порівняльна віддалена виживаність хворих в залежності від наявності метастазів в лімфатичних вузлах

| | N0* | N1* |
|--------------|----------|----------|
| | Показник | Показник |
| 1 рік | 92,0 % | 81,0 % |
| 3 роки | 63,2 % | 9,5 % |
| 5 років | 33,5 % | – |
| Медіана, міс | 43 | 22 |

Примітка: * – розподіл значимо відрізняється між групами, $p < 0,001$, Long-rank тест Мантела-Кокса.

Так, показник 3-річної виживаності, при наявності метастазів гепатоцелюлярної карциноми в регіонарні лімфатичні вузли і без склали 9,5 і 63,2 % відповідно, 5-річної виживаності 0 і 33,5 % відповідно. Медіана віддаленої виживаності у хворих з метастазами гепатоцелюлярної карциноми в лімфатичні вузли була в двічі нижче, ніж без них.

Віддалена виживаність хворих в залежності від стадії гепатоцелюлярної карциноми за TNM зі зростанням стадії пухлини – передбачувано зменшується (табл. 6). Статистично достовірні відмінності виживання між вибірками з гепатоцелюлярної карциноми стадії II, IIIb і IVa. Недостатня потужність вибірки хворих з гепатоцелюлярної карциноми стадії Ia і IIIa не дозволила оцінити значимість відмінностей розподілу виживаності з вибірками хворих з гепатоцелюлярною карциномою інших стадій.

Відмінності розподілу виживаності між вибірками хворих з високо- і помірнодиференційованою гепатоцелюлярної карциноми статистично незначимі ($p=0,463$). У той же час, віддалена виживаність хворих в кожній з цих вибірок статистично достовірно вища в порівнянні з виживаністю хворих з низькодиференційованою гепатоцелюлярної карциноми ($p<0,001$).

Таблиця 6

Порівняльна віддалена виживаність хворих в залежності від стадії гепатоцелюлярної карциноми за TNM

| | 1 рік | 3 роки | 5 років | Медіана, міс |
|------|---------|---------|---------|--------------|
| IA | 100 % | 100 % | 25 % | 48 |
| II | 92,8 %* | 69,5 %* | 38,4 %* | 48* |
| IIIa | 80,0 % | 65,5 % | 30,7 % | 42 |
| IIIb | 77,4 %* | 45,1 %* | 25,8 %* | 33* |
| IVa | 81,0 %* | 9,5 %* | 0 %* | 22* |

Примітка: * – розподіл значимо відрізняється між групами, $p<0,001$, Long-rank тест Мантела-Кокса.

Таким чином віддалена загальна і безрецидивна виживаність були статистично достовірно вищі в групі порівняння, ніж в основній групі. Однак, віддалена виживаність хворих основної групи була значимо вищою, ніж в групі неоперабельних хворих що свідчить про онкологічну ефективність запропонованих оперативних втручань. За даними багатофакторного аналізу, предикторами скорочення виживання були вік, стадія пухлини, наявність тромбозу воротної вени і метастазів в регіонарні лімфатичні вузли. Однофакторний аналіз виявив негативну кореляцію віддаленої виживаності з характеристиками пухлини – стадією, нодальним статусом і ступенем диференціювання.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове вирішення актуального науково-практичного завдання з покращення результатів хірургічного лікування хворих на гепатоцелюлярну карциному ускладнену пухлинним тромбозом воротної вени, яке полягає в створенні, обґрунтуванні та впровадженні нових способів резекції та реконструкції воротної вени.

1. Резекція біфуркації і стовбуру воротної вени та пластика дефекту анастомозом кінець-в-кінець є найбільш радикальним і порівняно безпечним

методом відновлення прохідності портального тракту з частотою тромбозу воротної вени в післяопераційному періоді 3,2 %.

2. Оперативні втручання при гепатоцелюлярній карциномі з пухлинним тромбозом воротної вени вимагають резекції великого об'єму паренхіми печінки в двічі частіше, в порівнянні з оперативними втручаннями, без ураження воротної вени, та супроводжуються втричі частішими симультанними резекціями нижньої порожнистої вени і біліарних реконструкцій.

3. Оперативні втручання при гепатоцелюлярній карциномі з пухлинним інвазією воротної вени супроводжуються значимо вищими периопераційними ризиками, порівняно з стандартними, що впливає з вищої частоти ускладнень за Dindo-Clavien III та IVa категорій в основній групі порівняно з групою порівняння (41,9 і 25,8 %, та 14,3 і 9,0 % відповідно), однак, завдяки застосуванню запропонованих способів відновлення портального тракту, за показником післяопераційної летальності, значимих відмінностей не було виявлено.

4. Після виконання радикального оперативного втручання при гепатоцелюлярній карциномі з пухлинним тромбозом воротної вени 1, 3 і 5-річна виживаність склали 85,9, 29,9 і 14,9 % відповідно, медіана склала 18 місяців, в той же час при консервативній терапії 1-річна виживаність склала 40,0 %, 3-х і 5-річної виживаності не було, медіана склала 4 місяці.

5. Пухлинний тромб воротної вени характеризується інвазією в стінку судини у всіх випадках і розповсюдженням гепатоцелюлярної карциноми, за межі видимої частини тромбу в 58,1 % випадків, що вказує на необхідність резекції ураженої ділянки вени. Інвазія гілок воротної вени каудальної долі печінки виявлялась та кластери пухлини в її паренхімі виявлялись в третині випадків, що свідчить про необхідність виконання тотальної каудальної лобектомії.

6. Комбіноване оперативне втручання, що включає обширну чи розширену резекцію печінки з обов'язковою тотальною каудальною лобектомією та резекцію і реконструкцію біфуркації та стовбуру воротної вени являється методом вибору хірургічного лікування хворих на гепатоцелюлярну карциному, ускладнену пухлинним тромбозом воротної вени.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Запропоновані способи резекції та реконструкції воротної вени дозволяють безпечно та ефективно виконати радикальне оперативне втручання при гепатоцелюлярній карциномі з пухлинним тромбозом воротної вени.

2. Гістологічна характеристика пухлинного тромбу вказують на пріоритет резекції ураженої пухлинним тромбом ділянки воротної вени над тромбектомією.

3. Враховуючи значну частоту ураження каудальних гілок воротної вени при пухлинному тромбозі, тотальна каудальна лобектомія повинна бути обов'язковим компонентом оперативного втручання.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. Котенко О. Г., **Гриненко О. В.**, Попов А. О., Коршак А. А., Гусев А. В., Федоров Д. А., Григорян М. С. Сучасний підхід до хірургічного лікування гепатоцелюлярної карциноми з пухлинною інвазією воротної вени. Клінічна онкологія. 2011. № 1(1). С. 20–25. *(Здобувачем проведено збір та систематизацію літературних даних, узагальнено підходи до лікування гепатоцелюлярної карциноми, підготовлено статтю до друку).*

2. Котенко О. Г., **Гриненко О. В.**, Попов А. О., Коршак А. А., Гусев А. В., Федоров Д. А., Григорян М. С., Петрище І. Й. Хірургічні аспекти лікування гепатоцелюлярної карциноми з пухлинною інвазією воротної вени. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 2012. № 2(44). С. 58–62. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, описано та проведено статистичну обробку отриманих даних, підготовлено статтю до друку).*

Статті у наукових фахових виданнях України,

включених до міжнародних наукометричних баз даних:

3. Котенко О. Г., Федоров Д. А., Гусев А. В., **Гриненко О. В.**, Попов О. О., Коршак О. О. Резекція печінки і воротної вени при хірургічному лікуванні гепатоцелюлярної карциноми. Клінічна хірургія. 2007. №1. С. 5–11. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проаналізовано клініко-демографічний профіль досліджуваних пацієнтів, проведено статистичну обробку отриманих даних, написано статтю).*

4. Котенко О. Г., **Гриненко О. В.**, Попов А. О., Коршак А. А., Гусев А. В., Федоров Д. А. Реконструкція воротної вени при оперативних втручаннях з приводу гепатоцелюлярної карциноми. Клінічна хірургія. 2011. №9. С. 5–13. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, узагальнено підходи до лікування гепатоцелюлярної карциноми, підготовлено статтю до друку)*

5. Котенко О. Г., **Гриненко О. В.**, Попов А. О., Коршак А. А., Гусев А. В., Федоров Д. А., Григорян М. С. Інноваційні технології в хірургічному лікуванні гепатоцелюлярної карциноми з пухлинним тромбозом воротної вени. Український журнал хірургії. 2013. № 2(21). С. 119–128. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проаналізовано дані післяопераційних ускладнень, проведено статистичну обробку отриманих даних, написано статтю).*

6. Котенко О. Г., Кондратюк В. А., **Гриненко О. В.**, Попов А. О., Коршак А. А., Гусев А. В., Федоров Д. А., Григорян М. С. Особливості ендovasкулярної підготовки пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою до радикального хірургічного лікування. Хірургія України. 2015. № 1. С. 22–26.

(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, узагальнено підходи до лікування гепатоцелюлярної карциноми, підготовлено статтю до друку).

Статті у інших наукових виданнях України:

7. Котенко О. Г., **Гриненко О. В.**, Попов А. О., Коршак А. А., Гусев А. В., Федоров Д. А., Григорян М. С., Петрище І. Й. Хірургічне лікування гепатоцелюлярної карциноми з інвазією воротної вени. *Аннали хірургічної гепатології*. 2010. № 3(15). С. 58–65. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проаналізовано дані гістологічної діагностики, проведено статистичну обробку отриманих даних, написано статтю).*

8. Котенко О. Г., **Гриненко О. В.**, Попов А. О., Коршак А. А., Гусев А. В., Федоров Д. А., Григорян М. С. Результати хірургічного лікування первинного раку печінки з інвазією в магістральні венозні судини. *Клінічна і експериментальна хірургія*. 2013. № 1. С. 30–39. *(Здобувачем проаналізовано результати реконструктивних оперативних втручань при пухлинному тромбозі воротної вени, написано статтю).*

9. Котенко О. Г., **Гриненко О. В.**, Попов А. О., Коршак А. А., Гусев А. В., Федоров Д. А., Григорян М. С., Мініч А. А., Калита М. Я., Дячук І. С., Остапишен О. М. Інноваційні технології в хірургічному лікуванні гепатоцелюлярної карциноми діаметром більше 10 см з інвазією в вісцеральні судини. *Харківська хірургічна школа*. 2015. № 6(75). С. 80–84. *(Здобувачем проаналізовано результати реконструктивних оперативних втручань при пухлинному тромбозі воротної вени, написано статтю).*

10. Котенко О. Г., Кондратюк В. А., **Гриненко О. В.**, Попов А. О., Коршак А. А., Гусев А. В., Федоров Д. А., Григорян М. С. Рентгенендоваскулярна емболізація гілок воротної вени при підготовці хворих до обширної резекції печінки. *Клінічна хірургія*. 2015. №4. С. 5–8. *(Здобувачем проведено статистичну обробку отриманих даних пацієнтів з пухлинним тромбозом воротної вени, підготовлено статтю до друку).*

11. Стасенко А. А., Котенко О. Г., **Гриненко О. В.**, Коршак О. О., Остапишен О. М. Імунологічні фактори вродженого імунітету у хворих на гепатоцелюлярну карциному великих розмірів. *Клінічна хірургія*. 2015. №4. С. 19–22. *(Здобувачем проведено дослідження та статистичну обробку даних віддаленої виживаємості пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою)*

Тези наукових доповідей:

12. Котенко О. Г., Гриненко О. В., Попов О. О., Коршак О. О., Гусев А. В., Федоров Д. А. Реконструкція вісцеральних судин в резекційній хірургії печінки. Актуальні питання хірургічної гепатології: XVI Міжнародний конгрес хірургів-гепатологів країн СНД, м. Єкатеринбург, 16–18 вересня 2009 року: тези доповіді. Єкатеринбург, 2009. Р. 18. *(Здобувачем проведено статистичну обробку отриманих даних пацієнтів з пухлинним тромбозом воротної вени, написано тези).*

13. Kotenko O. G., **Grinenko O. V.**, Gusev A. V., Grigoryan M. S., Fedorov D. O., Korshak O. O., Popov O. O., Ostapishen O. M. Surgical treatment of the hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. 11th International Congress of the European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association, Manchester, UK, April 21–24, 2015: abstracts book. Manchester, UK, 2015. P. e690. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проаналізовано дані гістологічної діагностики, проведено статистичну обробку отриманих даних, написано тези).*

14. Котенко О. Г., Гриненко О. В., Попов О. О., Коршак О. О., Гусев А. В., Федоров Д. А., Остапишен О. М. Сучасні можливості хірургічного лікування гепатоцелюлярної карциноми з інвазією в вісцеральні судини. ХХІІІ З'їзд хірургів України, м. Київ, 21–23 жовтня 2015 року: тези доповіді. Київ, 2015. Р. 125. *(Здобувачем проаналізовано результати реконструктивних оперативних втручань при пухлинному тромбозі воротної вени, написано тези).*

Патент на корисну модель:

15. Котенко О. Г., **Гриненко О. В.**, Попов А. О., Коршак А. А., Гусев А. В., Федоров Д. А., Григорян М. С. Патент на корисну модель №96775 Україна, А61В 17/00. Спосіб хірургічного лікування гепатоцелюлярної карциноми ускладненої пухлинною інвазією біфуркації воротної вени; власник ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України; № u201410708; заявлено 01.010.2014; опубліковано 10.02.2015; Бюл. №3. *(Здобувачем запропоновано спосіб формування анастомозу воротної та оформлено патент).*

АНОТАЦІЯ

Гриненко О. В. Хірургічне лікування гепатоцелюлярної карциноми з пухлинним тромбозом воротної вени. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.03 «Хірургія». – Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена покращенню результатів хірургічного лікування хворих на гепатоцелюлярну карциному, ускладнену пухлинним тромбозом воротної вени шляхом створення, обґрунтування та впровадження нових способів резекції та реконструкції воротної вени.

З метою покращення результатів хірургічного лікування гепатоцелюлярної карциноми з пухлинним тромбозом воротної вени, запропоновано три способи резекції і реконструкцію воротної вени – клиноподібне висічення стінки воротної вени з поперечним швом, висічення стінки воротної вени з аутовенозною пластиком сегментом оваріальної вени та резекція біфуркації воротної вени з портопластикою анастомозом кінець в кінець.

Дослідження базується на аналізі результатів лікування 154 на хворих гепатоцелюлярну карциному, яким за період із 2002 по 2016 роки виконано 164 радикальних оперативних втручання і 25 хворих, яким була виконана експлоративна лапаротомія.

Встановлено, що радикальне оперативне втручання, яке включає обширну чи розширену резекцію печінки з обов'язковою тотальною каудальною лобектомією та резекцію і реконструкцію біфуркації та стовбуру воротної вени є ефективним та безпечним методом лікування хворих на гепатоцелюлярну карциному, ускладнену пухлинним тромбозом воротної вени.

Ключові слова: гепатоцелюлярна карцинома, воротна вена, пухлинний тромбоз, резекція печінки, портопластика.

АННОТАЦІЯ

Гриненко О. В. Хирургическое лечение гепатоцеллюлярной карциномы с опухолевым тромбозом воротной вены. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 «Хирургия». – Государственное учреждение «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, Киев, 2021.

Диссертационная работа посвящена улучшению результатов лечения больных гепатоцеллюлярной карциномой, осложненной опухолевым тромбозом воротной вены, путем разработки, обоснования и внедрения новых способов резекции и реконструкции воротной вены.

Исследование базируется анализе результатов лечения 189 больных гепатоцеллюлярной карциномой, за период с 2002 по 2016 годы. Основную группу составили 31 пациент с опухолевой инвазией воротной вены II–III стадии по Yerdel-Shi, группу сравнения 123 больных с опухолевой инвазией воротной вены I стадии по Yerdel-Shi и группу нерезектабельных больных 25 пациентов с опухолевой инвазией воротной вены IV стадии по Yerdel-Shi. Пациентам основной группы выполняли анатомические резекции печени с тотальной каудальной лобэктомией и резекцией пораженного опухолевым тромбом участка воротной вены. Для восстановления проходимости портального тракта использовали три варианта портопластики: резекция бифуркации воротной вены с анастомозом «конец в конец», клинообразное иссечение стенки воротной вены с последующим поперечным швом, иссечение стенки воротной вены с аутовенозной пластикой сегментом овариальной вены.

При анализе характера оперативных вмешательств в исследуемых группах, установлено наличие достоверных различий, как в объеме резекции печеночной паренхимы, так и в технической сложности. В частности, в основной группе имела место значимо большая частота расширенных резекций печени. Также достоверно более часто, в основной группе выполнялись резекция нижней полой вены и конfluence желчевыводящих путей.

Значительная техническая сложность оперативных вмешательств в основной группе находит отражение в большей частоте осложнений,

специфических для резекционной хирургии печени – печеночной недостаточности и ее производных – энцефалопатии и длительная асцитопродукции. В то же время, статистически достоверного различия уровня послеоперационной летальности между исследуемыми группами обнаружено не было.

При морфологическом исследовании опухолевого тромба, во всех случаях выявлено инвазию опухоли в стенку сосуда, что свидетельствует о онкологической неадекватности тромбэктомии и необходимости резекции пораженного участка воротной вены. Также, в значительной части случаев, обнаружена протяженная инвазия опухолевого тромба в каудальные ветви воротной вены и формирование в них дистантных микрометастазов, что указывает на необходимость выполнения тотальной каудальной лобэктомии.

Отдаленная общая и безрецидивная выживаемость были статистически достоверно выше в группе сравнения чем в основной группе. В то же время, отдаленная выживаемость больных основной группы была значимо выше, чем в группе неоперабельных больных.

Таким образом, радикальное оперативное вмешательство, которое включает обширную или расширенную резекцию печени с обязательной тотальной каудальной лобэктомией и резекцию бифуркации и ствола воротной вены с последующей портопластикой, является эффективным и безопасным методом лечения больных гепатоцеллюлярной карциномой, осложненной опухолевым тромбозом воротной вены.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, воротная вена, опухолевый тромбоз, резекция печени, портопластика.

ANNOTATION

Hrynenko O. V. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with tumor portal vein thrombosis. – The Manuscript.

Dissertation for a candidate degree in medical sciences in specialty 14.01.03 «Surgery». – State Institution «O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to the improvement of the results of surgical treatment of patients with hepatocellular carcinoma complicated by tumor thrombosis of the portal vein by creating, substantiating and implementing new methods of resection and reconstruction of the portal vein.

In order to improve the results of surgical treatment of hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the portal vein, three methods of resection and reconstruction of the portal vein have been proposed – wedge-shaped excision of the portal vein wall with transverse suture, excision of the portal vein wall with autovenous plague and resection of bifurcation of portal vein and portoportal anastomosis by end to end fashion.

The study is based on the analysis of the results of treatment of 154 patients with hepatocellular carcinoma, who for the period from 2002 to 2016 underwent 164 radical surgeries and 25 patients who underwent exploratory laparotomy.

It has been established that radical surgery, which includes major or extended liver resection with mandatory total caudal lobectomy and resection and reconstruction of the bifurcation and trunk of the portal vein, is an effective and safe method of treating patients with hepatocellular carcinoma, complicated by tumor thrombosis of portal vein.

Key words: hepatocellular carcinoma, portal vein, tumor thrombosis, liver resection, portoplasty.