

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГРИНЕНКО ОЛЕКСАНДР ВАЛЕНТИНОВИЧ

УДК: 616.36-006.6-089+616-005.6

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.03 «Хірургія»
(медичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата наук

Дисертація містить результати власних досліджень.
Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на
відповідне джерело О. В. Гриненко

Науковий керівник:
Усенко Олександр Юрійович,
доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Гриненко О. В. Хірургічне лікування гепатоцелюлярної карциноми з пухлинним тромбозом воротної вени. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 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.

Проведений аналіз літератури продемонстрував, що на сьогодні відсутня універсальна тактика хірургічного лікування гепатоцелюлярної карциноми з пухлинним тромбозом воротної вени. Запропоновані способи корекції портального тракту при його пухлинному ураженні, а саме тромбектомія, потенційно не являються онкологічно радикальними і можуть призводити до локальних рецидивів захворювання. Відсутнє гістологічне обґрунтування вибору того чи іншого способу відновлення прохідності портального тракту і вибору об'єму резекції паренхіми печінки. Не оцінені в сучасній літературі периоперативні ризики складних комбінованих оперативних втручань і їх ефективність в віддаленому післяопераційному періоді.

Для вирішення поставлених завдань нами проаналізовані результати лікування 154 хворих ГЦК, 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, за критерій нами взята ступінь пухлинного тромбозу ВВ за класифікацією Yerdel-Shi.

Відповідно, основну групу склали 31 хворий із ГЦК та пухлинним тромбозом стовбуру, конфлюенсу або дольових гілок ВВ, що відповідає II–III ст. за Yerdel-Shi. Групу порівняння склали 123 хворих із ГЦК та з мікрovasкулярною інвазією або тромбозом сегментарних і субсегментарних гілок ВВ, що відповідає I₀–I ст. за Yerdel-Shi, яким виконані 133 радикальних оперативних втручання. Враховуючи те, що пухлинний тромбоз ВВ II–III ст. при ГЦК вважається протипоказом до оперативного лікування, ми проаналізували віддалену виживаність 25 хворих із ГЦК, яким була виконана експлоративна лапаротомія (група нерезектабельних хворих). Досліджувані групи були співставними за більшістю проаналізованих передопераційних клінічних характеристик і показників лабораторних даних, що дозволило коректно оцінити відмінності в перебігу раннього післяопераційного періоду та віддалений прогноз у досліджуваних групах хворих.

Пацієнтам групи порівняння виконували анатомічні резекції печінки, об'єм яких визначали в залежності від поширеності пухлини та структури печінкової паренхіми за алгоритмом М. Масиучі на основі ICG R 15 % – тесту.

Пацієнтам основної групи виконували анатомічні резекції печінки з обов'язковою тотальною каудальною лобектомією і резекцією ураженого пухлинним тромбом ділянки ВВ. При поширенні пухлинного тромбу в інтрапаренхіматозну частину контрлатеральної гілки ВВ, комбінували резекцію ВВ і тромбектомію частини тромбу з її інтрапаренхіматозних гілок. Для відновлення прохідності портального тракту запропоновано три варіанти портопластики: резекцію біфуркації ВВ із анастомозом «кінець в кінець», клиноподібне висічення стінки ВВ із наступним поперечним швом, висічення стінки ВВ із аутовенозною пластикомою сегментом оваріальної вени. 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 велика частота розширених резекцій

печінки. Також достовірно частіше, в основній групі виконувалася резекція нижньої порожнистої вени і конфлюенсу жовчовивідних шляхів.

Більш значна технічна складність оперативних втручань в основній групі призводила в їх більшої середньої тривалості, більшої тривалості теплової ішемії, більшої крововтрати, і відповідно до необхідності більшого об'єму гемотрансфузії. Кореляційний аналіз дозволив встановити, що з накопиченням досвіду, тривалість оперативних втручань та інтраопераційна крововтрата значимо зменшились в обох досліджуваних групах.

У хворих основної групи мав місце достовірно триваліша ліжко-доба у ВРІТ, при однаковій тривалості післяопераційної ліжко-доботи. 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. Із ускладнень, неспецифічних для резекційної хірургії печінки в основній групі значимо частіше спостерігалися ексудативний плеврит і сепсис. Статистично достовірної відмінності рівня післяопераційної летальності між досліджуваними групами виявлено не було.

При морфологічному дослідженні пухлинного тромбу, у всіх випадках виявлено інвазію ГЦК в стінку судини, що свідчить про онкологічну неадекватність тромбектомії і необхідності резекції ураженої ділянки ВВ.

Також в значній частині випадків у хворих основної групи виявлена протяжна інвазія пухлинного тромбу в каудальні гілки ВВ і формування в них дистантних мікрометастазів, що вказує на необхідність виконання тотальної каудальної лобектомії.

Віддалена загальна і безрецидивна виживаність були статистично достовірно вищі в групі порівняння, ніж в основній групі. Віддалена виживаність хворих основної групи була значимо вищою, ніж в групі неоперабельних хворих.

За даними багатофакторного аналізу, предикторами скорочення виживання були вік, стадія пухлини, наявність тромбозу ВВ і метастазів в регіонарні лімфатичні вузли. Однофакторний аналіз виявив негативну кореляцію віддаленої виживаності з характеристиками пухлини – стадією, нодальним статусом і ступенем диференціювання.

Таким чином, 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.

Hrynenko O. V. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with tumor portal vein thrombosis. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for a PhD 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.

The analysis of the literature showed that there are no universal tactics for surgical treatment of hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the portal vein for today. The proposed methods of correction of the portal tract in its tumor lesion, namely thrombectomy, are potentially not oncologically radical and can lead to local recurrence of the disease. There is no histological justification for the choice of one or another way to restore patency of the portal tract and the choice of

the volume of resection of the liver parenchyma. The perioperative risks of complex combined surgical interventions and their effectiveness in the remote postoperative period have not been evaluated in the modern literature.

To solve these problems we analyzed the results of treatment of 154 patients with fcc, whom for the period from 2002 to 2016 in the State Institution «National Institute of Surgery and Transplantology O. O. Shalimov National Academy of Medical Sciences of Ukraine» 164 radical surgical interventions were performed.

To correctly determine the studied groups of patients, we used the degree of tumor thrombosis of explosives according to the Yerdel-Shi classification. Accordingly the main group consisted of 31 patients with fcc and tumor thrombosis of the trunk, confluence or lobular branches of explosives, which corresponds to II–III centuries for Yerdel-Shi. The comparison group consisted of 123 patients with fcc and microvascular invasion or thrombosis of segmental and subsegmental branches of explosives, which corresponds to I₀–I centuries by Yerdel-Shi, who performed 133 radical surgeries. Given that tumor thrombosis BB II–III centuries when fcc is considered a contraindication to surgical treatment, we analyzed the long-term survival of 25 patients with fcc who underwent exploratory laparotomy (a group of unresectable patients). The study groups were comparable in most of the analyzed preoperative clinical characteristics and laboratory data which allowed to correctly assess the differences in the early postoperative period and long-term prognosis in the study groups of patients.

Patients in the control group underwent anatomical resections of the liver, the dimension of that was determined depending on the prevalence of the tumor and the structure of the liver parenchyma according to the algorithm of M. Macuuchi based on ICG R 15 % – test.

Patients in the main group underwent anatomical liver resections with mandatory total caudal lobectomy and resection of the tumor site affected by the tumor thrombus. When the tumor thrombus spread to the intraparenchymal part of the contralateral branch of the explosive, the resection of the explosive and thrombectomy of the thrombus from its intraparenchymal branches were

combined. To restore the patency of the portal tract, three variants of portoplasty have been proposed: resection of the bifurcation of the explosive with an end-to-end anastomosis, wedge-shaped excision of the explosive wall followed by a transverse suture, excision of the explosive wall with autovenous plastic segment of the ovarian vein.

A comparative analysis of surgical interventions performed by patients in the study groups showed significant differences in both the volume of resection of the liver parenchyma and the technical complexity. In particular, in the main group there was a significantly high frequency of enlarged liver resections. Also significantly the resection of the inferior vena cava and confluence of the biliary tract was performed more often in the main group.

The greater technical complexity of surgical interventions in the main group resulted in their longer average duration, longer duration of thermal ischemia, greater blood loss and accordingly the need for a larger volume of blood transfusions. Correlation analysis revealed that with the accumulation of experience the duration of surgical interventions and intraoperative blood loss decreased significantly in both study groups.

In patients of the main group there was a significantly longer bed-day in the ICU, with the same duration of the postoperative bed-day. The incidence of complications of categories II, IIIa and IVb according to Dindo-Clavien was significantly higher in the main group. Of the complications that are specific to resection of liver surgery, hepatic failure and its derivatives – encephalopathy and prolonged ascitoproduction – were significantly more common in the main group. Exudative pleurisy and sepsis were significantly more common in complications in the main group than non-specific resections for liver resection. There was no statistically significant difference in the level of postoperative mortality between the study groups.

Morphological examination of the tumor thrombus, in all cases revealed an invasion of fcc into the vessel wall, which indicates the oncological inadequacy of thrombectomy and the need for resection of the affected area of explosives.

Also in a significant proportion of cases in patients of the main group revealed a prolonged invasion of the tumor thrombus into the caudal branches of explosives and the formation of distant micrometastases, which indicates the need for total caudal lobectomy.

Long-term overall and relapse-free survival were statistically significantly higher in the control group than in the main group. Long-term survival of patients in the main group was significantly higher than in the group of inoperable patients.

According to multivariate analysis predictors of reduced survival were age, tumor stage, the presence of explosive thrombosis and metastases to regional lymph nodes. One-way analysis revealed a negative correlation between long-term survival and tumor characteristics – stage, nodal status and degree of differentiation.

Thus, radical surgery involving extensive or extended liver resection with mandatory total caudal lobectomy and resection and reconstruction of the bifurcation and trunk of the portal vein has been shown to be an effective and safe method of treating patients with hepatocellular carcinoma, hepatocellular carcinoma.

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

Список публікацій здобувача:

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. Сучані можливості хірургічного лікування гепатоцелюлярної карциноми з інвазією в вісцеральні судини. XXIII 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).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНУ КАРЦИНОМУ (огляд літератури)	21
1.1. Загальна характеристика проблеми гепатоцелюлярної карциноми: епідеміологія, діагностика, сучасні методи лікування ...	21
1.2. Характеристика сучасного стану проблеми гепатоцелюлярної карциноми ускладненої пухлинним тромбозом воротної вени, методи лікування	36
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	41
2.1. Дизайн дослідження. Визначення досліджуваних груп хворих	41
2.2. Методи дослідження	42
2.2.1. Передопераційне обстеження хворих	42
2.2.2. Визначення показів до оперативного втручання	51
2.2.3. Обстеження хворих в післяопераційному періоді	52
2.3. Клінічна характеристика досліджуваних груп хворих	55
2.3.1. Клінічна характеристика хворих основної групи	55
2.3.2. Клінічна характеристика хворих групи порівняння ..	56
2.3.3. Порівняння клінічних та лабораторних даних досліджуваних груп	57
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ВИКОНАННЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ У ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУПАХ ХВОРИХ	61
3.1. Особливості хірургічної техніки оперативних втручань у групі порівняння	61
3.2. Особливості хірургічної техніки оперативних втручань в основній групі	66

3.3. Способи відновлення порталного тракту після резекції воротної вени	71
3.3.1. Портопластика анастомозом «кінець в кінець»	72
3.3.2. Клиноподібне висічення стінки ВВ із портопластикою поперечним швом	72
3.3.3. Аутовенозна пластика ВВ сегментом оваріальної вени	74
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ У ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУПАХ ХВОРИХ	76
4.1. Характеристика оперативних втручань у групі порівняння	76
4.2. Характеристика оперативних втручань в основній групі ..	78
4.3. Порівняльний аналіз оперативних втручань у досліджуваних групах	80
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ У ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУПАХ ХВОРИХ	85
5.1. Загальна характеристика післяопераційного періоду	85
5.1.1. Аналіз показників оперативних втручань	85
5.1.2. Аналіз динаміки лабораторних показників в післяопераційному періоді	95
5.2. Аналіз клінічних результатів післяопераційного періоду ..	105
5.2.1. Порівняльний аналіз ліжко-доби у ВРІТ та післяопераційного ліжко-доби у досліджуваних групах хворих	105
5.2.2. Порівняльний аналіз післяопераційних ускладнень в досліджуваних групах хворих	108
5.2.3. Порівняльний аналіз післяопераційної летальності в досліджуваних групах хворих	112
5.3. Аналіз даних гістологічних досліджень	116
5.3.1. Порівняльна характеристика розподілу гепатоцелюлярної карциноми за стадіями TNM у досліджуваних групах хворих	116
5.3.2. Опис морфологічних і гістологічних характеристик	

гепатоцелюлярної карциноми	119
5.3.3. Характеристика морфологічної будови пухлинних тромбів воротної вени	124
5.3.4. Характеристика гістологічного дослідження хвостатої долі печінки при пухлинному тромбозі воротної вени	127
5.4. Аналіз віддаленої виживаності в досліджуваних групах хворих	129
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	139
ВИСНОВКИ.....	146
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	149
ДОДАТОК 1. Список опублікованих праць	168
ДОДАТОК 2. Впровадження	172

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ – аланінова амінотрансфераза

АсАТ – аспарагінова амінотрансфераза

ВВ – воротна вена

ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома

КТ – комп'ютерна томографія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НПВ – нижня порожниста вена

ПЕТ – позитронно-емісійна томографія

ППН – післяопераційна печінкова недостатність

УЗД – ультразвукове дослідження органів

ICG15 – індоціангріновий тест

ВСТУП

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 періопераційної 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; Ikaï 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 (доплерфлуориметрія), мультиспіральна комп'ютерна томографія, ангіографія), 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.

РОЗДІЛ 1**СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
ХВОРИХ НА ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНУ КАРЦИНОМУ
(огляд літератури)****1.1. Загальна характеристика проблеми гепатоцелюлярної карциноми: епідеміологія, діагностика, сучасні методи лікування**

Гепатоцелюлярна карцинома є однією із найбільш розповсюджених пухлин [1]. Щорічно у світі виявляється 10,9 мільйона нових випадків раку і понад 6,7 мільйона людей помирають внаслідок цього грізного захворювання [1–3]. З усіх видів раку ГЦК являється шостою за розповсюдженістю (понад 749 000 випадків на рік або 7 %) і третьою за смертністю (понад 690000 на рік) [3]. З злоякісних новоутворень печінки ГЦК складає 90 % і являється проблемою в світовому масштабі. Частота захворюваності на ГЦК прогресивно росте з віком досягаючи максимуму в 70–79 р., однак в деяких популяціях вік хворих на неї значно молодший [3–5]. Особи чоловічої статі хворіють на ГЦК значно частіше (в близько 2,4 рази) порівняно з жіночою [4]. Захворюваність на ГЦК широку варіює в залежності від регіону досягаючи максимуму в країнах східної Азії, екваторіальної Африки і Меланезії, де сконцентровано до 85 % хворих [4, 23]. Захворюваність на ГЦК в розвинутих країнах відносно низька за виключенням країн південної Європи, де вона досягає 10,5 на 100000 населення в чоловічій популяції. За останні десятиліття прослідковується чітка тенденція до росту захворюваності на ГЦК, в тому числі і в розвинутих країнах. Якщо в 2008 році кількість випадків захворювання на ГЦК в Європі і США склали 65000 і 21000 відповідно, то в 2020 – 78000 і 27000 відповідно [24]. В США за період з 1990 по 2004 роки смертність внаслідок ГЦК виросла на 40 %, в той час як загальна смертність від раку знизилась на 18 % відсотків за той же період [25]. В Україні захворюваність на ГЦК складає 3,2 у чоловіків і 1,6 у жінок на 100000 населення, однак враховуючи відсутність в нашій державі

адекватних скринінгових програм по її ранньому виявленню, ці цифри скоріше завше суттєво занижені [3].

Практично в 90 % випадків ГЦК виникає на тлі різних дифузних захворювань печінки, як правило, в їх термінальній стадії [1,3]. Найбільш частими факторами ризику являються вірусні гепатити В і С, алкоголізм, контакт з афлатоксином, неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет. Гепатити В і С – основні причини розвитку цирозу печінки і, як наслідок, основні етіологічні фактори ГЦК [1, 2, 26]. Загалом, близько 54% випадків ГЦК пов'язані з гепатитом В, 31% з гепатитом С і тільки 15% з іншими причинами [3]. Збудник гепатиту В є ДНК-вірусом, які поширюють свої гени в ДНК гепатоцита, порушуючи таким чином стабільність генетичного апарату клітини [2, 27, 28]. У випадку порушення ДНК анти-онкогенів, наприклад p53, клітина стає здатною до неконтрольованого розмноження [29]. Вірус гепатиту С – РНК вмісний, тому він не здатний безпосередньо змінювати геном клітини господаря. Однак в кінцевій стадії захворювання, при формуванні цирозу печінки, на гепатоцити впливає ряд несприятливих факторів, які можуть сприяти їх малігнізації [2]. При цирозі печінки, виникає різкий дефіцит клітинної маси гепатоцитів, внаслідок чого організм виробляє велику кількість різних проліферативних стимулів, які сприяють розвитку дисплазії та метаплазії. Перебуваючи в умовах хронічного запального процесу, ішемії, дефіциту поживних речовин гепатоцити накопичують різні мутації в своєму геномі, які рано чи пізно захоплюють гени, що відповідають за стабільність генетичного апарату. В умовах цирозу печінки, гепатоцити знаходяться в регенеративних псевдодольках, які оточені сполучнотканинними фіброзними септами [30]. Вони порушують нормальну мікроциркуляцію крові навколо гепатоцитів і таким чином перешкоджають доступу елементів імунної системи, що здійснюють патрулювання та кліринг малігнізованих клітин [30]. Таким чином, на тлі цирозу печінки, який в більшості випадків перебігає із активною запальною реакцією, створюються необхідні умови для втрати стабільності геному гепатоцитів і їх малігнізації.

Окрім, вірусних гепатитів В і С, інші причини, які призводять до розвитку цирозу печінки, такі як алкоголь, гемохроматоз, недостатність α 1-антитрипсина та ін., також сприяють виникненню ГЦК. Загалом, ризик появи ГЦК на фоні цирозу печінки варіює в межах 1-8% на рік в залежності від його етіології, з максимумом для гепатиту С [31].

Як правило, первинно виниклі ГЦК є високо диференційованими, мають повільний темп росту та не формують капсулу [30]. Однак, внаслідок швидкої проліферації клітин на фоні їх зниженої здатності до репарації ДНК, вони швидко накопичують мутації в різних генах, що відповідають за стабільність геному та стають низько диференційованими. Відбувається так званий процес дедиференціювання. Такі пухлинні клітини набувають ознак ембріональної поведінки, стають здатними до міграції та інвазії в інші тканини, тобто до метастазування [32]. Цей процес відбувається дуже швидко і, як результат, навіть навколо маленької ГЦК можна виявити метастатичні сателіти [32, 33]. Пухлина, що росте продукує різні ангіогенні стимули, наприклад, судинний фактор росту (VGF), завдяки чому отримує необхідну їй васкуляризацію [1]. Притік крові до ГЦК відбувається із басейну печінкової артерії, а відтік, як правило, в систему ВВ [34–36]. Печінкові вени можуть бути шляхами відтоку крові при початкових стадіях росту ГЦК, коли вона не формує капсулу [30]. Із втратою пухлиною диференціювання і формуванням капсули, тонкостінні гілки печінкових вен руйнуються, а відтік крові від пухлини переформовується у гілки ВВ, які знаходяться в щільних сполучнотканинних глісонових листках [30, 35]. Ця особливість мікроархітекtonіки печінки пояснює часте формування пухлинного тромбозу ВВ та переважання розповсюдження метастазів ГЦК через систему ВВ [35]. Таким чином, саме печінка стає основною мішенню для метастазів ГЦК [35]. Крім особливостей гемодинаміки, метастазуванню ГЦК в інші ділянки печінки сприяє наявність необхідного мікрооточення, завдяки чому хоумінг пухлинних клітин відбувається в першу чергу в тканини печінки. Це опосередковано підтверджує той факт, що після

трансплантації печінки з приводу ГЦК, саме трансплантат стає основним місцем рецидиву пухлини [37].

Розрізняють три основних макроскопічних типи ГЦК – вузловий, масивний та дифузний [30]. Вузловий тип в свою чергу поділяється на три підтипи – простий вузловий, вузловий із позавузловим ростом і зливний мультивузловий. Також виділяють рідкісні гістологічні варіанти ГЦК – ГЦК з вираженою лімфоцитарною інфільтрацією, фіброламельарну ГЦК, саркоматозну ГЦК та скірозну ГЦК. За ступенем диференціювання пухлинних клітин розрізняють високо-, помірно-, низько- і недиференційовані ГЦК [30]. Виділення різноманітних типів росту пухлини і ступенів диференціювання важливо з точки зору визначення прогнозу захворювання і тактики лікування [38–40].

Гепатоцелюлярна карцинома являється пухлиною, для якої характерна агресивна біологічна поведінка з раннім гематогенним метастазуванням [33, 41]. Як було сказано вище, найбільш часто метастази ГЦК з'являються в неуразеній тканині печінки. Позапечінкові метастази з'являються на відносно пізніх стадіях захворювання. Як правило, основними місцями їх локалізації є легені (47,6 %), наднирники (8,3 %), кістки (5,6 %), шлунково-кишковий тракт (4,7 %), жовчний міхур (3,5 %) і підшлункова залоза (3,0 %). Не дивлячись на пізню появу позапечінкових метастазів, пухлинні мікросателіти в 36 % випадків циркулюють в периферичній крові та кістковому мозку. Лімфогенне метастазування в цілому не характерне для ГЦК, зустрічається у 1,7 % оперованих хворих, і як правило, свідчить про поганий прогноз захворювання [41]. Найбільш часто вражаються лімфовузли в ділянці воріт печінки і гепатодуоденальної зв'язки, перипанкреатичні і периаортальні лімфовузли [41].

Своєчасна діагностика являється ключовим аспектом необхідним для застосування ефективних методів лікування ГЦК. До 2000-х років, верифікація діагнозу ГЦК базувалась на перкутанній біопсії пухлини. Однак, даний метод не позбавлений недоліків, зокрема біопсія не завжди можлива

технічно і ускладнюватись кровотечею чи метастазуванням по ходу біопсійного каналу [42]. Також, диференційна діагностика між ГЦК та диспластичними вузлами при цирозі печінки є дуже складною і не завжди можлива навіть для досвідченого патолога [43]. В 2001 р. групою експертів EASL були сформовані рекомендації по діагностиці ГЦК на підставі комбінації даних неінвазивних візуалізаційних та лабораторних досліджень [44]. Дані рекомендації еволюціонували з часом і на сьогоднішній день прийнято, що для діагнозу ГЦК достатньо підтвердження одним з методів – КТ або МРТ з в/в контрастуванням [18].

Прогрес в хірургії печінки, в загальному, і в хірургії ГЦК зокрема був би неможливий без впровадження в хірургічну практику сучасних діагностичних методів, як лабораторних, так і візуалізаційних. Ретельна оцінка передопераційного статусу хворих є необхідною ланкою в досягненні хорошого результату в післяопераційному періоді. Дослідження змін різних біохімічних лабораторних показників при різноманітних хронічних захворюваннях печінки зумовили розробку декількох прогностичних шкал, таких як MELD, Child-Pugh, що дозволяють оцінити ступінь порушення функції печінкової паренхіми та розробити покази до того, чи іншого типу оперативних втручань, в тому числі і при вогнищевій патології печінки. Особливе значення вона набуває у хворих з ГЦК на фоні цирозу печінки. Стосовно резекцій печінки при ГЦК на тлі хронічних дифузних захворювань печінки найбільш оптимальним виявився алгоритм, розроблений групою М. Масучі [45–47]. Даний метод базується, як на урахуванні клінічних показників (наявності асцити, жовтяниці), так і на оцінці здатності печінки до кліренсу барвника індоціангріну (ICG) [45–47]. Інтенсивність екстракції барвника печінкою із крові безпосередньо залежить від маси функціонуючої паренхіми. Таким чином, орієнтуючись на залишковий рівень ICG в крові можна з високим рівнем достовірності прогнозувати результат оперативного втручання і відповідно, обрати необхідну лікувальну тактику в кожному конкретному випадку.

Результатом багатьох молекулярно-біологічних досліджень стало впровадження в клінічну практику різноманітних онкомаркерів, що дозволяють у передопераційному періоді проводити верифікацію типу пухлини. Зокрема, стосовно ГЦК широко використовується дослідження рівня α -фетопротейну – білка, який в нормі виробляється тільки в фетальній печінці. Вважається, що підвищення рівня α -фетопротейну понад 20 МО/мл є патогномонічною ознакою для ГЦК [48]. Також, передбачається, що рівень α -фетопротейну залежить від клітинної маси пухлини та ступеню її диференціювання і відповідно вказує на прогноз захворювання. Так, при перевищенні рівня α -фетопротейну понад 300 МО/мл прогноз вважається несприятливим. Особливу цінність набуває дослідження комплексу онкомаркерів, наприклад α -фетопротейну, канцер-ембріонального антигену, СА19-9, СА 125, що дозволяє виробляти більш точну диференціальну діагностику пухлини. Крім α -фетопротейну, для верифікації ГЦК, впроваджуються і інші онкомаркери, зокрема PIVKA-II.

Сучасна діагностика ГЦК базується на застосуванні комбінації різних неінвазивних візуалізаційних методів – ультразвукового дослідження черевної порожнини (УЗД ОЧП), комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) [48–51]. УЗД ОЧП характеризується низькою чутливістю і специфічністю, але в той же час даний метод неінвазивний і практично не шкідливий для організму. Ці важливі якості, а також відносна його дешевизна дозволяє використовувати його в якості скринінгового методу [48,49]. Крім того, комбінація УЗД з доплерографією печінки дозволяє оцінити внутрішньопечінкову гемодинаміку, наявність і ступінь поширеності пухлинних тромбів у воротній вені, печінкових венах і нижній порожнистій вені. Комп'ютерна томографія є значно точнішим методом, ніж УЗД, що дозволяє оцінити топічну локалізацію пухлини і її взаємовідношення з різними трубчастими структурами печінки [49, 50, 52]. Мультидетекторні спіральні комп'ютерні томографи володіють високою роздільною здатністю і,

в поєднанні з внутрішньовенним контрастуванням і сучасним програмним забезпеченням, дозволяють отримати якісні зображення судинних і біліарних структур печінки, в тому числі і тривимірні. Анатомія печінки дуже варіабельна [53]. Існує велика кількість різних варіантів будови судин печінки і жовчовивідних шляхів, багато з яких представляють собою справжні хірургічні "пастки", незнання про яких найчастіше приводить до інтраопераційної травми важливих структур залишкової частини печінки і до важких ускладнень [54]. У той же час, спіральна комп'ютерна томографія може надати необхідну інформацію, що дозволяє хірургу побудувати точний план оперативного втручання ще в передопераційному періоді, оцінити які сегменти та субсегменти печінки будуть видалені, розрахувати об'єми видалюємої і залишкової частини печінки [52, 54]. Відмінності в накопиченні контрастної речовини пухлиною в артеріальній, порталній і паренхіматозній фазах контрастування дозволяють проводити як диференційну діагностику ГЦК і інших типів пухлин печінки, так і ще до операції попередньо визначати гістологічний варіант ГЦК і відповідно довгостроковий прогноз в післяопераційному періоді [55, 56]. Стосовно до діагностики пухлинного ураження ВВ при ГЦК, спіральна КТ із внутрішньовенним посиленням надає повну візуальну інформацію по розповсюдженні пухлинного тромбу [57, 58]. Альтернативні КТ візуалізаційні методи, такі, як МРТ або ПЕТ, поступаються КТ в наочності і точності стосовно первинної ГЦК, однак застосовуються у диференційній діагностиці ГЦК та інших типів первинних пухлин печінки, діагностиці позапечінкових метастазів ГЦК, як в передопераційному, так і в післяопераційному періодах [49–51, 59–61]. Застосування комплексу сучасних методів візуалізації дозволило відмовитися від застосування в минулому целіакомезентерікопортографії, сцинтиграфії і в більшості випадків поставити правильний діагноз без доопераційної біопсії печінки.

Внаслідок притаманній ГЦК клінічній і біологічній гетерогенності існують значні розбіжності в підходах до її коректної оцінки лікарями різних

спеціальностей. Не дивлячись на наявність значної кількості порівняльних досліджень і консенсусних рішень, запропонованих гепатологами, онкологами, хірургами та радіологами з різним рівнем міждисциплінарної колаборації, на сьогодні не існує єдиної класифікації, яку б можна було назвати стандартом для ГЦК [62, 63]. Як і для будь якого виду раку, для ГЦК розроблена і широко використовується онкологами класифікація – класифікація TNM міжнародної протиракової спільноти (табл. 1.1) [48,64,65]. Однак, по суті, ця класифікація радше гістопатологічна ніж клінічна і може бути застосована лише на постопераційному етапі у прооперованих хворих. Однак, ця класифікація складна для практичного застосування і не завжди дозволяє визначити точний прогноз захворювання [65]. Так, різні параметри, включені в класифікацію, такі, як розмір пухлини, локалізація, наявність судинної інвазії за сучасними даними мають різний вплив на прогноз [65]. Крім того, з огляду на те, що в більшості випадків, ГЦК розвивається на фоні вірусного гепатиту або цирозу печінки, для визначення тактики лікування надзвичайно важливо знати функціональний резерв печінки. У той же час, TNM класифікація сфокусована тільки на самій пухлини та не відображає стан печінкової паренхіми і таким чином вона не дозволяє оцінити операбельність пацієнтів [62].

Таблиця 1.1.

TNM класифікація ГЦК міжнародної протиракової спільноти

T1a – солітарна пухлина <2 см.
T1b – солітарна пухлина >2 см, відсутність судинної інвазії.
T2 – солітарна пухлина >2 см, з судинною інвазією; множинні пухлини <5 см
T3 – множинні пухлини >5 см
T4 – інвазія гілок ВВ першого порядку, конфлюенсу або стовбура, печінкових вен; інвазія сусідніх органів окрім жовчного міхура; вихід пухлини за межі вісцеральної очеревини.

Ia ст. – T1aN0M0, Ib ст. – T1bN0M0, II ст. – T2N0M0, IIIa ст. – T3N0M0, IIIb ст. – T4N0M0, IVa ст. – T1/4N1M0, IVb ст. – T1/4N0/1M1

Для оцінки функціонального стану печінки можливе застосування окремої класифікації – шкали Child-Pugh (табл. 2.3) [66]. Однак шкала Child-Pugh розроблена в першу чергу для оцінки переносимості операцій трансекції стравоходу чи портокавального шунтування і значення її для резекцій печінки при ГЦК чітко не визначено. Також вона базується на параметрах, як клінічних так і лабораторних які можуть широко змінюватись з часом і не враховує характеристик пухлини. Запропоновані класифікації які беруть до уваги як функціональний стан паренхіми печінки так і розповсюдженість пухлини. Наприклад, класифікація Okuda (табл. 1.2) включає, параметри, які пов'язані як з пухлиною, так і з функціональним станом печінки, проте не враховує багато важливих характеристик пухлини, наприклад, судинну інвазію [48].

Таблиця 1.2.

Класифікація ГЦК за Okuda

Параметри	1	2
Розмір пухлини	<50 % паренхіми печінки	>50 % паренхіми печінки
Асцит	немає	є
Альбумін (г/л)	>30	<30
Білірубін (мг/дл)	<3	>3

I ст. – 0 пунктів; II ст. – 1–2 пункти; III ст. – 3–4 пункти.

В 1999 році Барселонською групою дослідження раку печінки запропоновано нову класифікацію ГЦК, так звану BCLC – класифікацію, яка враховує як всі компоненти класифікації TNM, характеристику функціонального стану печінки за шкалою Child-Pugh і загальний стан хворого за шкалою ECOG (рис. 1.1) [3,16,67]. З огляду на значну кількісну репрезентативність бази даних BCLC, прогностична цінність класифікації

ІНРВА представляється найбільш вагомою в порівнянні з класифікаціями, які застосовувалися раніше. Також класифікація BCLC дозволяє пов'язати стадію захворювання і відповідні методи лікування на можливі сьогоднішній день [3, 67]. В той же час, класифікація не позбавлена недоліків. Зокрема, вона значно звужую покази до резекції і трансплантації печінки, не враховує етіології цирозу печінки, локалізацію вогнищ, тощо [62, 67, 68].

BCLC Staging and treatment schedule

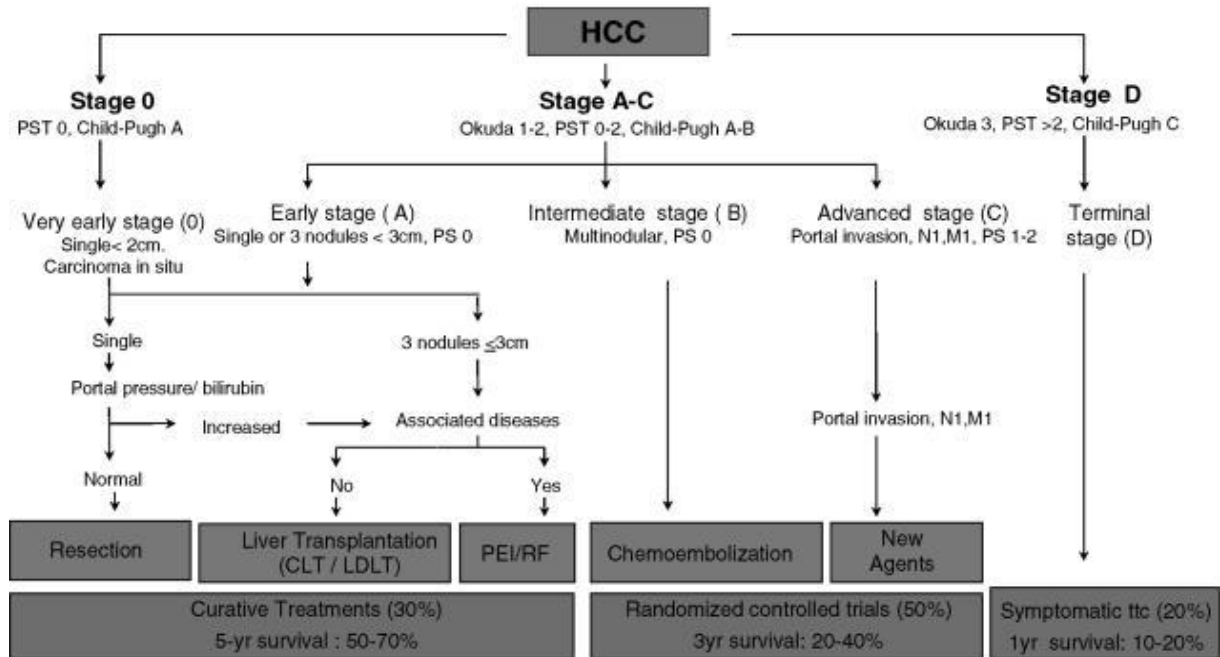


Рис. 1.1. Класифікація ГЦК за BCLC.

Запропоновані варіанти субкласифікації певних стадій ГЦК за BCLC або нові алгоритми класифікації ГЦК, які націлені на більш тонке стадіювання захворювання, зокрема Alberta Hepatocellular carcinoma Algorithm та система Hong Kong Liver Cancer, однак їх значення для практичного використання ще не остаточно не оцінене [67,69–71]. Також мають місце спроби класифікації гепатоцелюлярного раку, що базуються на молекулярно-генетичних маркерах пухлини, такі як Шкала 5 генів, які потенційно можуть дозволити точне прогнозування рецидивів захворювання і ефективність сучасної таргетної терапії [67, 72, 73].

Зважаючи на комплексний характер захворювання, лікування ГЦК вимагає мультидисциплінарного підходу, за участю хірурга, гепатолога,

хіміотерапевта та інтервенційного радіолога [3]. Однак, не зважаючи на наявність відпрацьованих алгоритмів що до застосування того чи іншого лікувального методу при ГЦК, вибір оптимальної тактики для кожного конкретного пацієнта являється непростим завданням.

Хірургія, резекційна чи трансплантаційна являється основою в лікуванні хворих на ГЦК [1, 35–37, 64, 74, 75]. Резекція або трансплантація печінки в підібраних когортах хворих дозволяють досягнути найкращих результатів з 5-річною виживаністю 60–80 % [76, 77]. Резекція печінки є методом вибору у хворих з ГЦК без цирозу (5 % в західних країнах, 40 % в країнах Азії), що дозволяє видалити значний об'єм печінкової паренхіми з низькою частотою післяопераційної смертності і прийнятною довготривалою виживаністю [7, 78, 79]. Результати резекційної хірургії у хворих з ГЦК на фоні цирозу печінки також значно покращились за останні десятиліття. Так смертність після резекції печінки на фоні цирозу в 1980-і досягала 15 % в той час як в наші дні вона складає близько 3–5 % [6, 8, 37, 80]. Деякі хірургічні гепатологічні центри досягають нульової післяопераційної летальності в серіях з сотень послідовних пацієнтів [77, 81]. Завдяки коректному підбору відповідних кандидатів на резекцію печінки а також завдяки використанню методів контролю інтраопераційної крововтрати, як то передрезекційне планування операції, використання ультразвукового аспілятора для розділення паренхіми печінки, застосування прийому Прінгля і підтримання низького центрального венозного тиску дозволили зменшити частоту гемотрансфузії з 70–90 % до 10 % [81]. Також, використання анатомічних резекцій при ГЦК з достатнім хірургічним краєм 1–2 см дозволили знизити частоту ранньої післяопераційних рецидивів пухлини [33,35,82–85]. В той же час існує протиріччя між необхідністю розширити об'єм резекції для кращого онкологічного результату і ризиком виникнення післяопераційної печінкової недостатності. Використання сучасних алгоритмів які базуються на тесті кліренсу індоціангрину чи на дослідженні рівня тиску в воротній вені дозволяють оптимізувати вибір резекційного методу для того чи іншого

пацієнта [45, 86, 87]. Таким чином, на сьогодні стандартом в резекційній хірургії ГЦК на фоні цирозу є частота інтраопераційної гемотрансфузії <10 %, післяопераційна летальність 2–3 % і 5-річна виживаність 50–60 % [86, 88–91]. В той же час при ретельний відбір хворих під то чи інший алгоритм призводить до частоти резектабельності лише близько 10 % [92]. Для її збільшення пропонується як розширення критеріїв, що однак може призводити до збільшення післяопераційної летальності так і застосування методів корекції прогнозованого печінкового залишку, наприклад рентгеноендоваскулярної оклюзії гілок воротної вени [81, 93, 94]. Метод є ефективним і відносно безпечним, хоч може до значимих хірургічних ускладнень в 10–20 % і до розвитку важкої портальної гіпертензії в 1 % випадків [95]. Застосування в останні роки лапароскопічного підходу до резекцій печінки на фоні цирозу також дозволяє знизити частоту післяопераційних ускладнень та летальності хоча на сьогодні бракує доказових досліджень які б підтверджували даний позитивний ефект [96].

Інший хірургічний метод лікування ГЦК, який дозволяє як видалити пухлину, так і скоригувати печінкову недостатність внаслідок цирозу печінки – це ортотопічна трансплантація печінки. Широке застосування трансплантації печінки 20–30 років тому призводило до поганих результатів внаслідок раннього рецидиву пухлини з 5-річною виживаністю менше 40 % [97, 98]. Однак, з імплементацією так званих міланських критеріїв, а саме виконання трансплантації печінки лише при відсутності віддалених метастазів та метастазів в лімфовузлах, відсутності макровакулярної інвазії, при одиночній пухлині менше 5 см або при не більше трьох пухлинах, кожна з яких не більша 3 см, 5-річна виживаність виросла до 65–78 %, 10-річна до 50 %, що відповідає виживаності після трансплантації без ГЦК [76, 99–101]. Очевидне покращення результатів трансплантації печінки при ГЦК з застосуванням міланських критеріїв призвело до включення їх в алгоритм BCLC і в критерії алокації трансплантатів UNOS [16, 102, 103]. Однак існує очевидний недолік пов'язаний з трансплантацією печінки, а саме брак

донорських органів, що призводить до подовження перебування хворих на листі очікування і як результат до прогресії за межі критеріїв в 20 % випадків [104, 105]. Запропоновані декілька стратегій для зменшення частоти випадіння хворих на ГЦК з листа очікування, зокрема зміна пріоритетності алокації трансплантатів на користь пацієнтів з ГЦК, неоадьювантне лікування, розширення критеріїв для трансплантації та трансплантація від живого родинного донора [106–115].

Окрім класичних хірургічних методів лікування ГЦК, за останні 25 років запропоновані ряд мініінвазивних оперативних втручань, направлених на хімічну або термальну деструкцію пухлини, зокрема черезшкірні етанолові ін'єкції, кріоабляція, радіочастотна абляція, мікрохвильова абляція та лазерна абляція, які застосовуються у хворих з невеликим розміром пухлини і низьким функціональним резервом печінки. В більшості випадків дані методи застосовуються черезшкірно, однак можливий і відкритий або лапароскопічний доступ. Черезшкірні етанолові ін'єкції дозволяють досягти повного некрозу пухлини діаметром менше 2 см в 90 % випадків однак лише в 50 % діаметром 3–5 см [116, 117]. У пацієнтів з функціональним класом А за шкалою Чальда-Пью і ранньою стадією пухлини 5-річна виживаність складає 47–53 %, однак при збільшенні діаметру пухлини більше 3 см частота рецидивів перевищує 40 % [118,119]. Альтернативою черезшкірній етаноловій ін'єкції є радіочастотна термоабляція – на сьогодні найбільш застосовуваний метод локального контролю ГЦК. Радіохвильова енергія викликає коагуляційний некроз пухлини і створює так зване «кільце безпеки» в перитуморозній тканини, що дозволяє елімінувати мілкі сателіти ГЦК. Порівняно з ін'єкціями етанолу, радіочастотна термоабляція забезпечую значно меншу частоту локальних рецидивів пухлини – 11–45 % і 2–18 % на протязі 2-х років відповідно [120–123]. Найкращі результати застосування радіочастотної термоабляції з 5-річною виживаністю 40–70 % отримані у хворих з функціональним класом А за шкалою Чальда-Пью і діаметром пухлини менше 2 см [124, 125]. Хоча в деяких дослідженнях радіочастотна

термоабляція при розмірі пухлини менше 3 см показала віддалені результати співставні з резекцією печінки, при збільшенні розміру повний некроз пухлини досягається менше ніж в 50 % [126–128]. Також, при субкапсулярній локалізації пухлини підвищується вірогідність неповної її абляції та збільшуються ризики серйозних післяопераційних ускладнень [129–131]. Мікрохвильова абляція теоретично може мати перевагу на радіочастотною при локалізації пухлини поблизу крупних судин, однак її ефективність, як і ефективність лазерної абляції потребує подальшого вивчення [132–134].

Нехірургічні методи лікування ГЦК носять лише паліативний характер, з яких, трансартеріальна хіміоемболізація є найбільш розповсюдженим. Трансартеріальна хіміоемболізація рекомендована хворим з нерезектабельною пухлиною і в цій категорії являється першою лінією терапії [135–137]. ГЦК демонструє високу неоангіогенну активність з її ростом, тому трансартеріальна хіміоемболізація теоретично досягає подвійного ефекту на ракові клітини – цитотоксичний і ішемічний. Класична хіміоемболізація полягає в інфузії в цільову артерію, яка кровопостачає пухлину емульсії жиророзчинного контрасту, наприклад ліпіодолу і хіміотерапевтичного агенту, зазвичай доксорубіцину. Така процедура дозволяє досягнути часткової відповіді в 15–55 % і значимо затримати прогресію пухлини чи макроваскулярну її інвазію [138, 139]. Застосування трансартеріальної хіміоемболізації дозволяє підвищити медіану виживаності хворих з ГЦК з 16 до 20 міс., однак обмежене ступенем ураження печінки і потребує ретельного підбору кандидатів [138, 140–142]. Найкращий результат може бути досягнути у хворих з функціональним класами А або В без асцити за шкалою Чайльда-Пью без макроваскулярної інвазії [138, 142, 143]. Заміна, в якості емболізуючого агенту, ліпіодолу на мікросфери з доксорубіцином дозволяє значно підвищити локальну концентрацію хіміопрепарату і знизити системну токсичність [144].

При неможливості застосування трансартеріальної хіміоемболізації у хворих на ГЦК залишається єдина терапевтична опція – системна таргетна чи

імуноterapia. Класична системна хіміотерапія неефективна при ГЦК в зв'язку з хіміорезистентністю даної пухлини та значною токсичністю хіміопрепаратів для хворих з дифузними захворюваннями печінки [145–147]. Першим і на сьогодні єдиним препаратом для таргетної терапії з доведеною ефективністю при ГЦК являється мультикіназний інгібітор сорафеніб. Препарат блокує активність ряду тирозин-кіназ в ракових клітинах внаслідок чого сповільнює передачу внутрішньоклітинних сигналів контролюючих проліферацію клітин. В клінічній практиці, сорафеніб не викликає некрозу пухлини і дозволяє досягти лише призупинки її росту. Два рандомізовані дослідження його ефективності у хворих з нерезектабельною ГЦК продемонстрували збільшення медіани виживаності на 2,2–2,8 міс. і в відповідності до даних результатів сорафеніб рекомендований для використання до появи ознак прогресії пухлини [148, 149]. Однак, в останні роки, отримані обнадійливі результати використання системної імунотерапії в лікуванні нерезектабельної ГЦК. Зокрема опубліковані експериментальні дані по ефективності PD-L1 – моноклоанального антитіла-інгібітора атезоліумаба, який перешкоджає взаємодії лімфоцитарних PD-1– рецептора і B7-1 – рецептора, таким чином зупиняє активацію T-супресорів і відповідно блокаду протипухлинної імунної реакції [150]. Однак в клінічній практиці його ефективність як і інших антитіл чек-поінт – інгібіторів не підтверджена [151]. В 2020 р. були опубліковані результати рандомізованого порівняльного дослідження комбінації атезоліумабу з бевацизумабом, антиклональним антитілом-інгібітором рецептору судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) яке продемонструвало значиму перевагу імунотерапії над сорафенібом. Однорічна виживаність в групах атезоліумабу+бевацизумабу і сорафенібу склала 67,2 і 54,6 % відповідно, медіана часу до прогресії 6,8 і 4,3 міс. відповідно [152]. Враховуючи отримані результати на сьогодні, комбінація атезоліумаб+бевацизумаб внесена в рекомендації NCCN як перша лінія системної терапії нерезектабельної ГЦК [153].

1.2. Характеристика сучасного стану проблеми гепатоцелюлярної карциноми ускладненої пухлинним тромбозом воротної вени, методи лікування

Таким чином, лише оперативне лікування дає хворим на ГЦК шанс на виздоровлення або на довготривалу ремісію. Однак, внаслідок значної розповсюдженості пухлинного процесу та наявності віддалених метастазів резекції печінки здійсненні тільки у 10–30 % хворих [6–9]. Специфічною особливістю ГЦК, яка не характерна для інших типів як первинних, так і метастатичних пухлин печінки, є макроваскулярна інвазія ВВ в формі пухлинного тромбозу. За даними з різних джерел, він зустрічається в 10–60 % випадків ГЦК на момент постановки діагнозу [10–12]. Виникнення пухлинного тромбозу при ГЦК являється комплексним патофізіологічним процесом пов'язаним з специфікою поведінки пухлини, особливостями порталного кровообігу та анатомічними нюансами будови ВВ [154]. Зміни порталної гемодинаміки являються основою для виникнення пухлинного тромбу. Портальна гіпертензія супроводжується сповільненням кровотоку в перитуморозних гілках ВВ, що дає можливість клітинам ГЦК утримуватись в просвіті судини поступово формуючи згусток [154]. Також пухлина, з збільшенням її розміру, дуже рано порушує відтік крові по гілках печінкових вен, внаслідок чого виникає реверс кровотоку в ВВ [33]. Розповсюджений із ретроградним потоком крові пухлинний тромб може досягати гілок воротної вени першого порядку, її біфуркації та стовбуру. Вагоме значення мають і молекулярні особливості власне пухлини. При наявності пухлинного тромбозу ВВ виявляється підвищений рівень розчинних молекул міжклітинної інвазії. Більше того, значимо вищий рівень даного фактора має місце при пухлинному тромбозі гілок ВВ першого порядку порівняно з тромбозом гілок другого-третього порядку [155]. Факторами ризику пухлинного тромбозу ВВ при ГЦК являються великий розмір пухлини, мультифокальні пухлини, низькодиференційована пухлина, знижений функціональний статус печінкової паренхіми та високий рівень

α -фетопротеїну. Однак, навіть при відносно невеликій ГЦК, пухлинний тромбоз ВВ може мати поширений характер [33, 156]. Порушення притоку крові по ВВ внаслідок тромбозу призводить до різкої редукції печінкового кровотоку, зменшення надходження до печінки гепатотрофічних факторів і, як результат, до наростання печінкової недостатності, розвитку синдрому портальної гіпертензії, формуванню і розриву варикозно-розширених вен стравоходу з подальшим їх розривом і кровотечею [36]. Як правило комплексний характер ГЦК з пухлинним тромбозом ВВ, а саме великий розмір пухлини, її мультифокальний характер, знижена функціональна здатність паренхіми печінки, висока агресивність пухлини, знижена толерантність до будь-яких лікувальних методів, висока частота ускладнень пов'язаних з портальною гіпертензією призводять до вкрай поганого прогнозу даної категорії хворих з медіаною виживаності 2,4–4,0 міс [13]. Діагностика пухлинного тромбозу ВВ при ГЦК та його диференційна діагностика з непухлинним тромбозом який часто ускладнює перебіг цирозу печінки базується на ультразвуковому доплерівському дослідженні печінки, КТ та МРТ з внутрішньовенним контрастуванням [157–159].

Запропоновано декілька класифікацій пухлинного тромбозу ВВ, зокрема класифікація Японської групи вивчення раку печінки, класифікації китайських груп Mei та Cheng, класифікація Yerdel-Shi [154, 160–162]. Всі вони базуються на оцінці ступеню ураження ВВ в залежності від розповсюдження тромбу по її довжині. Відмінності між класифікаціями є незначними.

Будь-яка ступінь пухлинного тромбозу ВВ при ГЦК за матеріалами більшості сучасних посібників і публікацій є протипоказанням до радикального хірургічного лікування [13–15]. Також, враховуючи, що при пухлинному тромбозі ВВ артеріальне кровопостачання залишається для печінкової паренхіми єдиним джерелом, наступний після хірургії по ефективності метод – трансартеріальна хіміоемболізація також вважається надто ризикованим і протипоказаним [10,154]. Якщо орієнтуватись на

класифікацію BCLC, базовий алгоритм вибору лікувальної тактики при ГЦК, то при наявності пухлинного тромбозу ВВ незалежно від розповсюдженості, визначається стадія пухлини С і пацієнту рекомендується лише паліативна системна терапія [3, 16]. Аналогічні рекомендації мають місце і в алгоритмах NCCN.

Однак, в останні роки з'явилися публікації в яких продемонстровано, що пацієнти з ГЦК і пухлинним тромбозом ВВ являються гетерогенною популяцією, і для частини з них можливе використання як паліативних методів, таких як радіочастотна термоабляція, трансартеріальна хіміоемболізація чи стереотаксична радіотерапія, так і радикальних оперативних втручань [10, 118, 154, 163–165].

Ми проаналізували мотиви контрверсійного ставлення до можливості радикального резекційного втручання при ГЦК з пухлинним ураженням ВВ [3, 17–22]. Існують причини відмови від хірургічного лікування, пов'язані як з самим оперативним втручанням, так і з післяопераційним періодом. Анатомія ділянки порталних воріт печінки сама по собі дуже складна і варіабельна, а на фоні пухлинного тромбозу ВВ ускладненого синдромом порталної гіпертензії або при наявності великої пухлини, яка розпластує на собі елементи воріт печінки і гепатодуоденальної зв'язки, виділення судин і жовчних проток пов'язано зі значними технічними труднощами. Наявність коагулопатії і синдрому порталної гіпертензії сприяє розвитку великої крововтрати навіть при дуже ретельній техніці виконання операції. Як правило, в за давнених випадках, ГЦК носить поширений характер, внаслідок чого виникає необхідність у видаленні значної кількості печінкової паренхіми, що призводить до розвитку в післяопераційному періоді стійкої печінкової та поліорганної недостатності [10,154]. Імунодефіцит, існуючий у переважної більшості пухлинних хворих в післяопераційному періоді посилюється, що призводить до сепсису та загибелі хворих. Особливо часто і гостро ці проблеми виникають при ГЦК на фоні цирозу печінки. Також вважається, що при пухлинному тромбозі ВВ немає сенсу в радикальних

оперативних втручаннях внаслідок неминучого раннього рецидиву пухлини [18, 166].

Однак, у проаналізованій англомовній та російськомовній літературі ми не зустріли робіт, які б чітко показали, що виконання резекційних втручань при ГЦК з пухлинним ураженням ВВ неможливі з тих чи інших причин. Більш того, в останні роки з'явилася низка публікацій, в яких аналізується ефективність таких втручань, як резекція печінки з тромбектомією пухлинного тромбу [167, 168]. Тромбектомія дозволяє відновити кровотік у ВВ, знизити портальний тиск, розрішити синдром портальної гіпертензії, усунути варикозне розширення вен стравоходу, гіперспленізм. Відновлення портального притоку до печінки покращує гіпертрофію залишкової частини печінки внаслідок доставки до неї гепатотрофічних факторів, тим самим покращує функціональний стан печінки [36]. Результати робіт авторів, які застосовують радикальний резекційний підхід значно кращі ніж паліативна системна терапія чи трансартеріальна хіміоемболізація. Виживаність протягом 1, 3 і 5 років після резекції печінки з тромбектомією становить 58,7, 38,9 і 22,7 %, відповідно, при ураженні гілок ВВ першого порядку і 39,5, 20,4 і 0 % при ураженні конфлюенсу і стовбура ВВ [15, 169–172]. Ці обнадійливі результати спонукали нас до пошуку нових, більш ефективних і радикальних оперативних втручань. Основним місцем рецидиву пухлини після резекції печінки та тромбектомії була залишкова частина печінки [172, 173]. Як правило, навіть ГЦК без ураження ВВ після резекції печінки рецидивує у залишкову частину печінки. Пов'язано це з хоумінгом пухлинних клітин в сприятливому для себе мікрооточенні. У той же час, тромбектомія на нашу думку створює передумови для внутішньопечінкового рецидиву ГЦК. Після тромбектомії залишаються частини ВВ, які контактували з пухлинним тромбом [174]. Показано, що клітини пухлинного тромбу є життєздатними і можуть інвазувати стінку вени [1,15]. Тому, враховуючи високу здатність пухлинних клітин ГЦК до інвазії, для виконання R0 резекції необхідно

видалити всі контактуючі з пухлинним матеріалом тканини. Крім того, хірургічні маніпуляції з тромбом під час тромбектомії створюють передумови для його фрагментування і дисемінації пухлинних сателітів по ходу портального кровотоку, тобто в залишкову частину печінки. Також радикальне видалення уражених гілок ВВ дозволяє виконати R0 резекцію у хворих з прямою інвазією ГЦК у ВВ і при кавернозній трансформації ВВ [15]. Однак техніка резекції печінки, яка використовується в стандартних випадках, в даному випадку не застосовується і робіт, в яких представлений досвід подібних оперативних втручань, в доступних джерелах літератури нами не знайдено. Значною мірою, поставлені завдання вирішувалися нами завдяки використанню запропонованих нових технічних прийомів при виконанні оперативних втручань, а також сучасних технологіях забезпечення наркозу і проведення інтенсивної терапії в післяопераційному періоді з інших областей печінкової хірургії – трансплантації печінки і хірургії хілярних холангіокарцином [175, 176].

Таким чином, проведений аналіз літератури дозволяє нам зробити висновок, що на сьогоднішній день відсутня універсальна тактика хірургічного лікування гепатоцелюлярної карциноми з пухлинним тромбозом воротної вени. Запропоновані способи корекції портального тракту при його пухлинному ураженні, а саме тромбектомія, потенційно не являються онкологічно радикальними і можуть призводити до локальних рецидивів захворювання. Самі способи реконструкції воротної вени при пухлинному тромбозі не розроблені і детально не описані. Відсутнє гістологічне обґрунтування вибору того чи іншого способу відновлення прохідності портального тракту і вибору об'єму резекції паренхіми печінки. Не оцінені в сучасній літературі периопераційні ризики складних комбінованих оперативних втручань і їх ефективність в віддаленому післяопераційному періоді. Також не вивчені фактори ризику рецидиву гепатоцелюлярної карциноми в після резекції печінки та резекції воротної вени в віддаленому післяопераційному періоді.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП ХВОРИХ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження. Визначення досліджуваних груп хворих

Для вирішення поставлених завдань нами проаналізовані результати лікування 154 хворих ГЦК, 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 (табл. 2.1).

Для коректного визначення досліджуваних груп хворих, за критерій нами взята ступінь пухлинного тромбозу ВВ за класифікацією Yerdel-Shi (табл. 2.2) [161-162].

Відповідно до нього, основну групу склали 31 хворий із ГЦК та пухлинним тромбозом стовбуру, конфлюенсу або дольових гілок ВВ, що відповідає II-III ст. за Yerdel-Shi (табл. 2.2) [160-161]. Групу порівняння склали 123 хворих із ГЦК та з мікрovasкулярною інвазією або тромбозом сегментарних і субсегментарних гілок ВВ, що відповідає I₀-I ст. за Yerdel-Shi (табл. 2.2), яким виконані 133 радикальних оперативних втручання [160-161]. Враховуючи те, що пухлинний тромбоз ВВ II-III ст. при ГЦК вважається протипоказом до оперативного лікування, ми проаналізували віддалену виживаність 25 хворих із ГЦК, яким була виконана експлоративна лапаротомія (група нерезектабельних хворих).

Таблиця 2.1.

Визначення досліджуваних груп хворих

Досліджувані групи	Кількість хворих	Кількість операцій
Основна група	31	31
Група порівняння	123	133
Група нерезектабельних хворих	25	–

Класифікація пухлинного тромбозу ВВ при ГЦК за Yerdel-Shi (2007 р.)

Тип ураження ВВ	Поширеність пухлинного тромбозу ВВ
Ю	Пухлинний тромбоз гілок ВВ, виявлений під час гістологічного дослідження
I	Пухлинний тромбоз сегментарних і вище гілок ВВ
II	Пухлинний тромбоз дольових гілок ВВ
III	Пухлинний тромбоз стовбуру ВВ
IV	Пухлинний тромбоз стовбуру ВВ з поширенням у верхню брижову вену

2.2. Методи дослідження**2.2.1. Передопераційне обстеження хворих**

Розробляючи алгоритм передопераційного обстеження хворих із ГЦК, ми переслідували наступні цілі:

- 1) Постановка і верифікація клінічного діагнозу;
- 2) Виявлення етіологічної причини ГЦК;
- 3) Виявлення супутніх захворювань, які можуть ускладнити перебіг післяопераційного періоду;
- 4) Комплексна оцінка функціонального стану паренхіми печінки;
- 5) Вивчення індивідуальних особливостей анатомії печінки (судинна, біліарна анатомія і т.д.);
- 6) 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:

- 1) Загальний аналіз крові;

2) Біохімічний аналіз крові (загальний білок, альбумін, загальний і прямий білірубін, креатинін, сечовина, глюкоза, натрій, калій, кальцій, хлор, АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ);

3) Коагулограма;

4) Маркери вірусних гепатитів В і С (HBsAg, анти-HBc Ig M, анти-HBc Ig G, анти-HCV Ig M, анти-HCV Ig G, PCR HBV, PCR HCV);

5) Онкомаркери (α -FP, CEA, CA 19-9, CA 125);

6) Тест кліренсу індоціангіна (ICG R15).

Також всім хворим виконували наступні інструментальні дослідження:

1) Рентген-дослідження органів грудної порожнини;

2) Електрокардіографія;

3) УЗД органів черевної порожнини;

4) Доплерографія судин черевної порожнини;

5) Ехокардіографія;

6) Езофагогастродуоденоскопія;

7) Колоноскопія;

8) МСКТ черевної порожнини та грудної клітки з внутрішньовенним контрастуванням;

9) МРТ черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням;

10) МРТ-холангіографія;

11) Волюметрія печінки (за результатами МСКТ);

12) Лапароскопія із біопсією печінки.

Базовим дослідженням, необхідним для постановки діагнозу ГЦК була МСКТ з в/в контрастуванням. Для виконання МСКТ використовували мультиспіральний комп'ютерний томограф LightSpeed-16 фірми General Electric із шириною зрізу 5 мм. Методику виконували наступним чином.

Контрастування вісцеральних судин здійснювали за допомогою внутрішньовенного введення йодовмісного контрасту «Омніпак», в дозі 5 мл. на 1 кг. маси тіла. Час, за який контраст досягав печінкової артерії склав в середньому 18–27 секунд, а печінкових вен – 50–80 секунд.



Рис. 2.1. ГЦК лівої частки печінки з пухлинним тромбозом ВВ.

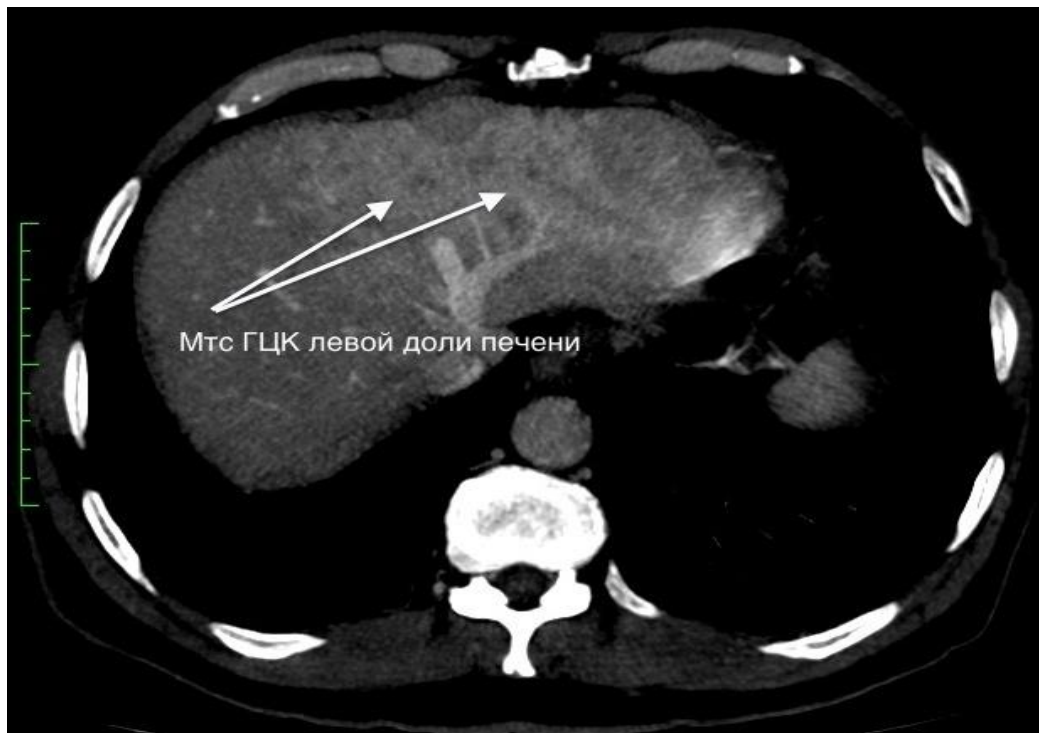


Рис. 2.2 Метастази ГЦК у ліву частку печінки.

Отримані зрізи обробляли та перетворювали в 3-х мірне зображення судинного русла. За допомогою МСКТ черевної порожнини і грудної клітки встановлювали діагноз ГЦК і локалізацію пухлини (рис. 2.1), наявність локальних і віддалених метастатичних вузлів (рис. 2.2), наявність і

поширеність пухлинної інвазії магістральних венозних судин печінки (рис. 2.3, 2.4), наявність цирозу печінки. Також, МСКТ із в/в контрастуванням потрібна для вивчення індивідуальних анатомічних особливостей кожного пацієнта, що необхідно для коректного планування і виконання оперативного втручання (рис 2.5, 2.6).

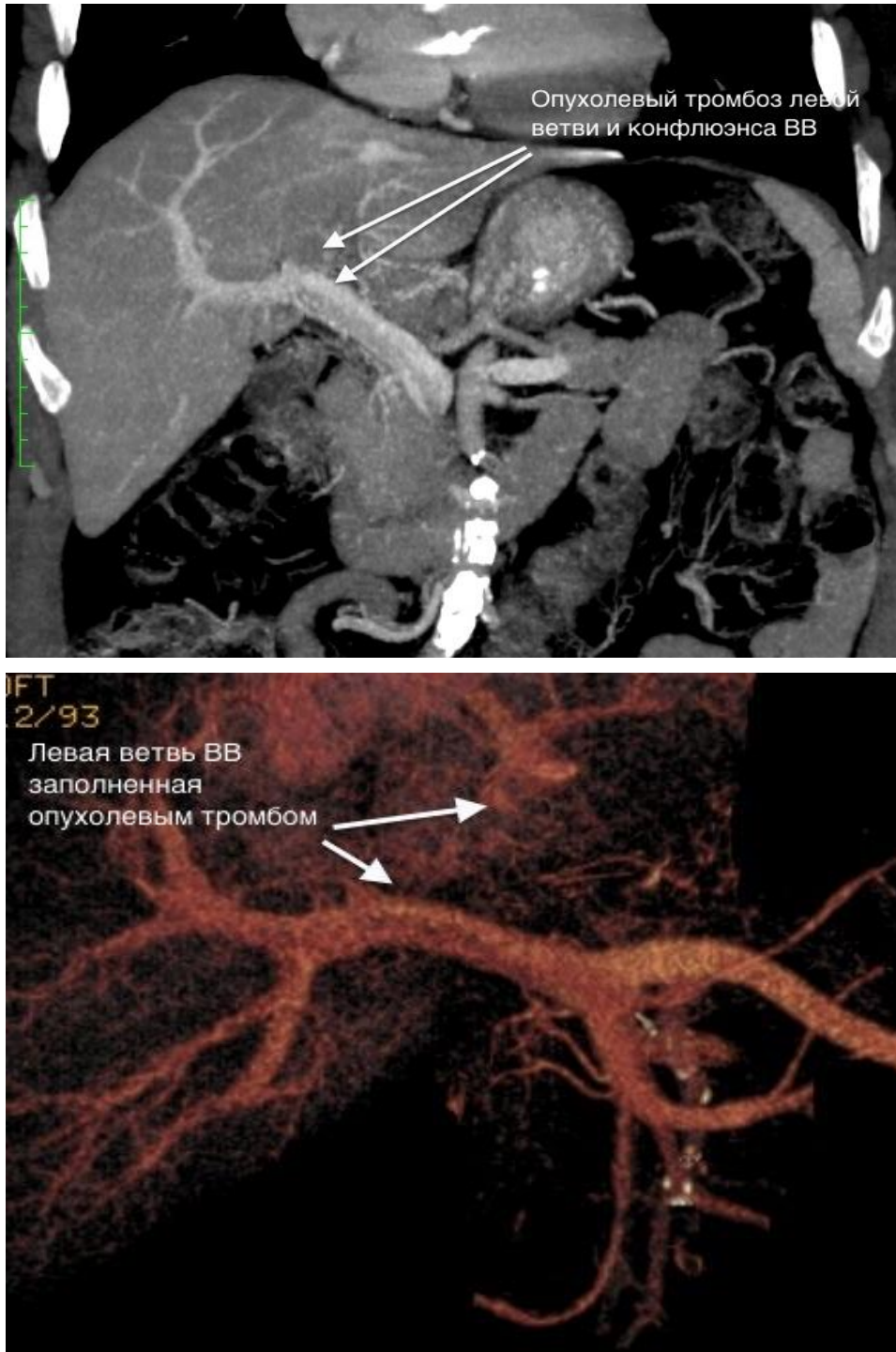


Рис. 2.3. ГЦК з пухлинним тромбозом правої гілки та конфлюенсу ВВ.



Рис. 2.4. ГЦК із інвазією в запечінковий сегмент НПВ.



Рис. 2.5. Відходження правої печінкової артерії від верхньої брижової артерії.

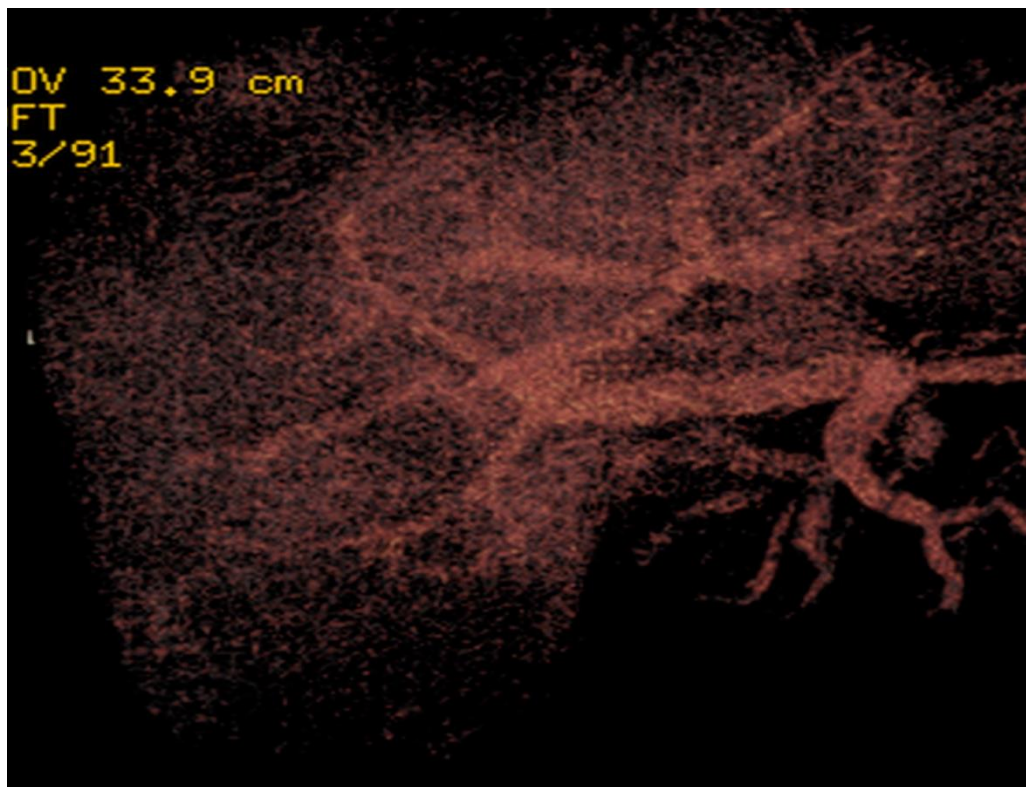


Рис. 2.6. Трифуркація воротної вени.

Також, МСКТ з в/в контрастуванням використовували як джерело даних для волюметрії видаленої та залишкової частин печінки. До 2010 р. волюметрію печінки виконували за допомогою сканування роздрукованих на плівці послідовних КТ- зрізів паренхіматозної фази, починаючи від рівня правого купола діафрагми та включаючи всі зрізи із зображенням печінки. Відскановане зображення обробляли за допомогою графічного редактора, і обчислювали площу проекції досліджуваних сегментів на кожному зрізі та довжину масштабної 10-сантиметрової лінійки, виміряну в пікселях, після чого обчислювали їх абсолютний об'єм за формулою 2.1:

$$V = 100 * \frac{\Sigma(S)}{l^2} * h \quad (2.1)$$

де V – об'єм вимірюваного сегмента печінки в см^3 , $\Sigma(S)$ – сума площ всіх зрізів вимірюваного сегмента печінки в пікселях, l – довжина масштабної 10-сантиметрової лінійки в пікселях, h – інтервал між зрізами томографа в сантиметрах.

З 2010 р. волюметрію печінки виконували за допомогою обробки даних МСКТ програмним забезпеченням OsiriX компанії Pixmeo (рис. 2.7).

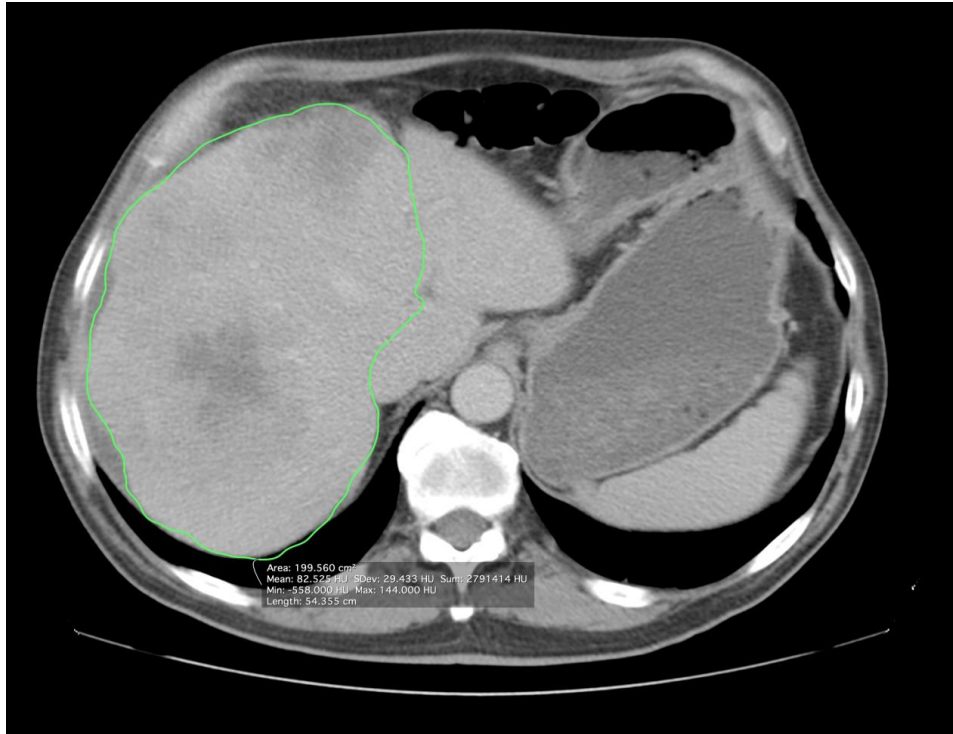


Рис. 2.7. Волюметрія печінки в програмному середовищі OsiriX компанії Pixmeo.

МРТ черевної порожнини використовували як доповнення до МСКТ для верифікації діагнозу ГЦК в незрозумілих випадках, при підозрі на наявність метастазів ГЦК діаметром менше 5 мм, які не візуалізовувались на МСКТ. Також виконували МРТ – холангіографію, необхідну для неінвазивного вивчення анатомії біліарного дерева, що необхідно як для виявлення пухлинної інвазії так і для оцінки анатомічних аномалій (рис. 2.8). Для МРТ черевної порожнини використовували МРТ томограф Siemens Magnetom Avanto 1,5 Т. Для внутрішньовенного контрастування використовували контраст Multihanse 0,2 мл на 1 кг маси тіла.

УЗД органів черевної порожнини виконували за допомогою УЗ-сканерів SSD 120 і SSD 256 фірми «Аloка» з конвексним датчиком частотою 3,5-5,0 МГц для дослідження стану печінки, селезінки їх розмірів, виявлення

асциту та інших рідинних скупчень, анатомічної синтопії органів, виявлення супутньої патології.

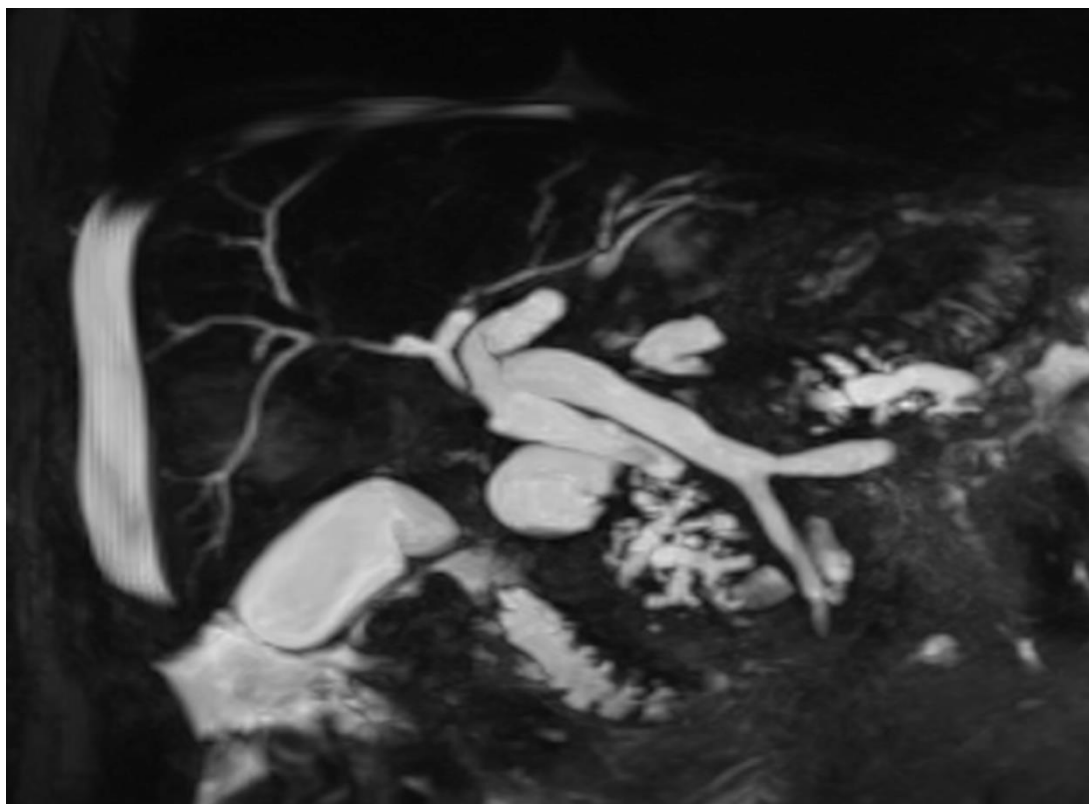


Рис. 2.8. МРТ – холангіографія.

УЗД судин печінки здійснювали з метою вивчення печінкової гемодинаміки в доопераційному періоді та подальшого післяопераційного. Дослідження проводилося на сканері «Technos» MPX (ESAOTE S.P.A.), із використанням конвексного датчика частотою 3,5-5,0 МГц. Застосовувалися режими сіро-шкального сканування, кольорового та енергетичного доплерівського картування, імпульсно-хвильової доплерографії та їх різних комбінацій.

При неможливості виключити діагноз цирозу печінки, за даними МСКТ, хворим виконували лапароскопію із біопсією печінки.

Функціональну здатність паренхіми печінки визначали на основі даних фізикального та лабораторного досліджень за шкалою Чайльда-Пью (табл. 2.3) [66]. Загальний стан хворих оцінювали за шкалою ECOG (табл. 2.4) [67].

Таблиця 2.3.

**Визначення функціональної здатності паренхіми печінки
за шкалою Чайльд-Пью**

Показник	1 бал	2 бали	3 бали
Загальний білірубін мкмоль/л	< 34	34–50	>50
Альбумін, г/л	>35	28–35	<28
PT INR	<1,7	1,71–2,30	>2,30
Асцит	ні	початковий	помірний або рефрактерний
Печінкова енцефалопатія	ні	ступінь I–II	ступінь III–IV
	Клас А	Клас В	Клас С
Кількість балів	5–6	7–9	10–15

Таблиця 2.4.

Оцінка загального стану хворих за шкалою ECOG

Ступінь	Характеристика стану хворого
0	Хворий повністю активний, здатний виконувати все, як і до захворювання.
1	Хворий не здатний виконувати важку, але може виконувати легку або сидячу роботу.
2	Хворий лікується амбулаторно, здатний до самообслуговування, але не може виконувати роботу. Більше 50 % часу проводить активно – в вертикальному положенні.
3	Хворий здатний лише до обмеженого самообслуговування, проводить в кріслі або ліжку, більше 50 % часу, без сну.
4	Інвалід, абсолютно не здатний до самообслуговування, прикутий до крісла або ліжка.
5	Смерть.

2.2.2. Визначення показів до оперативного втручання

Залежно від даних фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження, створювали покази до оперативного втручання і встановлювали необхідний об'єм оперативного втручання.

Критеріями, які визначали покази до резекції печінки були:

- 1) Технічна можливість виконання R0 резекції;
- 2) Функціональна здатність паренхіми печінки – клас А за шкалою Чайльд-Пью (табл. 2.3);
- 3) Загальний стан хворого 0–2 ступеня за шкалою ECOG (табл. 2.4);
- 4) Обсяг залишається паренхіми печінки не менше двох сусідніх сегментів і не менше 25 %;
- 5) ICG R15 <30 %;
- 6) Рівень загального білірубину менше 60 мкмоль/л.

Допустимий об'єм резекції печінкової паренхіми визначали за алгоритмом М. Масучі на основі ICG R 15 % – тесту (рис. 2.9) [47].

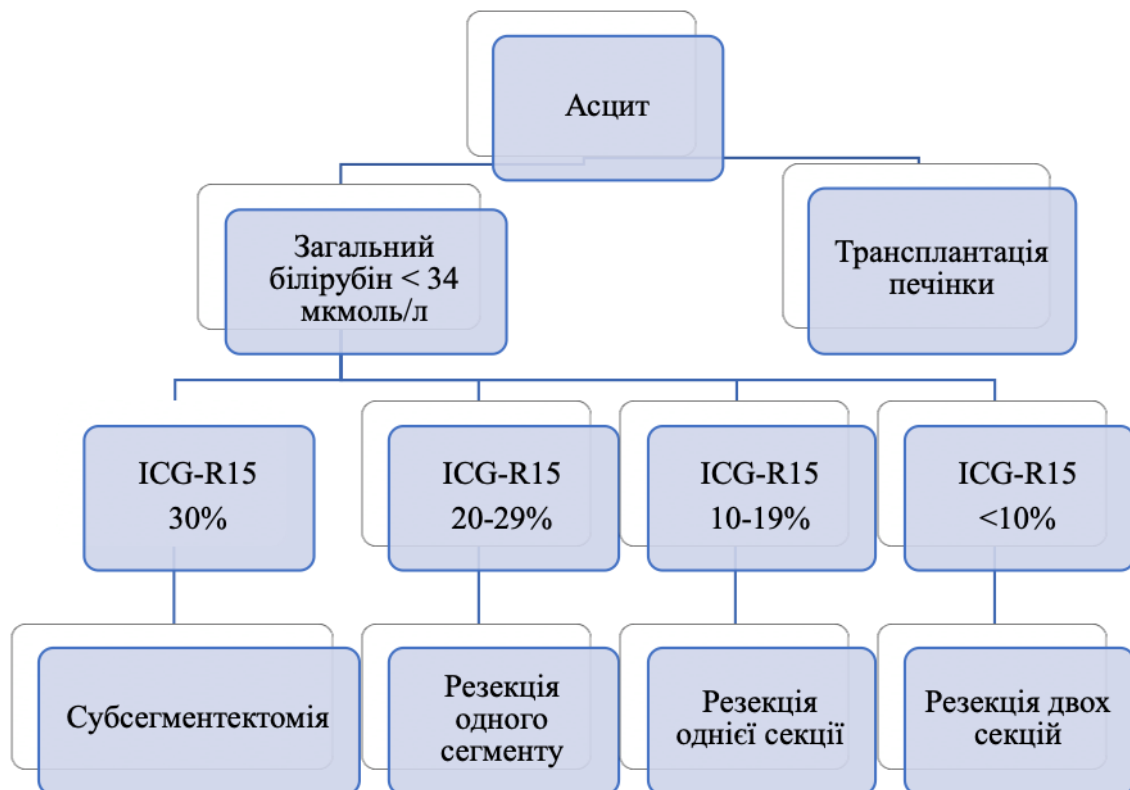


Рис. 2.9. Визначення допустимого об'єму резекції паренхіми печінки при ГЦК по М. Масучі.

При наявності механічної жовтяниці, внаслідок інвазії пухлиною жовчовивідних шляхів, виконували її корекцію за допомогою черезшкірної черезпечінкової холангіостомії або ендоскопічного транспапілярного стентування.

У хворих групи порівняння, при прогнозованому об'ємі залишкової частки печінки менше 25 %, виконували рентгенендоваскулярну оклюзію гілок ВВ тієї частини печінки, яку заплановано видаляти.

2.2.3. Обстеження хворих в післяопераційному періоді

В післяопераційному періоді використовували наступні методи дослідження:

- 1) Гістологічне дослідження макропрепарату;
- 2) Лабораторні дослідження – загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма (в межах даної роботи проаналізовані дані за 1-й, 5-й і 14 день післяопераційного періоду);
- 3) Інструментальні дослідження в ранньому п/о періоді – рентгенографія грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини і плевральних порожнин, УЗД судин черевної порожнини, МСКТ черевної порожнини та грудної клітки (таймінг проведення даних досліджень визначали в залежності від виникнення п/о ускладнень);
- 4) Інструментальні дослідження в пізньому п/о періоді – МСКТ черевної порожнини і грудної клітки з в/в контрастуванням або комбінація МРТ черевної порожнини з в/в контрастуванням з МСКТ грудної клітки 1 раз в 3 місяці перший рік після операції та 1 раз в 6 місяців в наступні роки.

При проведенні гістологічного дослідження брали до уваги такі параметри:

- 1) Наявність капсули;
- 2) Наявність метастатичних вузлів;
- 3) Мультицентричність пухлини;
- 4) Гістопатологічне диференціювання пухлини;

- 5) Гістологічний підтип пухлини;
- 6) Оцінка інвазії тканиною пухлинного тромбу стінки ВВ;
- 7) Гістологічна оцінка неураженої пухлиною паренхіми печінки.

Для оцінки ефективності запропонованих оперативних втручань оцінювали наступні показники:

1. Інтраопераційні дані (тривалість оперативного втручання, тривалість теплової ішемії печінки, тривалість порто- і кавапластики, інтраопераційна крововтрата, об'єм гемотрансфузії);

2. Дані раннього післяопераційного періоду (термін перебування у відділенні інтенсивної терапії, кількість і характер післяопераційних ускладнень, післяопераційний ліжко-доба);

3. Дані пізнього післяопераційного періоду (віддалена загальна та безрецидивна виживаність).

Для оцінки тяжкості післяопераційних ускладнень використовували класифікацію Dindo-Clavien (табл. 2.5).

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням програмного пакету SPSS 20. Метод статистичного аналізу вибирали на основі розподілу даних. Достовірними вважали результати тестів із рівнем значимості $p < 0,05$. Відповідність розподілу досліджуваної вибірки нормальному визначали за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова. У всіх вибірках нами виявлено розподілення відмінного від нормального.

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 (0 – доба, 1–5 доба і 16–14 доба), а потім виконували порівняння груп для кожної категорії. Для вивчення значимості відмінностей зміни лабораторних показників в часі використовували непараметричний аналог дисперсного аналізу – критерій Фрідмана.

Класифікація тяжкості післяопераційних ускладнень за Dindo-Clavien

Ступінь тяжкості	Опис
I	Будь-які відхилення від нормального післяопераційного перебігу, які не потребують фармакологічного лікування, хірургічної, ендоскопічної і радіологічної корекції. Фармакологічне лікування: антиеметики, антипіретики, анальгетики, діуретики, електроліти, фізіотерапія.
II	Стан, що вимагає фармакологічного лікування (крім перерахованого вище), включаючи гемотрансфузію, парентеральне харчування.
IIIa	Стан, що вимагає мініінвазивної корекції під місцевою анестезією.
IIIb	Стан, що вимагає мініінвазивної корекції під загальною анестезією.
IVa	Життєвозагрожуючий стан, що вимагає інтенсивної терапії (переведення в ВРІТ), дисфункція одного органу
IVb	Життєвозагрожуючий стан, що вимагає інтенсивної терапії (переведення в ВРІТ), поліорганна недостатність
V	Смерть пацієнта

При виявленні статистично значимих 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 днів порівнювали за допомогою тесту Хі-квадрат.

2.3. Клінічна характеристика досліджуваних груп хворих

2.3.1. Клінічна характеристика хворих основної групи

Основну групу склали 31 пацієнт із ГЦК ускладненою пухлинною інвазією ВВ II–III ст. за Yerdel-Shi (табл. 2.2), 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. Розподіл хворих за віком представлено на рисунку 2.10.

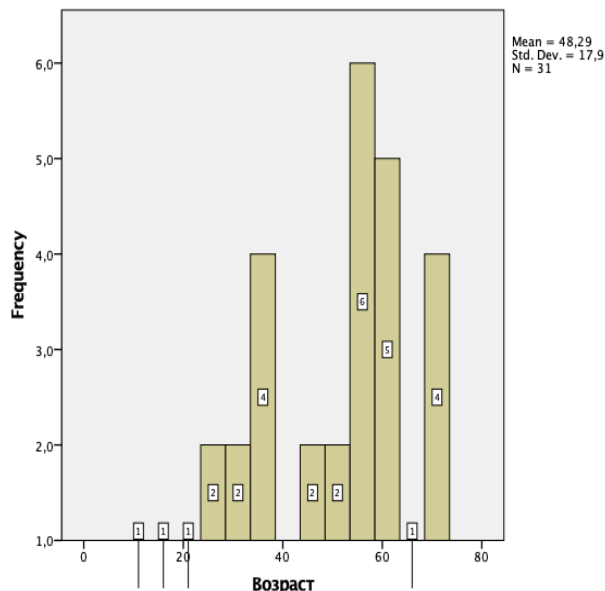


Рис. 2.10. Розподіл хворих основної групи за віком.

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 АФП > 10 IU/l виявлено у 29 (93,5 %), рівень АФП > 50 IU/l у 16 (51,6 %) хворих основної групи. Порівняльні передопераційні дані

загального, біохімічного аналізів крові і коагулограми представлені в таблиці 2.6.

2.3.2. Клінічна характеристика хворих групи порівняння

Групу склав 123 хворих із ГЦК ускладненою пухлинною інвазією ВВ ІО–І ст. за Yerdel-Shi (табл. 2.2), 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. Розподіл хворих за віком представлено на рисунку 2.11.

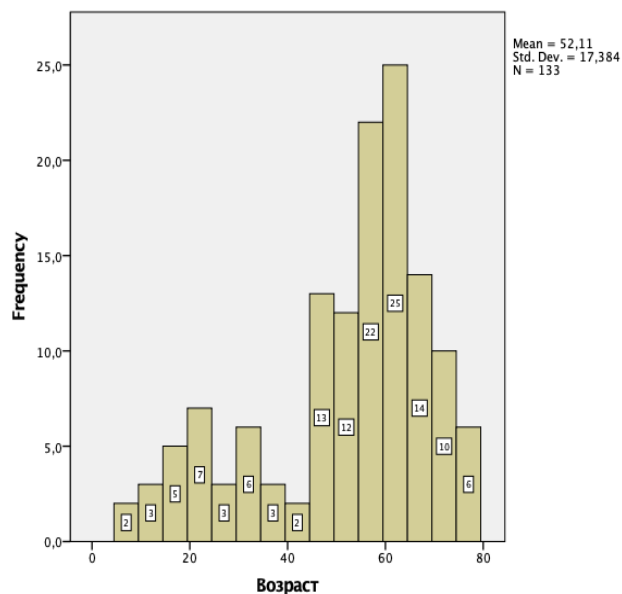


Рис. 2.11. Розподіл хворих групи порівняння за віком.

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 АФП > 10 IU / l виявлено у 34 (25,6 %), рівень АФП > 50 IU / l у 21 (15,8 %) хворих групи порівняння. Порівняльні передопераційні дані загального, біохімічного аналізів крові та коагулограми представлені в таблиці 2.6.

2.3.3. Порівняння клінічних та лабораторних даних досліджуваних груп

Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за віком і статтю був співставним (рис. 2.12, 2.13).

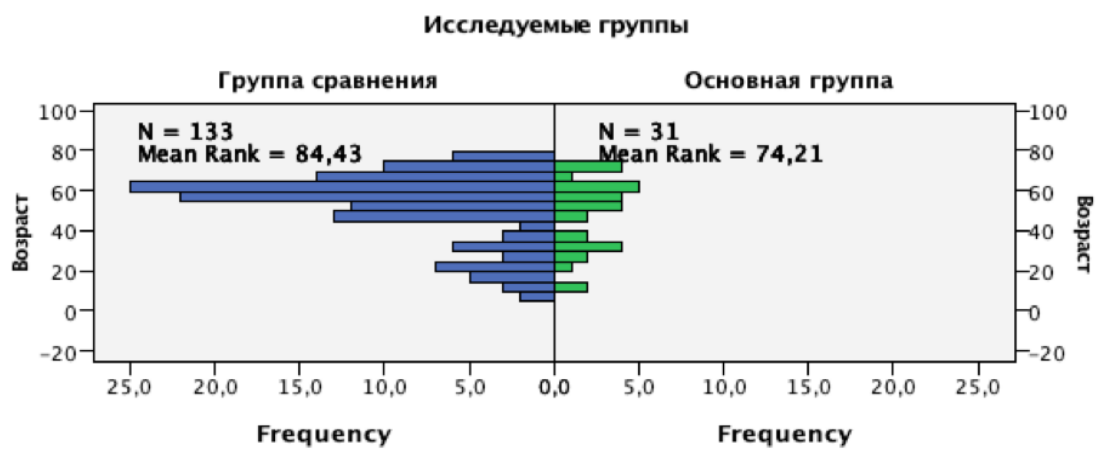


Рис. 2.12. Порівняння розподілу хворих досліджуваних груп за віком, p -value=0,28, різниця незначима.

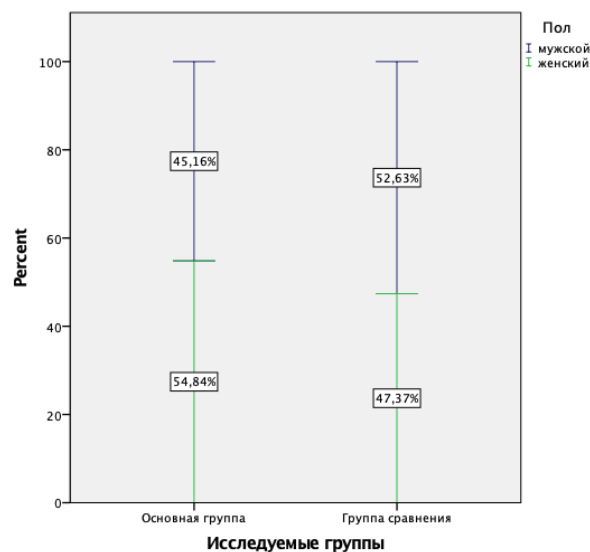


Рис. 2.13. Розподіл хворих досліджуваних груп за статтю, p -value=0,45, різниця незначима.

Також, статистично незначимі відмінності інфікованості гепатитом В та наявності цирозу печінки в досліджуваних групах (рис. 2.14, 2.16). У той же час, гепатит С, значимо частіше зустрічався в основній групі (рис. 2.15). Підвищення рівня АФП значимо частіше спостерігалось в основній групі (рис. 2.17), що може вказувати на підвищену 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 (табл. 2.6).

Таблиця 2.6.

Порівняльні дані передопераційних загального, біохімічного аналізів крові і коагулограми

Критерій	Група порівняння (n=133)	Основна група (n=31)	Рівень значимості, p-value
Загальний білок(г/л)	73,7 (86,4–50,6)	71,6 (43,3–90)	0,000
Загальний білірубін (мкмоль/л)	15,7 (71–41,1)	16,2 (4,9–52,9)	0,000
ALT (U/L)	64,8 (6–334)	56,4 (12–156)	0,000
AST (U/L)	54,8 (8,4–330)	47,8 (11–130)	0,000
Креатинін (мкмоль/л)	81,2 (44,4–253,4)	82 (48,9–135,7)	0,000
PTI, %	86 (59–130)	84,7 (64–100)	0,000
PTT, сек	15,5 (10,6–27)	15,5 (10,2–22,3)	0,000
Гемоглобін, г/л	126,6 (70–167)	121,3 (71–157)	0,000
Лейкоцити, * 10 ⁹ /л	6,9 (3,3–20,2)	7,6 (3,1–12,2)	0,000
Тромбоцити, * 10 ⁹ /л	253,4 (76–698)	222 (96–506)	0,000

Таким чином, у дослідження включені 164 пацієнти із ГЦК, яка ускладнена пухлинним тромбозом ВВ, яким виконані радикальні оперативні втручання. Залежно від поширеності тромбозу виділено основну групу (n=31,

II–III ст. Тромбозу за Yerdel-Shi) та групу порівняння (n=133, I₀–I ст. за Yerdel-Shi).

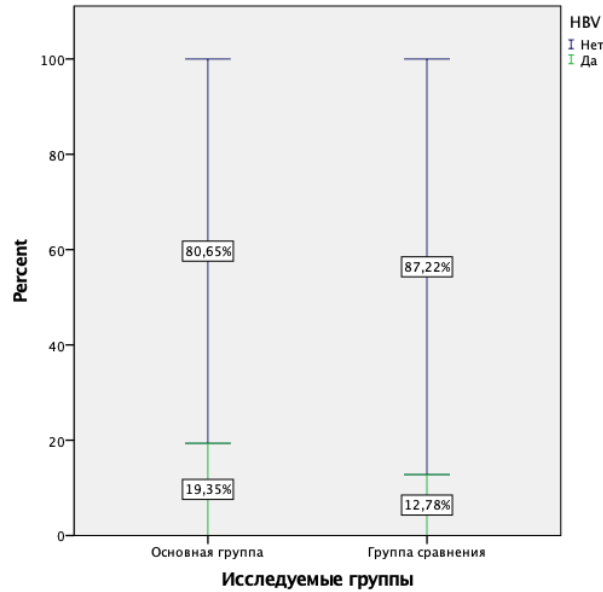


Рис. 2.14. Частота інфікованості гепатитом В, p-value=0,34, відмінність не значима

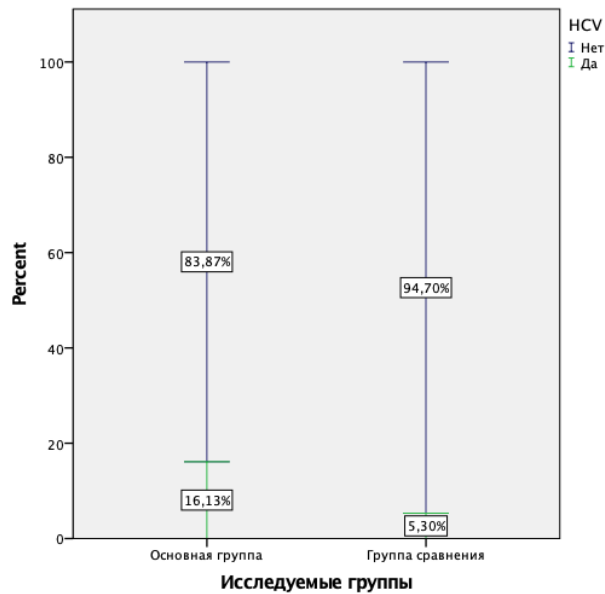


Рис. 2.15. Частота інфікованості гепатитом С, p-value=0,04, відмінність значима.

Більшість проаналізованих передопераційних клінічних характеристик і показників лабораторних даних були співставними, що дозволяє коректно

оцінити відмінності в перебігу раннього післяопераційного періоду та віддалений прогноз у досліджуваних групах хворих.

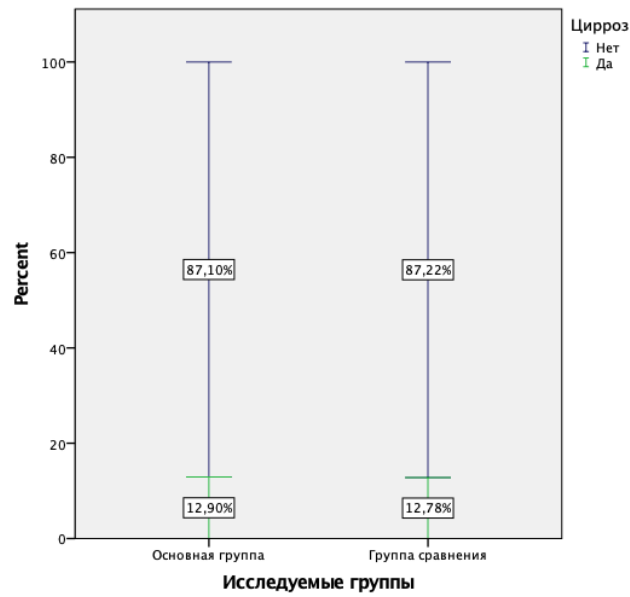


Рис. 2.16. Частота наявності цирозу печінки, $p\text{-value}=0.1$, відмінність незначима.

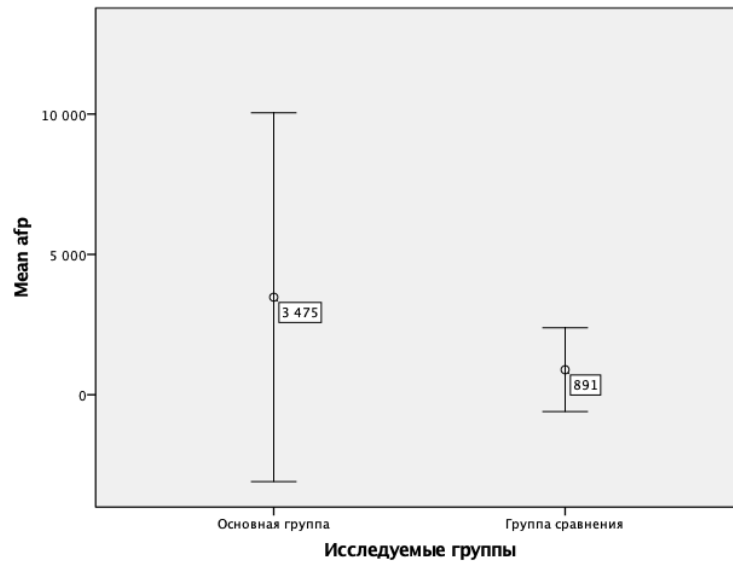


Рис. 2.17. Рівень АФП, $p\text{-value}=0.000$, відмінність значима.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ВИКОНАННЯ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ У ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУПАХ ХВОРИХ

3.1. Особливості хірургічної техніки оперативних втручань у групі порівняння

Належна хірургічна техніка – це наріжний камінь успіху в резекційній хірургії печінки в цілому і при ГЦК, зокрема. Комплекс технічних прийомів, які були використані нами під час виконання оперативних втручань при ГЦК базується на необхідності забезпечення балансу між безпекою (мінімізація післяопераційної печінкової недостатності) та ефективністю (збільшення довготривалої виживаності). Мікро- та макроваскулярна інвазія гілок воротної та печінкових вен специфічна для ГЦК і відбувається навіть при невеликих розмірах пухлини. Порушення відтоку крові від уражених частин печінки призводить до накопичення мікросателітів пухлини здебільшого в сегментах або частках, де знаходиться ГЦК, що визначає тактику оперативного лікування, а саме виконання строго анатомічної резекції ураженої частини печінки. Водночас, переважне виникнення ГЦК на фоні гепатиту або цирозу диктує необхідність збереження максимально можливої кількості неураженої пухлиною паренхіми, мінімізації інтраопераційної крововтрати і тривалості ішемії залишкової частини печінки.

Для досягнення мети, при побудові плану оперативного втручання, ми дотримувалися наступних принципів:

1. Широкий операційний доступ.
2. Корекція операційної рани сучасними раневими ретракторами.
3. Мобілізація печінки із її зв'язкового апарату.
4. Повноцінний візуальний контроль і доступ до магістральних судин печінки: печінкової артерії, воротної вени, печінкових вен, нижньої порожнистої вени.

5. Визначення анатомічних меж резекційних сегментів або часток печінки.

6. Застосування прийомів, які обмежують інтраопераційну крововтрату.

7. Повноцінний візуальний контроль внутрішньо- та позапечінкових жовчовивідних шляхів.

8. Ретельний інтраопераційний гемостаз та біліостаз.

9. Забезпечення коректної анатомічної позиції післяопераційного печінкового залишку.

Відповідно до даних принципів оперативне втручання в групі порівняння виконували з дотриманням наступного типового плану:

1. Операційний доступ типу «мерседес» (рис. 3.1). У випадку широкої інвазії пухлини в купол діафрагми доступ доповнюється торакофренотомією.

2. Ревізія черевної порожнини: оцінка поширеності первинної пухлини та наявності внутрішньопечінкових, позаорганих метастазів, метастазів в регіонарні та парааортальні лімфовузли, оцінка якості печінкової паренхіми (наявність фіброзу або цирозу). У разі неможливості коректної візуальної оцінки – експрес-біопсія.

3. Мобілізація печінки із серповидної, правої та лівої трикутних зв'язок.

4. Виділення надпечінкового сегменту нижньої порожнистої вени.

5. Холецистектомія, дренаж холедоха за Холстедом-Піковським.

6. Дисекція гепатодуоденальної зв'язки та воріт печінки з виділенням гілок печінкової артерії та ВВ тієї частини печінки, що видаляється, лімфаденектомія.

7. Визначення меж резектуємої частини печінки, шляхом перетиснення гілок печінкової артерії і воротної вени, які її кровопостачають та отримання дисколорації паренхіми.

8. Дисекція кавальних воріт печінки з виділенням надпечінкового сегменту нижньої порожнистої вени та печінкових вен.

9. Мобілізація запечінкового сегменту нижньої порожнистої вени, пересічення коротких печінкових вен при локалізації пухлини в правій або хвостатій долях печінки.

10. Клампінг гепатодуоденальної зв'язки (прийом Прінгля) на 15 хв. з інтервалом 5 хв. при ГЦК на фоні здорової паренхіми печінки, на 10 хв. з інтервалом в 5 хв. при ГЦК на фоні цирозу або фіброзу.

11. Клампінг нижньої порожнистої вени при наявності внутрішньопечінкової венозної гіпертензії.

12. Трансекція паренхіми печінки по намічених межах за допомогою ультразвукового аспілятора або прийому келліклазії (рис. 3.2).

13. Трансфісуральне виділення і перев'язка жовчевивідних протоків резектуємої частини печінки.

14. Пересічення гілок печінкової артерії, воротної вени та печінкової вени ураженої частини печінки, видалення макропрепарату (рис. 3.3, 3.4).

15. Контроль гемостазу.

16. Контроль біліостазу за допомогою повітряної проби через дренаж холедоха.

17. Фіксація залишкової частини печінки в коректній анатомічній позиції.

У випадку інвазії ГЦК в нижню порожнисту вену, оперативне втручання доповнювали резекцією та пластикою нижньої порожнистої вени аутовенозною вставкою або аллопротезом.

При інвазії ГЦК у печінкові вени печінкового залишку – виконували резекцію ураженої ділянки вени з пластикою протезом Gore-Tex.

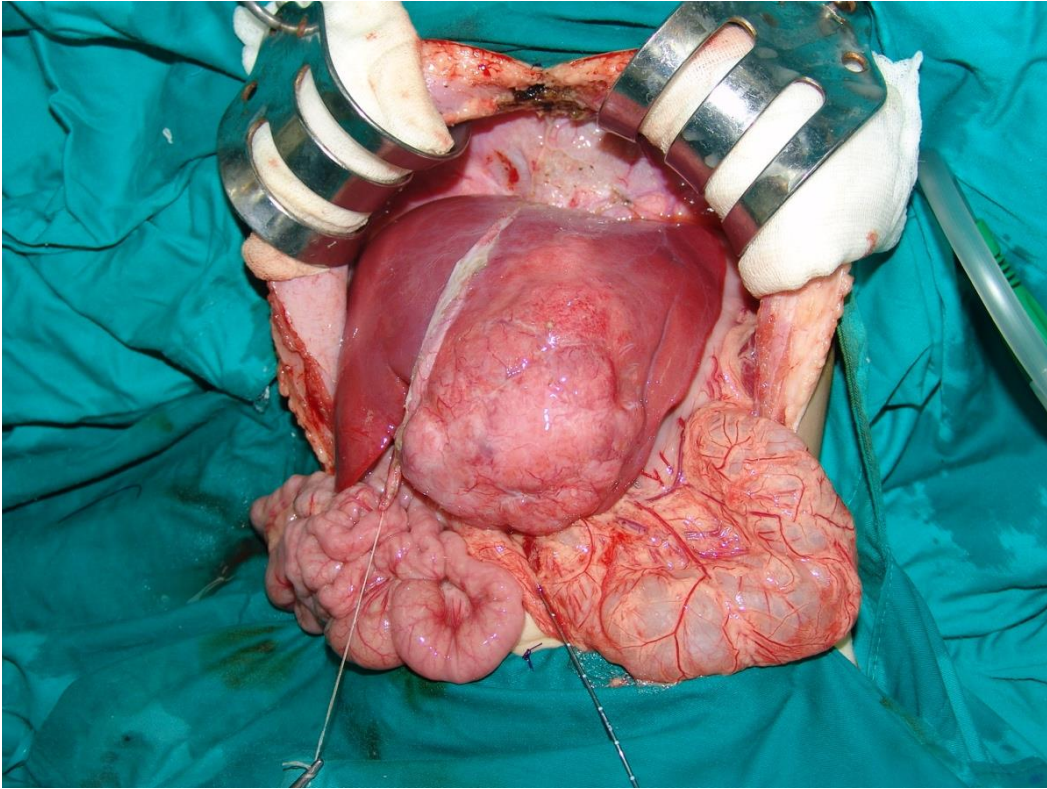


Рис. 3.1. ГЦК лівої долі печінки.



Рис. 3.2. Трансекція паренхіми печінки.

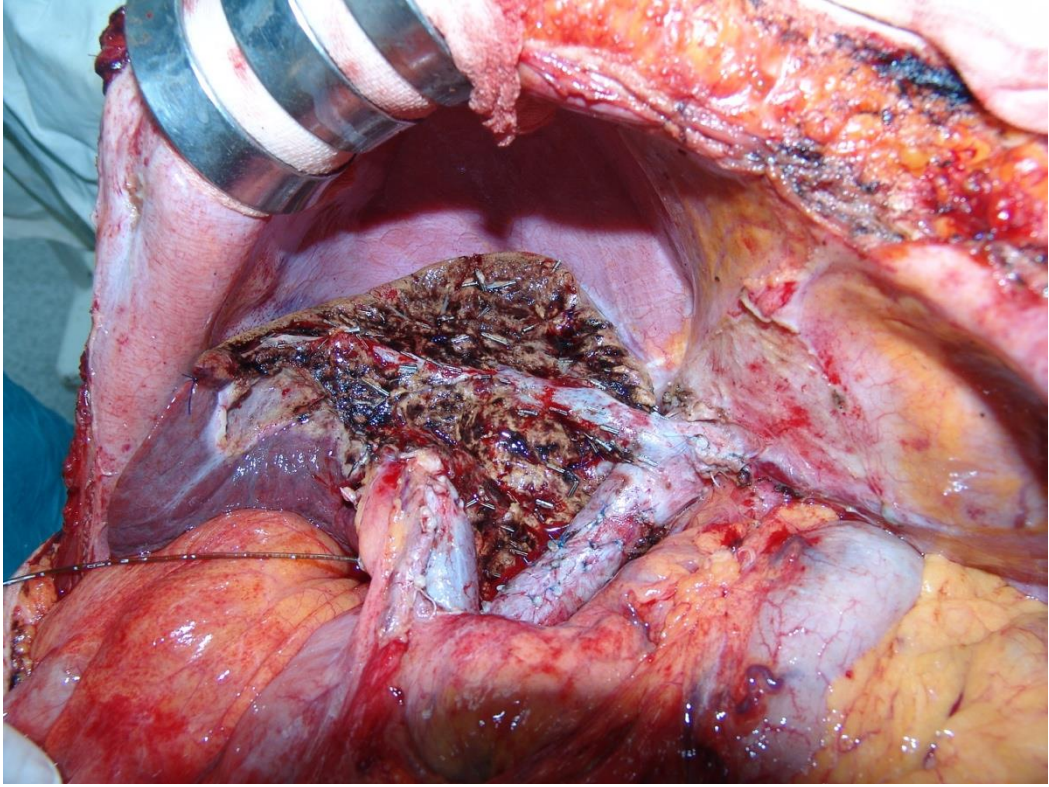


Рис. 3.3. Стан після лівобічної гемігепатектомії із тотальною каудальною лобектомією.

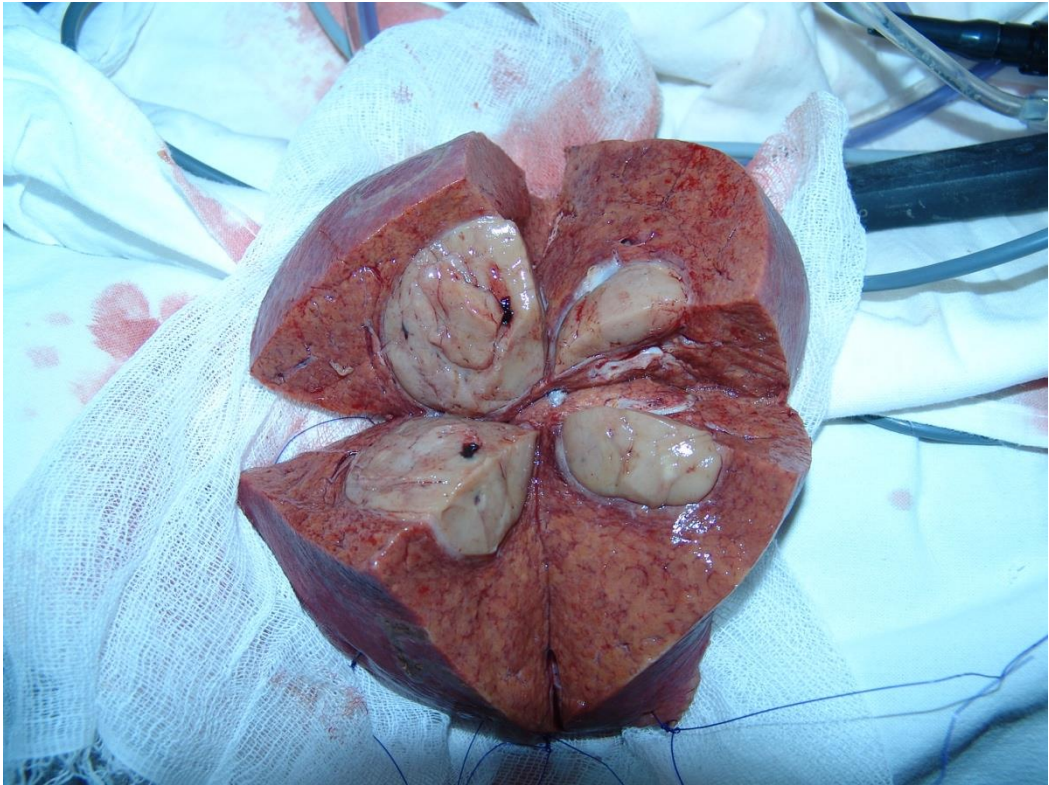


Рис. 3.4. Макропрепарат – ГЦК.

3.2. Особливості хірургічної техніки оперативних втручань в основній групі

Хірургічна техніка оперативних втручань в основній групі мала ряд особливостей. Наявність пухлинного тромбу біфуркації або стовбура ВВ диктує необхідність вибору методу відновлення прохідності портального тракту. Можливі принципово два різних підходи – тромбектомія або резекція ураженої ділянки вени з тромбом. Тромбектомія пухлинного тромбу - метод технічно більш простий і тому більш безпечний. Водночас, існує небезпека інвазії стінки ВВ життєздатними клітинами ГЦК, що дозволяє оцінити радикалізм оперативного втручання тільки як R1 та створює передумови для раннього рецидиву пухлини. У своїй роботі, ми дотримувалися більш радикального підходу – резекції ураженої ділянки вени з наступною портопластикою.

Друга проблема, обумовлена пухлинним тромбозом ВВ – це потенційна можливість контамінації пухлинними мікросателітами хвостатой долі печінки. Гілки ВВ, які кровопостачають хвостату долю, починаються від біфуркації ВВ і її гілок 1-го порядку (рис. 3.5). Позапечінкова частина каудальних гілок ВВ становить всього 1-2 мм, що не дозволяє достовірно переконаватися у відсутності поширення тромбу в їх інтрапаренхіматозну частину. Таким чином, проста перев'язка цих гілок залишає потенційну можливість рецидиву ГЦК в хвостатій долі печінки. Саме тому, всім хворим основної групи ми рутинно виконували тотальну каудальну лобектомію, незалежно від наявності чи відсутності видимої інвазії ГЦК в хвостату долю печінки.

Беручи до уваги вищеописані особливості, оперативне втручання в основній групі виконували за наступним типовим планом:

1. Операційний доступ типу «мерседес». У разі широкої інвазії пухлини в купол діафрагми доступ доповнюється торакофренотомією.
2. Ревізія черевної порожнини: оцінка поширеності первинної пухлини і наявності внутрішньопечінкових, позаорганних метастазів,

метастазів в регіонарні та парааортальні лімфовузли, оцінка якості печінкової паренхіми (наявність фіброзу або цирозу). У разі неможливості коректної візуальної оцінки - експрес-біопсія.

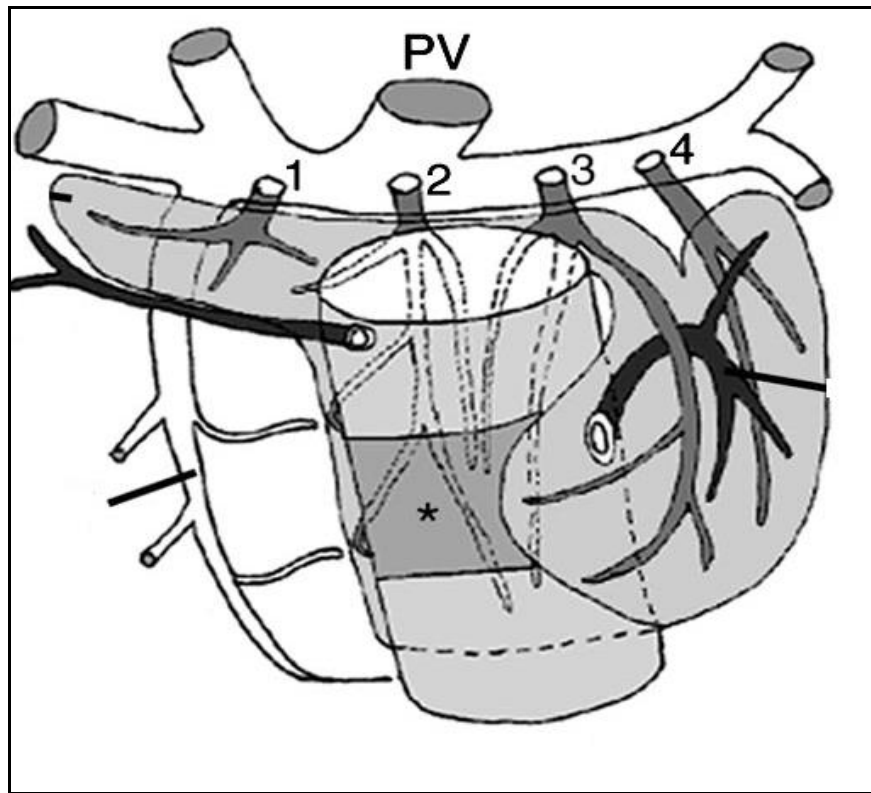


Рис. 3.5. Портальне кровопостачання хвостатої долі печінки.

3. Мобілізація печінки із серповидної, правої та лівої трикутних зв'язок.
4. Виділення надпечінкового сегменту нижньої порожнистої вени.
5. Холецистектомія, дренаж холедоха за Холстедом-Піковським.
6. Дисекція гепатодуоденальної зв'язки і воріт печінки з перев'язкою гілок печінкової артерії частини печінки, що видаляється та виділення стовбура ВВ від рівня голівки тромбу і до конфлюенсу селезінкової і верхньої брижової вен, лімфаденектомія (рис. 3.6).
7. Дисекція кавальних воріт печінки з виділенням надпечінкового сегменту нижньої порожнистої вени і печінкових вен.
8. Мобілізація запечінкового сегменту нижньої порожнистої вени, пересічення коротких печінкових вен.

9. Клампінг гепатодуоденальної зв'язки (прийом Прінгля) на 15 хв. з інтервалом 5 хв. при ГЦК на фоні здорової паренхіми печінки, на 10 хв. з інтервалом в 5 хв. при ГЦК на фоні цирозу або фіброзу.

10. Клампінг нижньої порожнистої вени при наявності внутрішньопечінкової венозної гіпертензії.

11. Трансекція паренхіми печінки по намічених межах за допомогою ультразвукового аспілятора або прийому келліклазії.

12. Трансфісуральне виділення та перев'язка жовчевивідних шляхів частини печінки, яка видалається.

13. Мобілізація гілки ВВ залишкової частини печінки від рівня голівки тромбу і до входу в паренхіму (рис. 3.6).

14. Пересічення ВВ на 2 мм вище і нижче пухлинного тромбу, пересічення печінкової вени ураженої частини печінки, видалення макропрепарату (рис. 3.7, 3.8).

15. Портопластика.

16. Контроль гемостазу.

17. Контроль біліостазу за допомогою повітряної проби через дренаж холедоха.

18. Фіксація залишкової частини печінки в коректній анатомічній позиції.

У випадку поширення пухлинного тромбу в контрлатеральну гілку ВВ на значній протяжності, довжина її кукси, після пересічення є недостатньою для накладення затискача та формування анастомозу. У таких випадках, анастомоз формували без накладення затискача на куксу вени, використовуючи тотальне виключення печінки із кровотоку (патент на корисну модель № 96775).

При поширенні пухлинного тромбу в інтрапаренхіматозну частину контрлатеральної гілки ВВ, резекція всієї ураженої ділянки вени неможлива. У такому разі ми комбінували резекцію ВВ і тромбектомію частини тромбу із її інтрапаренхіматозних гілок (рис. 3.9).

У випадку інвазії ГЦК в нижню порожнисту вену, оперативне втручання доповнювали резекцією та пластикою нижньої порожнистої вени аутовенозною вставкою або аллопротезом.

При інвазії або пухлинному тромбозі конфлюенсу жовчовивідних шляхів виконували резекцію конфлюенсу з подальшою гепатикоєюностомією на петлі тонкої кишки виключної за Ру.

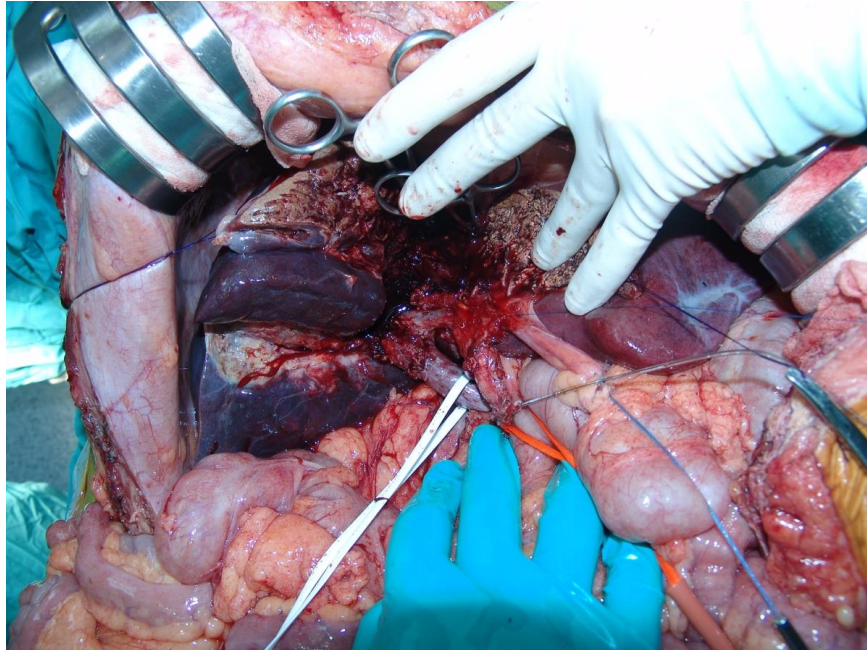


Рис. 3.6. Виділення проксимальної та дистальної по відношенню до тромбу ділянки ВВ.

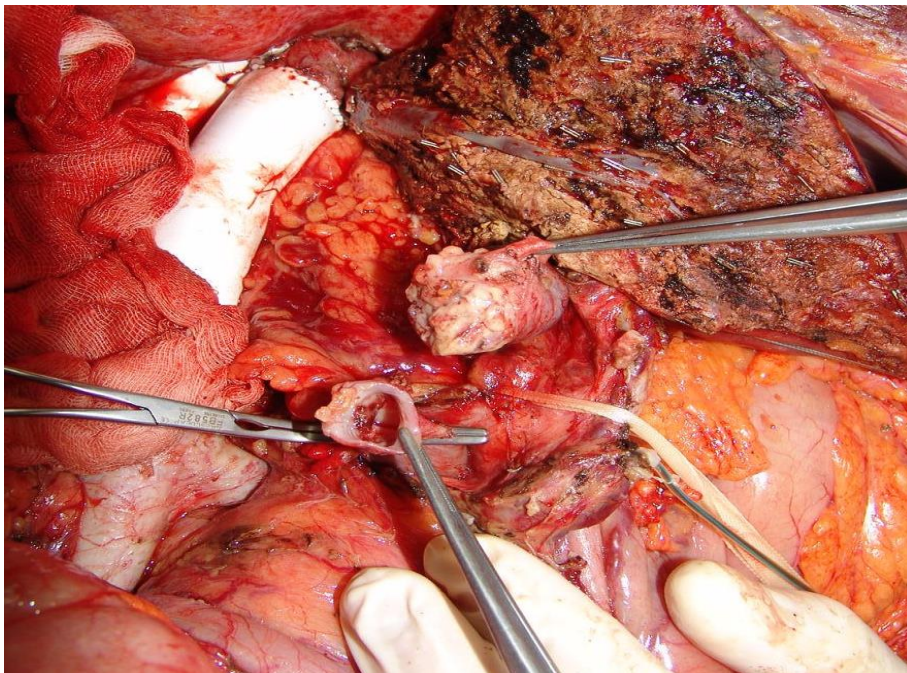


Рис. 3.7. Пересічення стовбуру ВВ нижче пухлинного тромбу.



Рис. 3.8. Дистальна та проксимальна культі ВВ після резекції її біфуркації та стовбуру.

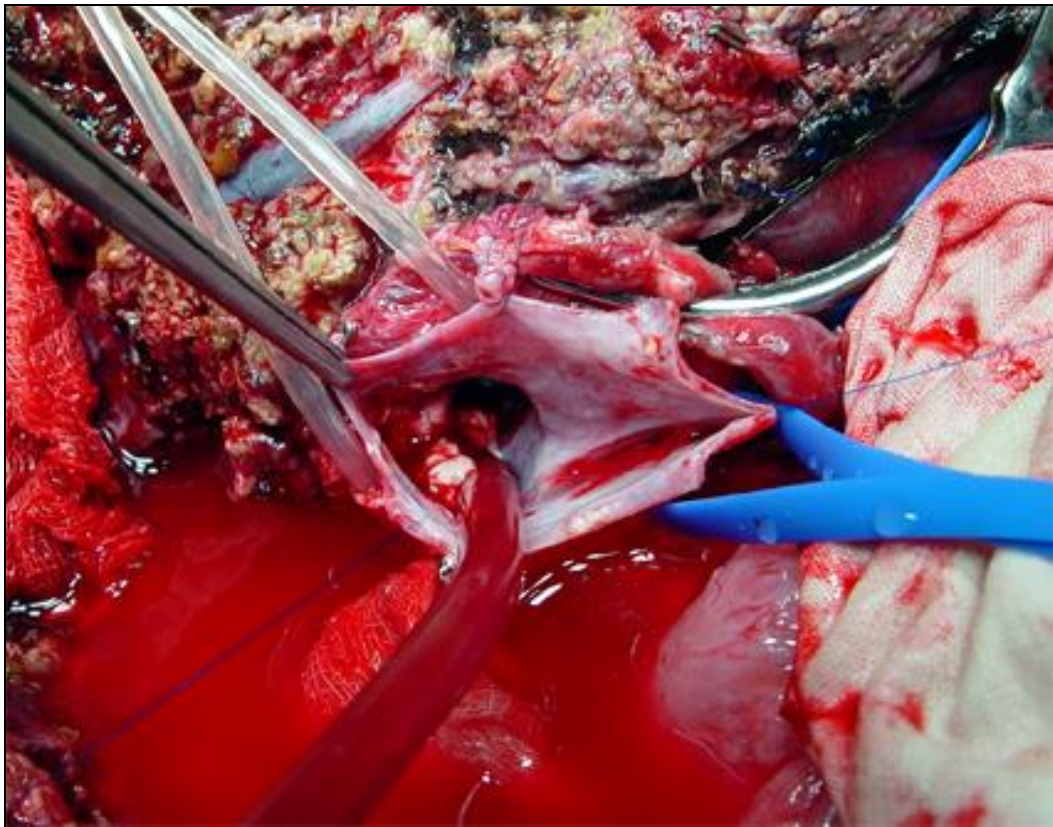


Рис. 3.9. Тромбектомія із умбілікальної частини лівої гілки ВВ.

3.3. Способи відновлення портального тракту після резекції ВВ

Після резекції ВВ виконували той чи інший вид її реконструкції (портопластику). Для відновлення прохідності портального тракту ми використовували наступні варіанти резекції ВВ і портопластики:

резекцію біфуркації з анастомозом «кінець в кінець» (рис. 3.10),

клиноподібне висічення стінки ВВ із подальшим поперечним швом (рис. 3.11),

висічення стінки ВВ із аутовенозною пластикомою сегментом оваріальної вени (рис. 3.12).

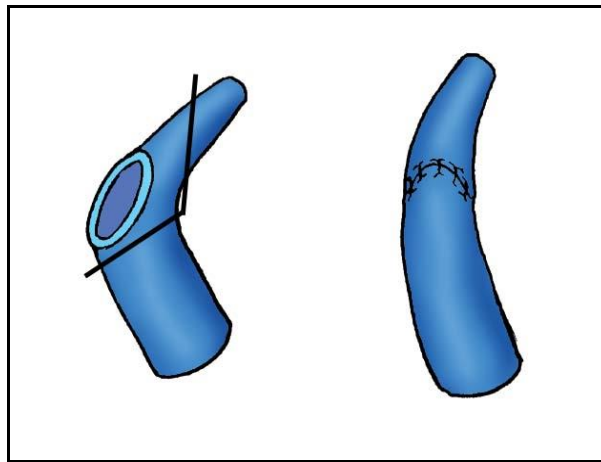


Рис. 3.10. Резекція біфуркації ВВ з анастомозом «кінець в кінець».

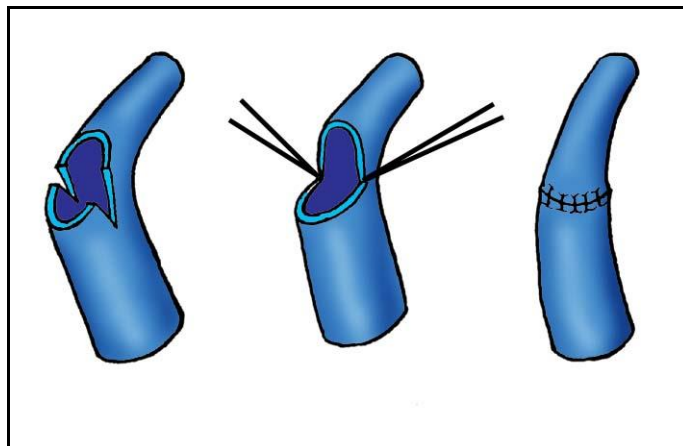


Рис. 3.11. Клиноподібне висічення стінки ВВ з наступним поперечним швом.

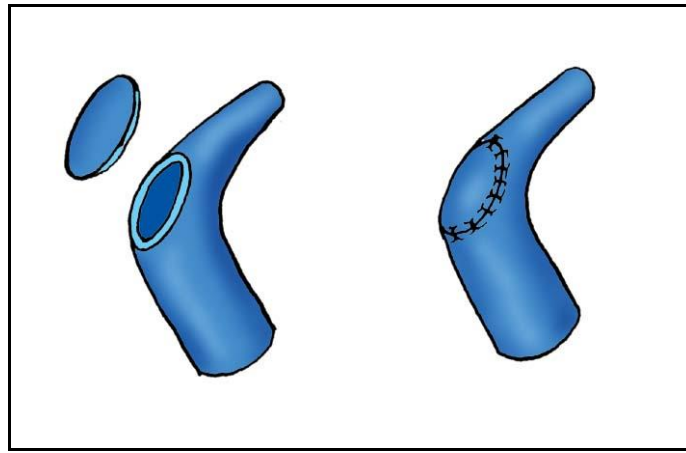


Рис. 3.12. Аутовенозна пластика сегментом оваріальної вени.

3.3.1. Портопластика анастомозом «кінець в кінець»

Стовбур і контрлатеральну гілку ВВ пересікали в 2 мм від видимої межі пухлинного тромбу. При відповідності діаметрів зшиваємих ділянок портального тракту стовбур і відповідну гілку воротної вени пересікали поперечно. Якщо була невідповідність діаметрів відрізків портального тракту, менший (праву або ліву гілку ВВ) пересікали косопоперечно, більший (стовбур ВВ) – строго поперечно, що дозволило досягнути їх правильного співставлення (рис. 3.10). Порто-портальний анастомоз формували безперервним швом. Шов задньої губи виконували з боку просвіту вени з формуванням дуплікатури стінки (рис 3.13). Потім виконували шов передньої губи. Знімали дистальний і проксимальний затискачі і формували вузол на кровотоці, контролюючи діаметр анастомозу, що дозволяло нам уникнути його стенозування, без використання «growth» – фактору (рис. 3.14).

3.3.2. Клиноподібне висічення стінки ВВ із портопластикою поперечним швом

При поширенні пухлинного тромбу на всю довжину правої гілки ВВ, передню і задню стінки біфуркації ВВ в 2 мм від видимої межі тромбу висікали клиноподібно (3.11). Цілісність вени відновлювали поперечним швом, що дозволяло уникнути стенозування вени.

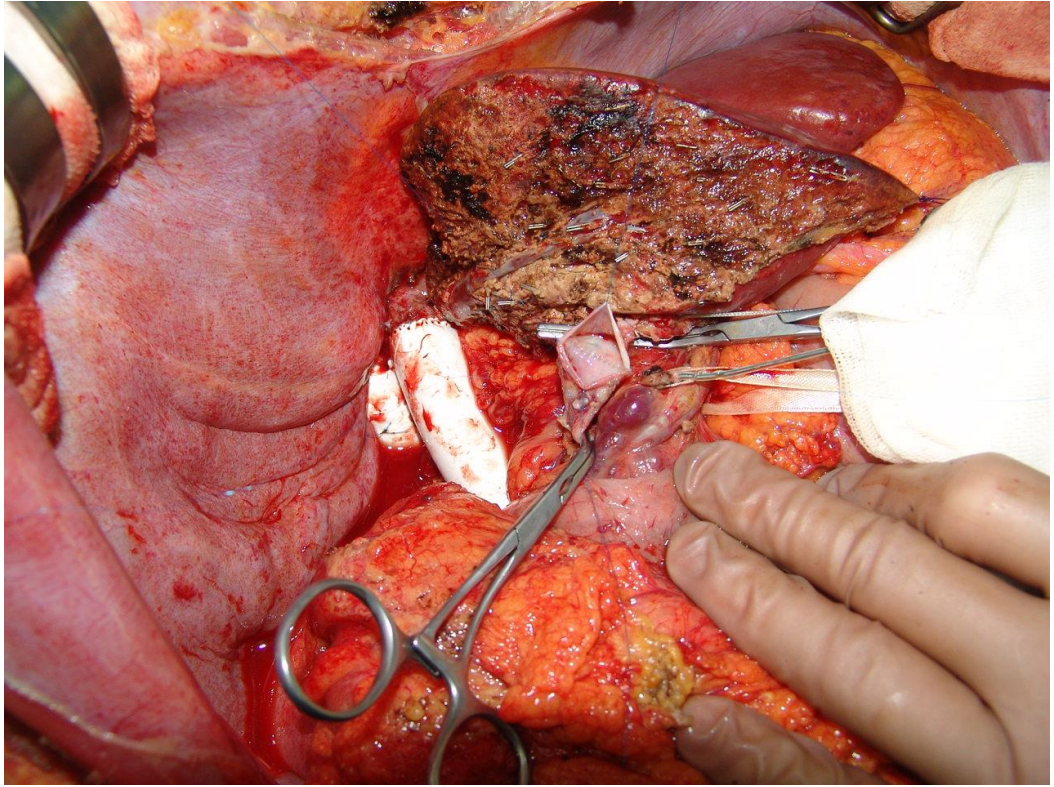


Рис. 3.13. Формировання задньої губи порто-портального анастомозу.

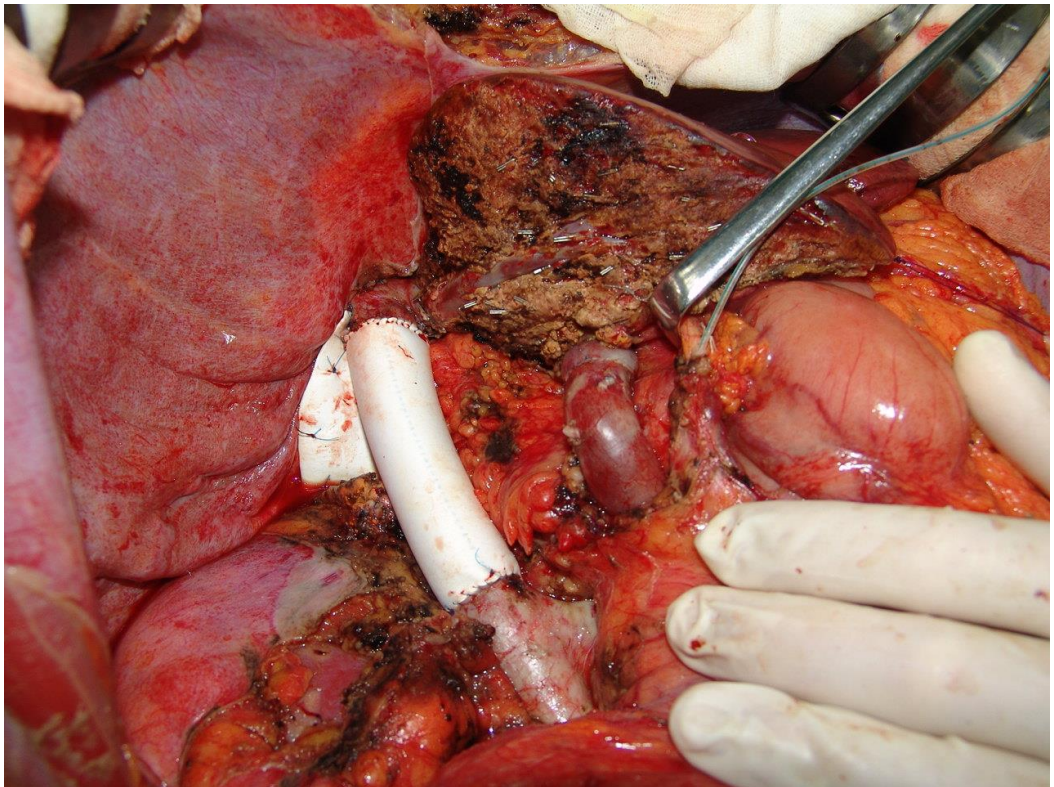


Рис. 3.14. Завершальний вигляд порто-портального анастомозу.

3.3.3. Аутовенозна пластика ВВ сегментом оваріальної вени

При поширенні пухлинного тромбу на всю довжину правої гілки ВВ, а також у початкову частину біфуркації, передню і задню стінки біфуркації пересікали ВВ в 2 мм від видимої межі тромбу. Якщо діастаз стінок вени не дозволяв без натягу сформувати поперечний шов за вищеописаним методом, дефект вени закривали аутовенозною вставкою, яку викроювали із сегменту аутовени (оваріальної вени) (рис. 3.12).

Таким чином, пацієнтам групи порівняння виконували анатомічні резекції печінки, об'єм яких визначали в залежності від поширеності пухлини та структури печінкової паренхіми за алгоритмом М. Масучі на основі ICG R 15 % – тесту.

Пацієнтам основної групи виконували анатомічні резекції печінки з тотальною каудальною лобектомією і резекцією ураженого пухлинним тромбом ділянки ВВ. При поширенні пухлинного тромбу в інтрапаренхіматозну частину контрлатеральної гілки ВВ, комбінували резекцію ВВ і тромбектомію частини тромбу з її інтрапаренхіматозних гілок. Для відновлення прохідності порталного тракту використовували три варіанти портопластики: резекцію біфуркації ВВ із анастомозом «кінець в кінець», клиноподібне висічення стінки ВВ із наступним поперечним швом, висічення стінки ВВ із аутовенозною пластикою сегментом оваріальної вени.

Основні положення розділу 3 опубліковані в роботах автора:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

РОЗДІЛ 4**ХАРАКТЕРИСТИКА ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ У
ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУПАХ ХВОРИХ****4.1. Характеристика оперативних втручань у групі порівняння**

У 123 хворих групи порівняння виконані 133 анатомічні резекції печінки (табл. 4.1). Залежно від об'єму видаленої паренхіми печінки (кількість сегментів без урахування хвостатої долі), резекції класифікували на економні (1–2 сегменти), обширні (3–4 сегменти) і розширені (5 і більше сегментів). 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 ГЦК 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 (табл. 4.2).

У 4 (3,0 %) випадках, при інвазії пухлини в нижню порожнисту вену виконували резекцію ураженої ділянки вени із наступною қавапластикою. У 3-х (75,0 %) пацієнтів для қавапластики використовували протез Gore-Tex і у 1-го (25,0 %) – аутовенозну вставку.

У 4 (3,0 %) випадках, при інвазії пухлини в печінкові вени залишкової частини печінки, виконували резекцію ураженої ділянки вени з пластиком протезом Gore-Tex.

У 3-х (75,0 %) пацієнтів потрібна була резекція та пластика серединної печінкової вени, у 1-го (25,0 %) – лівої печінкової вени. В останньому випадку, резекція печінки виконувалась за методикою «in vivo ex situ», із повним виключенням залишкової частини печінки з кровотоку та відмиванням її консервуючим розчином.

Таблиця 4.1

Характеристика оперативних втручань у групі порівняння

Операція	Кількість операцій
Моноsegmentектомія	14
Бісегментектомія	29
Передня резекція печінки (Sg 4a,5,6)	11
Задня резекція печінки (Sg 4b,7,8)	4
Лівобічна гемігепатектомія	13
Лівобічна гемігепатектомія із тотальною каудальною лобектомією	5
Лівобічна трисекціоектомія	3
Лівобічна трисекціоектомія із тотальною каудальною лобектомією	7
Правостороння гемігепатектомія	17
Правобічна гемігепатектомія із тотальною каудальною лобектомією	5
Правобічна трисекціоектомія	6
Правобічна трисекціоектомія із тотальною каудальною лобектомією	11
Мезогепатектомія	8
Всього	133

Таблиця 4.2.

Характеристика повторних оперативних втручань (ререзекцій печінки)
у групі порівняння

Операція	Кількість операцій
Моноsegmentектомія	6
Бісегментектомія	2
Задня резекція печінки (Sg 4b,7,8)	1
Правобічна трисекціоектомія із тотальною каудальною лобектомією	1
Всього	10

При інвазії ГЦК 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 (табл. 4.3).

Таблиця 4.3.

Характеристика симультанних оперативних втручань у групі порівняння

Операція	Кількість операцій
Резекція діафрагми	7
Дистальна резекція підшлункової залози	2
Правобічна нефректомія	1
Правобічна адреналектомія	2
Лівобічна адреналектомія	1
Резекція шлунка за Більрот-2	2
Правобічна геміколектомія	1
Резекція тонкої кишки	1
Екстирпація матки	1
Всього	18

4.2. Характеристика оперативних втручань в основній групі

У 31 пацієнта основної групи виконано 31 комбіноване оперативне втручання – анатомічну резекцію печінки в поєднанні з резекцією стовбура і біфуркації ВВ (табл. 4.4). Економні резекції печінки в основній групі не виконувались. Обширні резекції печінки мали місце в 14 (45,2 %) випадках і розширені в 17 (54,8 %) випадках. Тотальну каудальную лобектомію виконували у всіх хворих.

У 7 (22,6 %) випадках, при інвазії пухлини в нижню порожнисту вену виконували резекцію ураженої ділянки вени з подальшою кавапластикою протезом Gore-Tex.

У 7 (22,6 %) випадках, при інвазії або пухлинному тромбозі конфлюенсу жовчовивідних шляхів, виконували його резекцію з наступною

гепатикоєюностомією. Інвазія пухлини мала місце в 5 випадках, пухлинний тромбоз у 2 випадках.

Таблиця 4.4.

Характеристика оперативних втручань в основній групі

Операція	Кількість операцій
Лівобічна гемігепатектомія із тотальною каудальною лобектомією	5
Лівобічна трисекціоектомія із тотальною каудальною лобектомією	5
Правобічна гемігепатектомія із тотальною каудальною лобектомією	7
Правобічна трисекціоектомія із тотальною каудальною лобектомією	14
Всього	31

При інвазії ГЦК в сусідні органи або при наявності супутньої патології, в 2-х (6,4%) випадках виконували симультанні оперативні втручання, в 1-му – резекцію діафрагми, в 1-му – екстирпацію матки.

Всім хворим основної групи після резекції ВВ, виконували її реконструкцію за методами, які описані в розділі 3.3 (табл. 4.5). Клиноподібне висічення стінки ВВ із наступним поперечним швом і аутовенозною пластикою сегментом оваріальної вени застосовували при локалізації пухлини в правій долі печінки та поширенні тромбу на всю довжину правої гілки ВВ та частково в біфуркацію ВВ. При локалізації пухлини в лівій долі печінки і поширенні тромбу на всю довжину лівої гілки ВВ і частково в біфуркацію ВВ, ці способи неприйнятні через короткий відрізок правої гілки ВВ. Проте, резекція біфуркації ВВ із анастомозом «кінець в кінець» – універсальний метод, який не залежить від локалізації пухлини і протяжності ураження портального тракту.

Методи реконструкції порталного тракту в основній групі

Операція	Кількість операцій
Резекція біфуркації ВВ із анастомозом «кінець в кінець»	29
Клиноподібне висічення стінки ВВ з наступним поперечним швом	1
Аутовенозна пластика сегментом оваріальної вени	1
Всього	31

У 5 (16,1 %) випадках, коли мало місце поширення пухлинного тромбу в умбілікальну частину лівої гілки ВВ, ми виконували резекцію частини стовбуру ВВ, її біфуркації і позапечінкової частини лівої гілки ВВ із тромбектомією фрагментів тромбу з її інтрапаренхіматозних гілок (рис. 3.9).

4.3. Порівняльний аналіз оперативних втручань у досліджуваних групах

Порівняння відсоткового співвідношення об'єму резекції печінкової паренхіми в досліджуваних групах хворих вказує на наявність статистично достовірної різниці між ними, $p\text{-value} < 0,05$ (рис. 4.1, 4.2). 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 сегменти) в групі порівняння виконували у третини хворих (33,1 %), в основній групі жодного разу.

Частота симультанних оперативних втручань була вища в групі порівняння, проте різниця не досягла статистичної значимості (рис. 4.3). Однак, мали місце достовірні відмінності між досліджуваними групами, в частоті резекцій нижньої порожнистої вени (рис. 4.4) і жовчовивідних шляхів

(рис. 4.5), що вказує про більшу технічну складність оперативних втручань в основній групі.

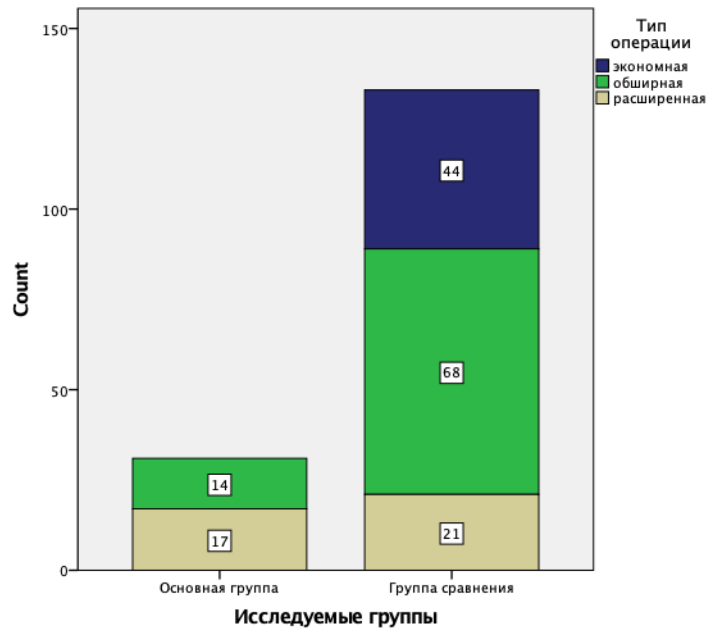


Рис. 4.1. Порівняльна характеристика оперативних втручань за об'ємом в абсолютних цифрах.

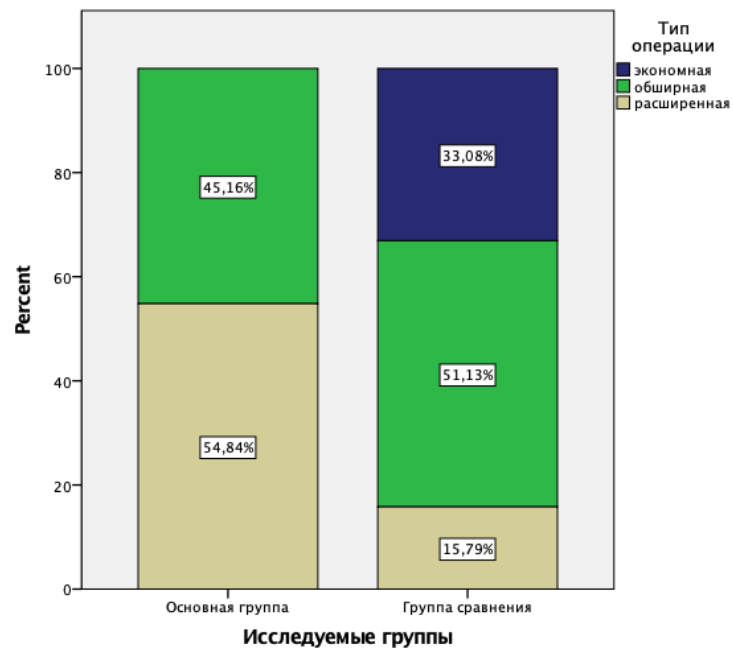


Рис. 4.2. Порівняльна характеристика оперативних втручань за об'ємом у відсотковому співвідношенні, $p\text{-value}=0,000001$, відмінність значима.

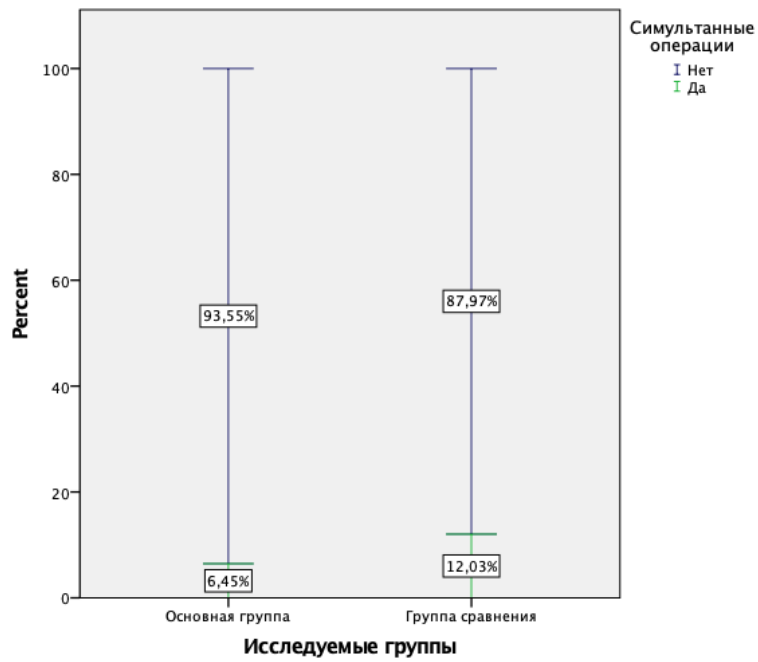


Рис. 4.3. Порівняльна характеристика частоти симультанних втручань, $p\text{-value}=0,371$, відмінність не значима.

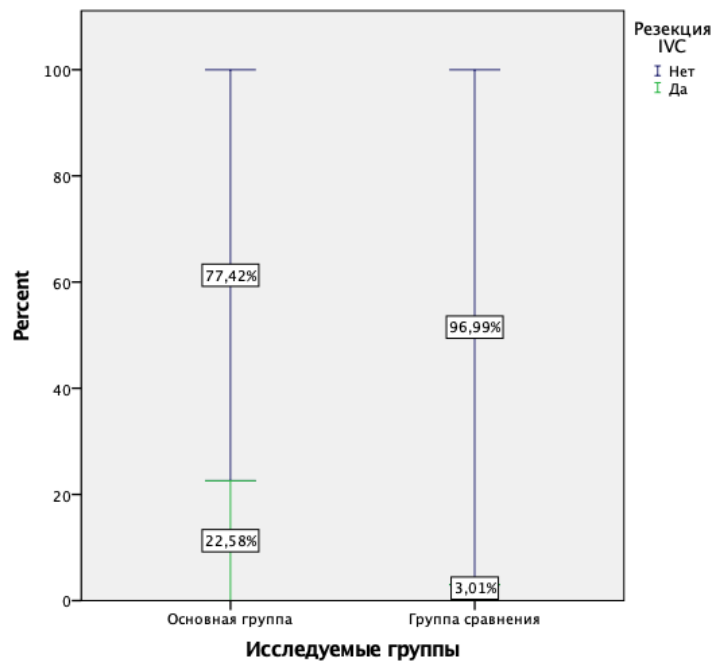


Рис. 4.4. Порівняльна характеристика частоти резекції нижньої порожнистої вени, $p\text{-value}=0,000$, відмінність значима.

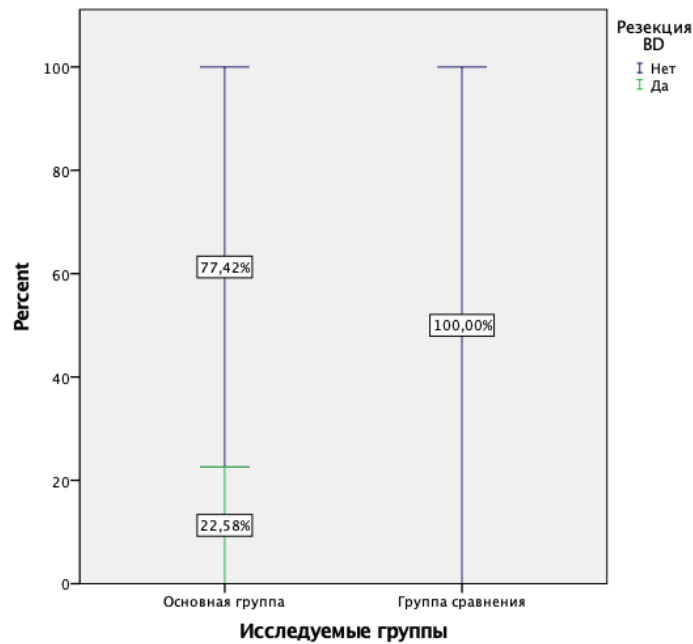


Рис. 4.5. Порівняльна характеристика частоти резекцій біліарних шляхів, p -value=0,000, відмінність значима.

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 велика частота розширених резекцій печінки. Також достовірно частіше, в основній групі виконувалася резекція нижньої порожнистої вени і конфлюенсу жовчовивідних шляхів.

Основні положення розділу 4 опубліковані в роботах автора:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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 ендоваскулярної підготовки пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою до радикального хірургічного лікування. Хірургія України. 2015. № 1. С. 22–26.

6. 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.

7. 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. XXIII З'їзд хірургів України, м. Київ, 21–23 жовтня 2015 року: тези доповіді. Київ, 2015. Р. 125.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ У ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУПАХ ХВОРИХ

5.1. Загальна характеристика післяопераційного періоду

5.1.1. Аналіз показників оперативних втручань

У зв'язку з відносно малою вибіркою в основній групі, а також з виявленим «ненормальним» розподілом більшості досліджуваних змінних за методом Колмогорова-Смірнова, для обчислення статистичної значимості відмінностей інтраопераційних показників групи порівняння та основної групи, використовували методи аналізу непараметричних критеріїв для незалежних вибірок Манна-Уїтні та Уїлкоксона.

Результати описової статистики та статистичної достовірності її відмінностей представлені в таблиці 5.1.

Для виявлення змін деяких післяопераційних показників із накопиченням досвіду виконання оперативних втручань, у зв'язку з виявленим їх «ненормальним» розподілом, використовували метод непараметричної кореляції Спірмана.

Середня тривалість оперативного втручання в основній групі склала 432,5 хв., що було значимо вище, ніж в групі порівняння – 322,2 хв., $p=0,005$ (табл. 5.1, рис. 5.1, 5.2).

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, $p=0,137$ (рис. 5.3).

Середня тривалість резекції ВВ і портопластики в основній групі склала 29,4 (21–68) хв., медіана – 26 хв (рис. 5.4).

Тенденцію до більшої тривалості оперативного втручання в основній групі ми пов'язували із необхідністю портопластики та значимо більшою

частотою резекцій нижньої порожнистої вени і конfluence жовчовивідних шляхів.

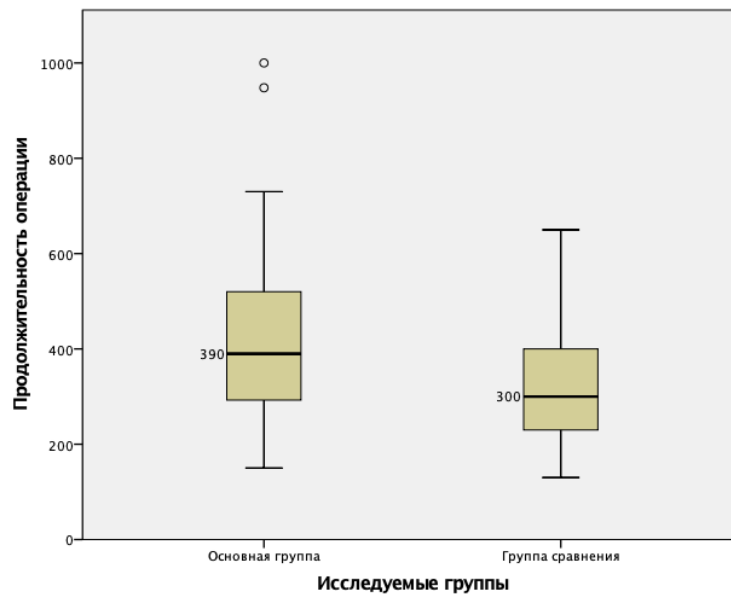


Рис. 5.1. Порівняння тривалості оперативного втручання, хв., відмінність значима, $p=0,005$.

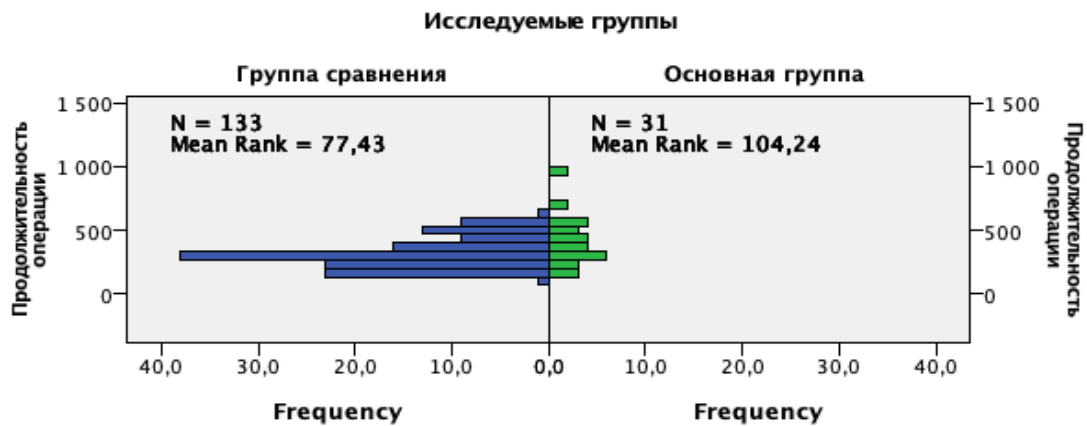


Рис. 5.2. Аналіз непараметрических змінних – U-тест Манна-Уїтні тривалості оперативного втручання, хв., відмінність значима, $p=0,005$.

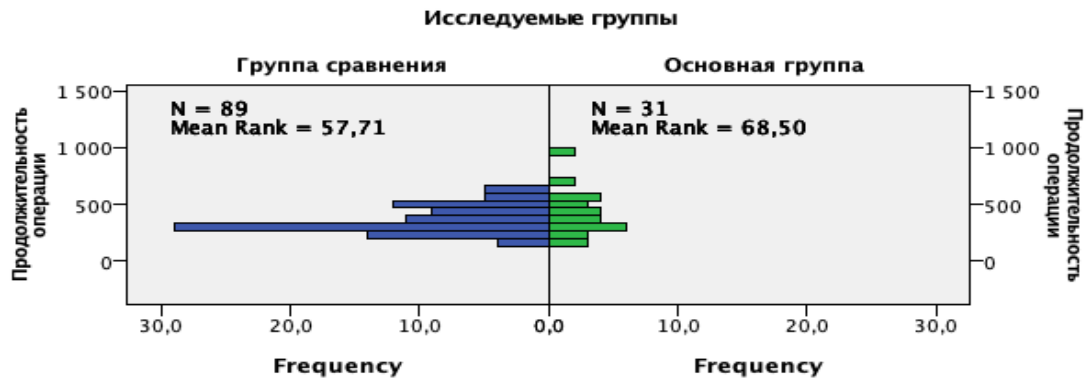


Рис. 5.3. Аналіз непараметрических змінних – U-тест Манна-Уїтні тривалості оперативного втручання, після виключення економних резекцій печінки, хв., відмінність не значима, $p = 0,137$.

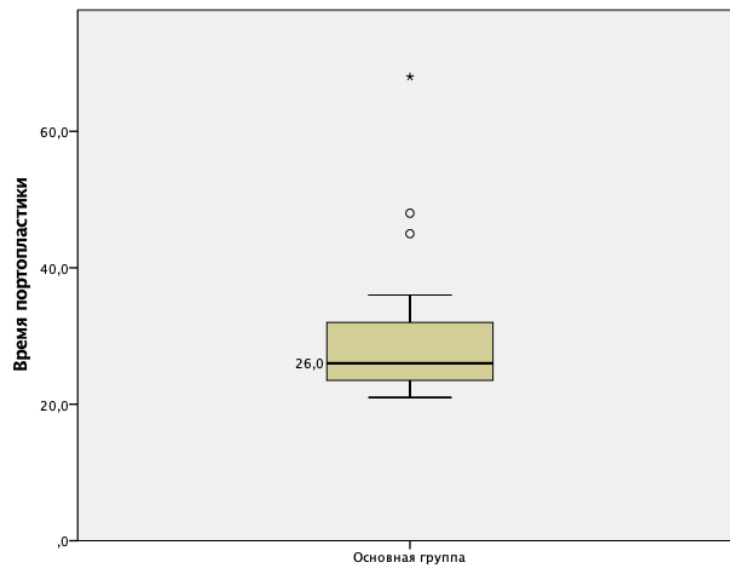


Рис. 5.4. Тривалість резекції ВВ та портопластики в основній групі, хв.

Із накопиченням досвіду, середній час виконання оперативного втручання зменшився. Кореляційний аналіз залежності тривалості оперативного втручання від його дати (непрямий маркер набутого досвіду) дозволяє виявити наявність «кривої навчання», як в загальній вибірці, так і в кожній із досліджуваних груп окремо (табл. 5.2, 5.3, рис. 5.5–5.7). У той же час, аналогічна, статистично значуща кореляція для терміну виконання портопластики відсутня (табл. 5.4, рис 5.7). На нашу думку, причинами «стабільності» цього показника є відносно невелика кількість даних

оперативних втручань (мала вибірка) і значна технічна складність та варіативність пластики ВВ при її пухлинному тромбозі.

Таблиця 5.1.

Порівняльний аналіз характеристик оперативних втручань в досліджуваних групах хворих

	Основна група				Група порівняння				Рівень значимості (p)
	Середнє значення	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум	Середнє значення	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум	
Тривалість операції, хв	432,5	206,8	150	1000	322,2	123,5	130	650	0,005*
Теплова ішемія, хв	53,8	27,2	20	120	47,5	33,4	10	182	0,075
Крововтрата, мл	1284,8	1171,9	200	5000	1028,2	886,2	100	4000	0,231
Трансфузія Ер.маси, кількість доз	2,7	2,9	0	11	2,0	2,2	0	10	0,368
Трансфузія СЗП, кількість доз	2,8	2,3	0	10	1,8	1,6	0	7	0,023*

Примітка: * – значимі відмінності розподілу на рівні $p < 0,05$, аналіз непараметричних змінних – U-тест Манна-Уїтні

Таблиця 5.2.

Середній час виконання оперативного втручання в початковому та кінцевому періодах дослідження, хв

Роки	Основна група	Група порівняння *
2002–2007	683,1	412,8
2008–2016	359,3	322,5

Примітка: * – обширні та розширені втручання.

Таблиця 5.3.

**Результати розрахунку непараметричної кореляції Спірмана тривалості
та дати операції**

Основна група		Тривалість операції	Дата операції
Тривалість операції	Коефіцієнт кореляції	1,000	-,731
	p	.	,000*
	N	31	31
Дата операції	Коефіцієнт кореляції	-,731	1,000
	p	,000*	.
	N	31	31
Група порівняння		Тривалість операції	Дата операції
Тривалість операції	Коефіцієнт кореляції	1,000	-,244
	p	.	,005*
	N	133	133
Дата операції	Коефіцієнт кореляції	-,244	1,000
	p	,005*	.
	N	133	133

Примітка: * – кореляція значима при $p < 0,01$.

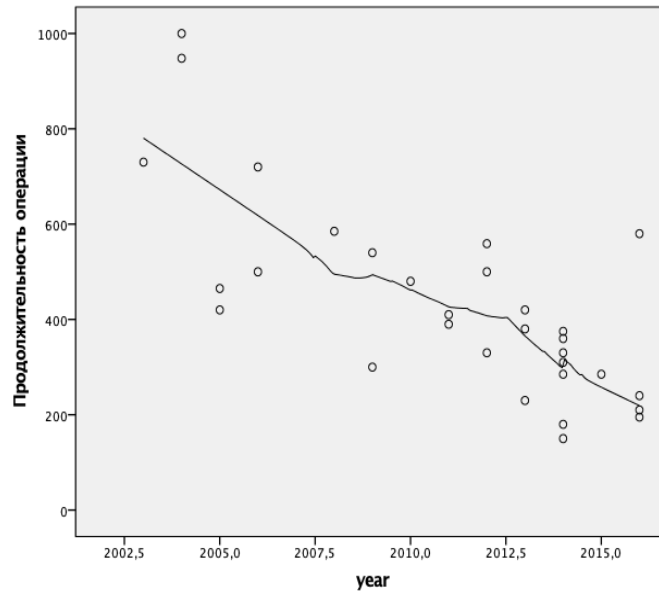


Рис. 5.6. «Крива навчання» часу виконання оперативного втручання в основній групі, хв., $p=0,000$.

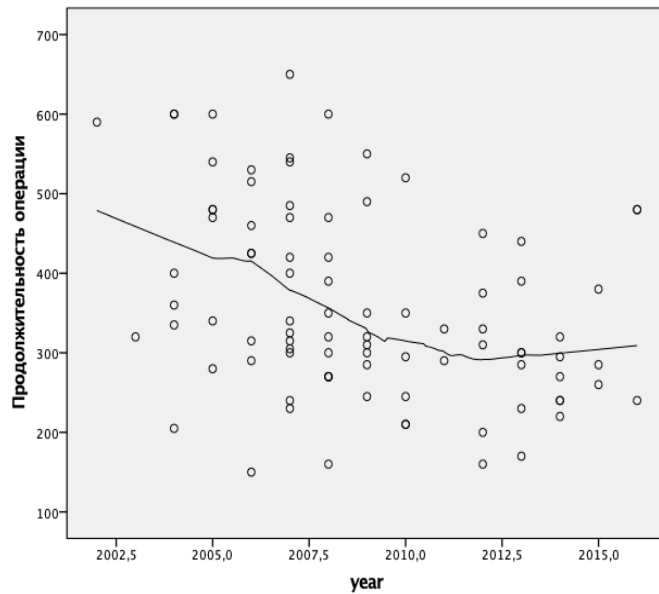


Рис. 5.6. «Крива навчання» часу виконання оперативного втручання в групі порівняння, хв., $p=0,005$.

Середня тривалість теплової ішемії печінки (час використання прийому Прінгля) в основній групі і групі порівняння склала 53,8 хв. і 47,5 хв. відповідно. Різниця між групами не було статистично значимою – $p=0,075$ (табл. 5.1, рис. 5.8).

**Результати розрахунку непараметричної кореляції Спірмана тривалості
портопластики та дати операції**

Основна група		Тривалість операції	Дата операції
Тривалість портопластики	Коефіцієнт кореляції	1,000	-,345
	p	.	,058
	N	31	31
Дата операції	Коефіцієнт кореляції	-,345	1,000
	p	,058	.
	N	31	31

Примітка: кореляція значима при $p < 0,05$.

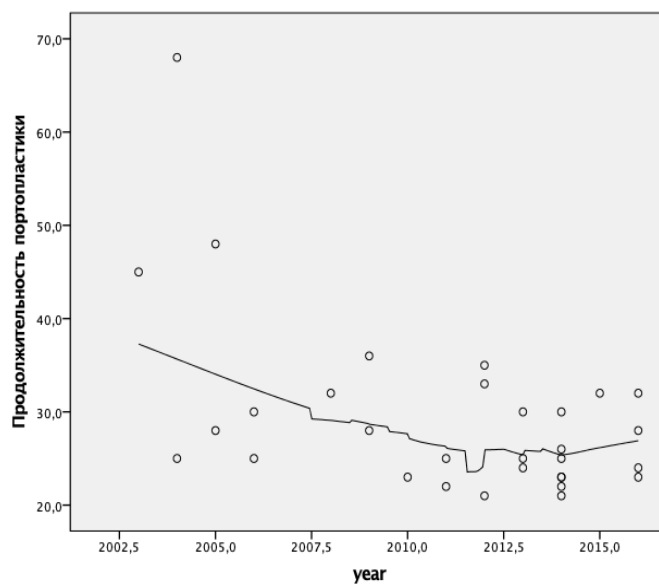


Рис. 5.7. Недостовірна кореляція терміну виконання портопластики з накопиченням досвіду оперативних втручань, хв., $p=0,056$.

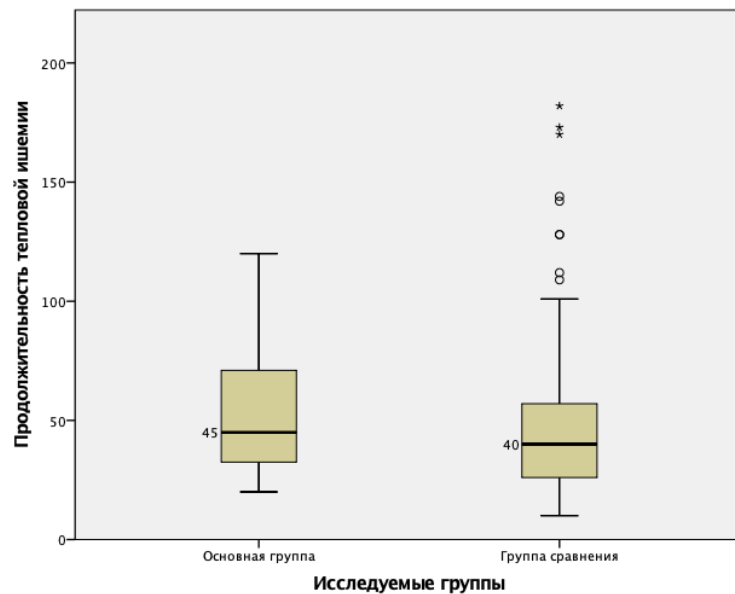


Рис. 5.8. Порівняння тривалості теплової ішемії, хв., відмінність не значима, $p=0,231$.

Середні інтраопераційна крововтрата та об'єм інтраопераційної трансфузії еритроцитарної маси були вищі в основній групі, проте відмінності не були достовірними (табл. 5.1, рис. 5.9, 5.10). У той же час, статистично значимим був більший об'єм трансфузії свіжозамороженої плазми в основній групі (табл. 5.1, рис. 5.11). При аналізі залежності обсягу інтраопераційної крововтрати від накопичення досвіду оперативних втручань, виявлена помірна, але статистично достовірна негативна кореляція в основній групі ($p=0,038$) і в групі порівняння при виконанні обширних і розширених резекцій ($p=0,031$) (табл. 5.5, 5.6).

Таблиця 5.5.

**Середня крововтрата в початковому та кінцевих
періодах дослідження, мл**

Роки	Основна група	Група порівняння*
2002–2007	1707,1	1406,8
2008–2016	1161,7	1023,1

Примітка: * – обширні та розширені втручання.

Таблиця 5.6.

Результати розрахунку непараметричної кореляції Спірмана тривалості та дати операції

Основна група		Крововтрата	Дата операції
Тривалість операції	Коефіцієнт кореляції	1,000	-,374
	p	.	,038*
	N	31	31
Дата операції	Коефіцієнт кореляції	-,374	1,000
	p	,038*	.
	N	31	31

Примітка: * – кореляція значима при $p < 0,05$.

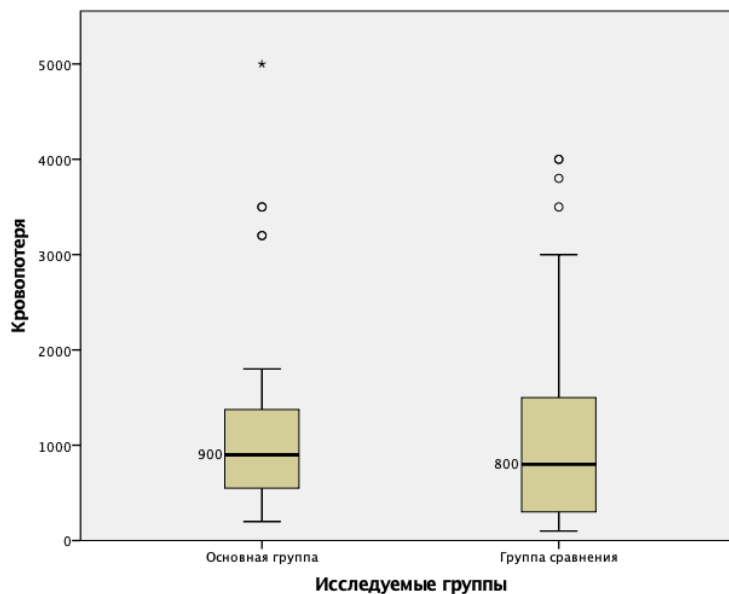


Рис. 5.11. Порівняння інтраопераційної крововтрати в досліджуваних групах, хв., відмінність незначима, $p=0,075$.

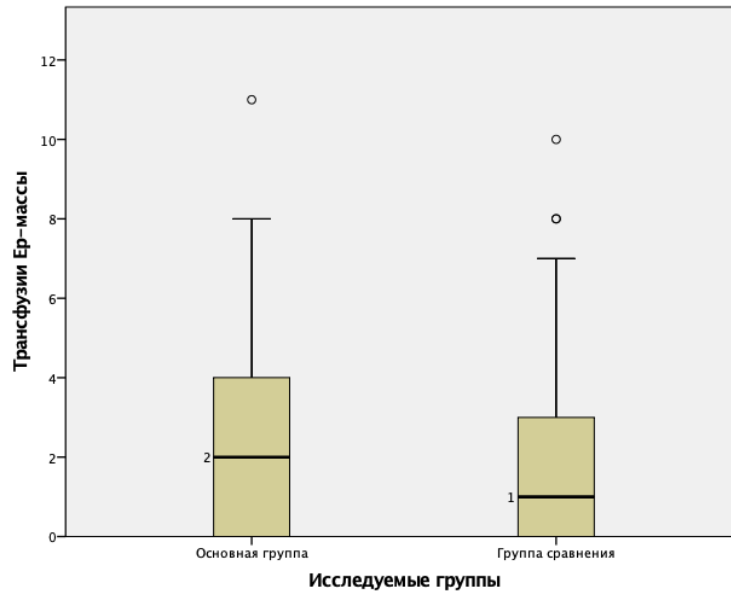


Рис. 5.10. Порівняння об'єму інтраопераційної трансфузії еритроцитарної маси в досліджуваних групах, хв., відмінність незначима, $p=0,368$.

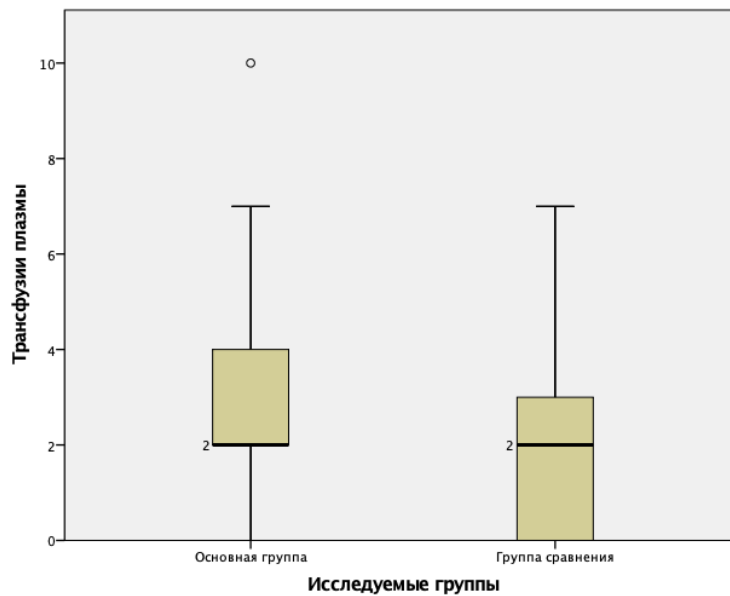


Рис. 5.10. Порівняння об'єму інтраопераційної трансфузії свіжозамороженої плазми в досліджуваних групах, хв., відмінність значима, $p=0,023$.

Таким чином, значна технічна складність оперативних втручань в основній групі знаходить відображення в їх більшій середній тривалості (достовірна розбіжність), більшій тривалості теплової ішемії, більшою

крововтратою, а також в необхідності більшого об'єму гемотрансфузії і трансфузії свіжозамороженої плазми (достовірна розбіжність). Кореляційний аналіз дозволив встановити, що з накопиченням досвіду, тривалість оперативних втручань та інтраопераційна крововтрата значимо зменшились в обох досліджуваних групах.

5.1.2. Аналіз динаміки лабораторних показників в післяопераційному періоді

Порівнюючи дані лабораторних показників, ми мали на меті вивчити динаміку кожного з них на різних етапах раннього післяопераційного періоду, а також виявити їх відмінності в досліджуваних групах. Для аналізу нами були відібрані дані наступних тестів – АЛТ і АСТ (оцінка ступеню цитолізу гепатоцитів), загальний білірубін (оцінка детоксикаційної функції печінки), креатинін сироватки (оцінка клубочкової фільтрації), загальний білок і протромбіновий час (оцінка білково-синтезуючої функції печінки), гемоглобін (оцінка кровотворення), лейкоцити і тромбоцити (оцінка виникнення септичних ускладнень). Статистичну значимість відмінностей показників між групами виявляли за допомогою тесту Крускала-Уолліса та підтверджували тестом Манна-Уїтні. Достовірність зміни змінної в динаміці між часовими періодами – 1, 5 і 14 доби післяопераційного періоду, аналізували за допомогою критерію Фрідмана та підтверджували за допомогою тесту Вілкоксона.

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 п/о періоду, з подальшим зниженням до 5-м і поверненню її до передопераційного рівня до 14-ї доби (табл. 5.7, рис. 5.11, 5.12). Парадоксально, але на всіх етапах післяопераційного періоду, середні значення рівня АЛТ вищі в групі порівняння (рис. 5.11). Ця різниця підтверджується при порівнянні вибірок показника АЛТ на 5-ту добу

післяопераційного періоду, за допомогою тесту Манна-Уїтні ($p=0,016$). Ми не змогли пояснити цей феномен. У той же час рівень АСТ в різні доби змінювався різнонаправлено (рис. 5.12). Середній показник був вищим на 1-у добу в групі порівняння і навпаки, на 5-ту і 14-ту доби. Однак статистично значимих відмінностей змін АСТ між досліджуваними групами виявлено не було (табл. 5.7).

Таблиця 5.7.

**Динаміка зміни рівня трансаміназ крові на різних етапах
післяопераційного періоду**

	Основна група				p – value (відмінність від п/о рівня)	Група порівняння				p – value (відмінність від п/о рівня)	p – value (відмінність між групами)
	Середнє значення	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум		Середнє значення	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум		
АЛТ, МЕ/л п/о	56,4	44,7	12	156	–	64,8	61,8	6	334	–	0,672
АЛТ, МЕ/л 1-а доба	156,1	97,4	29	391	0,000*	220,2	150,4	25	872	0,000*	0,056
АЛТ, МЕ/л 5-а доба	85,5	55,1	29	242	0,001*	129,7	88,4	16	399	0,000*	0,016*
АЛТ, МЕ/л 14-а доба	76,8	55,1	20	238	0,117	89,2	120,7	6	790	0,377	0,838
АСТ, МЕ/л п/о	47,8	27,4	11	130	–	54,8	50,1	8	330	–	0,917
АСТ, МЕ/л 1-а доба	225,2	131,7	75	570	0,000*	283,0	207,3	6	930	0,000*	0,285
АСТ, МЕ/л 5-а доба	117,4	278,1	20	1440	0,031*	75,4	55,2	6	306	0,000*	0,501
АСТ, МЕ/л 14-а доба	153,6	486,4	16	2426	0,638	69,2	107,8	3	840	0,633	0,870

Примітка: * – значимі відмінності розподілу на рівні $p<0,05$.

Зміни рівня трасаміназ крові, окрім резекції печінки, можуть бути викликані іншими причинами, наприклад цитолізом внаслідок вірусного гепатиту або фармакологічною токсичністю. Можливо, внаслідок цих або будь-яких інших неврахованих факторів, динаміка цього показника дещо відрізняється від очікуваної. Також вірогідною причиною, яка не дозволяє з упевненістю пояснити спостережувані зміни АЛТ і АСТ, є відносно низька вибірка в основній групі.

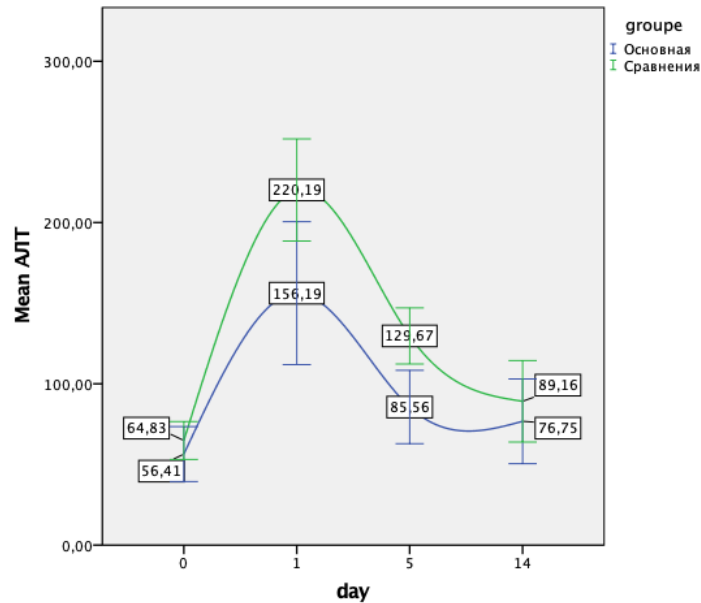


Рис. 5.11. Динаміка зміни рівня АЛТ крові на різних етапах післяопераційного періоду(МЕ/л).

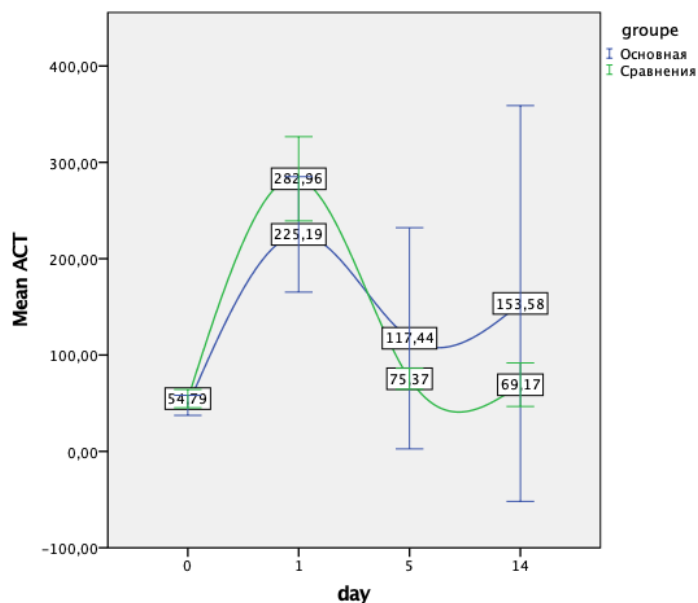


Рис. 5.12. Динаміка зміни рівня АСТ крові на різних етапах післяопераційного періоду(МЕ/л).

Більш очевидною виявилась динаміка рівня загального білірубіну на різних етапах післяопераційного періоду (табл. 5.8, рис. 5.13).

Таблиця 5.8.

Динаміка зміни рівня загального білірубіну крові на різних етапах післяопераційного періоду

Загальний білірубін, мкмоль/л	Основна група				p – value (відмінність від п/о рівня)	Група порівняння				p – value (відмінність від п/о рівня)	p – value (відмінність між групами)
	Середнє значення	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум		Середнє значення	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум		
п/о	16,2	10,0	5	53	–	16,7	15,0	4	114	–	0,655
1-а доба	60,8	55,3	10	250	0,000*	40,0	33,3	5	215	0,000*	0,087
5-а доба	46,8	69,3	7	242	0,014*	24,0	51,1	5	499	0,005*	0,032*
14-а доба	44,1	113,1	6	568	0,122	27,5	79,2	4	666	0,105	0,019*

Примітка: * – значимі відмінності розподілу на рівні $p < 0,05$.

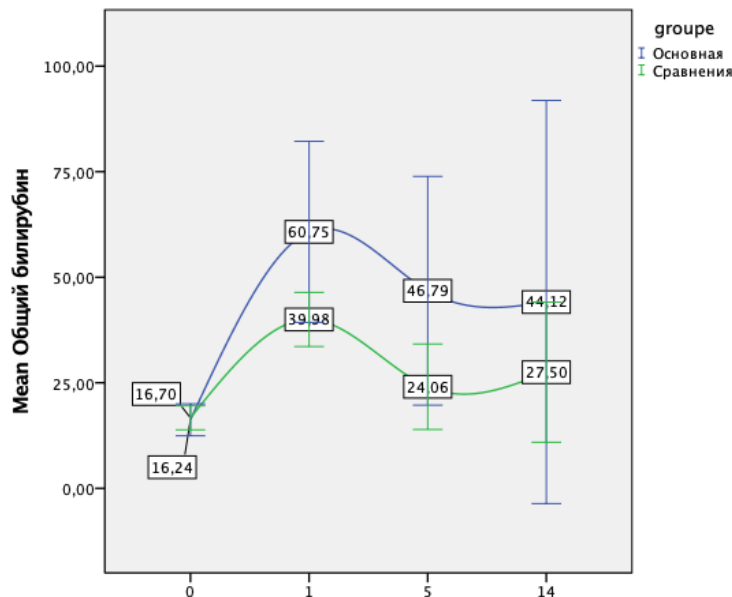


Рис. 5.13. Динаміка зміни рівня загального білірубіну крові на різних етапах післяопераційного періоду (мкмоль/л).

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.

Оскільки рівень загального білірубіну крові є важливим лабораторним маркером печінкової недостатності, ми оцінювали вплив на нього передопераційних параметрів (стать, вік, гепатити В, С, цироз печінки), характеру оперативного втручання (об'єм резекції печінкової паренхіми, судинні реконструкції) та інтраопераційних показників (тривалість операції і теплової ішемії печінки, обсяг крововтрати та гемотрансфузії) за допомогою методу логістичної біноміальної регресії. За даними аналізу, три змінні вказують на підвищення ризику післяопераційного холестазу – об'єм резекції паренхіми печінки ($p=0,000$), об'єм інтраопераційної крововтрати ($p=0,004$) та наявність цирозу печінки ($p=0,046$). Наявність достовірної кореляції об'єму резекції паренхіми печінки та виникнення післяопераційного холестазу підтверджується побудовою таблиць спряженості з тестом Хі-квадрат Пірсона ($p=0,000$) (рис. 5.14).

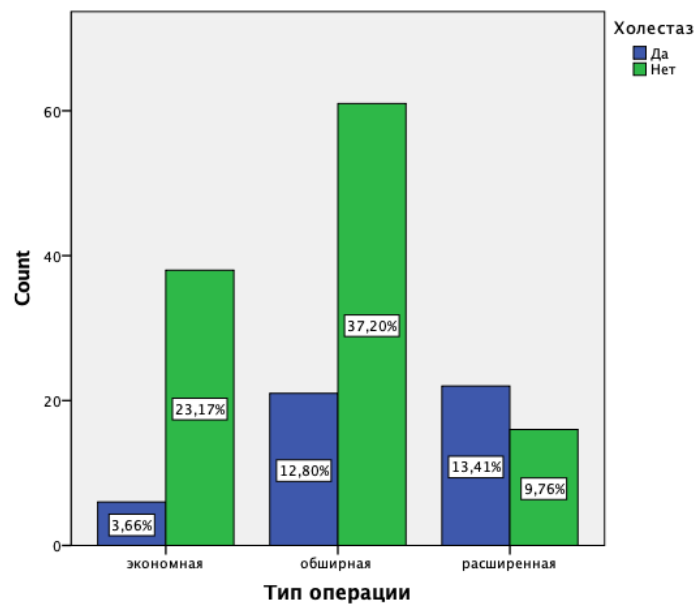


Рис. 5.14. Взаємозв'язок післяопераційного холестазу та об'єму резекції паренхіми печінки ($p=0,000$).

Проте, цей метод не підтверджує значимість цирозу печінки в прогнозуванні розвитку холестазу, що не є логічно та на наш погляд є результатом спотворення вибірки внаслідок переважного виконання хворим з цирозом печінки економних резекцій. Також цікаво відзначити, що не виявлено очікуваної достовірної кореляції тривалості теплової ішемії печінки та післяопераційної гіпербілірубінемії ($p=0,138$) (рис. 5.15).

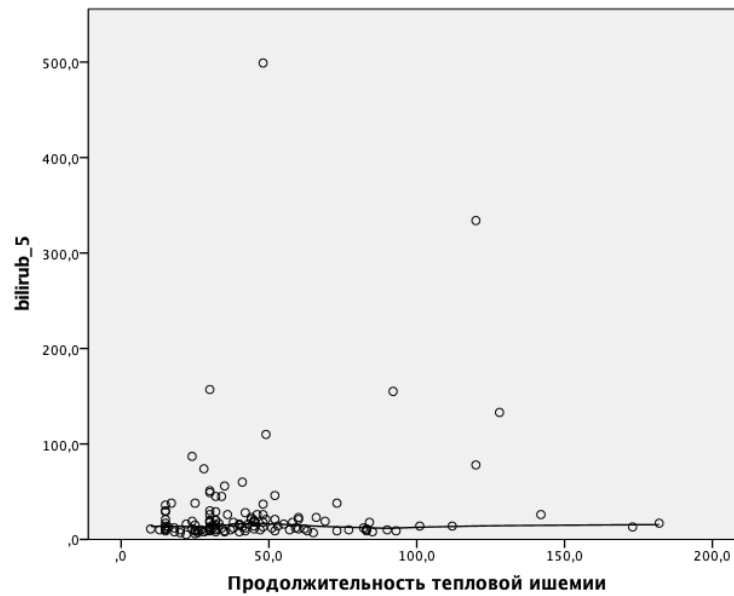


Рис. 5.15. Відсутність кореляції післяопераційного холестазу та тривалості теплової ішемії печінки ($p=0,138$).

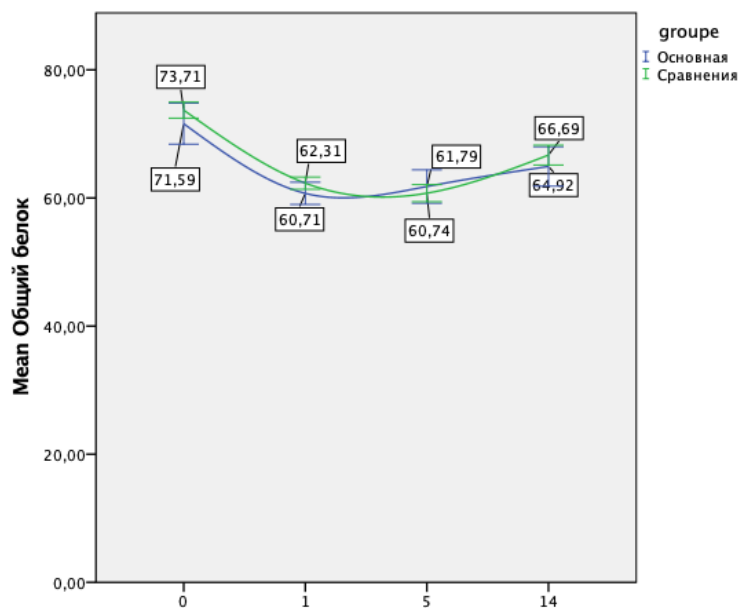


Рис. 5.16. Динаміка зміни рівня загального білка крові на різних етапах післяопераційного періоду (г/л).

Білково-синтетична функція печінки симетрично порушувалася в обох групах (табл. 5.9). 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 (табл. 5.9, рис. 5.16).

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 (табл. 5.9, рис. 5.17).

Таблиця 5.9.

Динаміка зміни рівня загального білка крові і протромбінового часу на різних етапах післяопераційного періоду

	Основна група				p – value (відмінність від п/о рівня)	Група порівняння				p – value (відмінність від п/о рівня)	p – value (відмінність між групами)
	Середнє значення	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум		Середнє значення	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум		
Заг. білок г/л, п/о	71,6	8,4	43	90	–	73,7	6,6	51	86	–	0,127
Заг. білок г/л, 1-доба	60,7	4,4	51	70	0,000*	62,3	4,9	46	74	0,000*	0,097
Заг. білок г/л, 5-доба	61,8	6,7	43	74	0,000*	60,7	6,6	44	75	0,000*	0,192
Заг.білок г/л, 14-доба	64,9	7,3	54	88	0,006*	66,7	7,3	52	99	0,000*	0,150
PTt, сек. п/о	15,6	3,1	10	22	–	15,6	2,6	11	27	–	0,932
PTt, сек. 1-доба	22,0	2,8	15	26	0,000*	21,1	6,2	13	65	0,000*	0,246
PTt, сек. 5-доба	18,2	4,0	12	30	0,017*	17,4	3,7	12	29	0,001*	0,506
PTt, сек. 14-доба	17,2	3,5	12	25	0,358	15,4	2,5	10	22	0,488	0,085

Примітка: * – значимі відмінності розподілу на рівні $p < 0,05$.

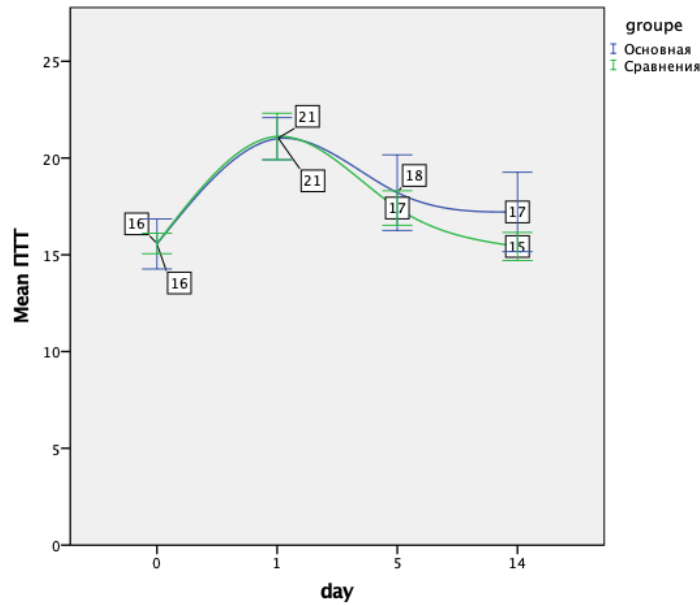


Рис. 5.17. Динаміка зміни рівня протромбінового часу на різних етапах післяопераційного періоду (с).

Показник креатиніну крові статистично достовірно підвищувався на 1-у добу післяопераційного періоду в порівнянні з передопераційним рівнем, що відображало зниження клубочкової фільтрації внаслідок гіповолемії (крововтрата, перспірація із операційного поля, асцитопродукція і т.д.) (табл. 5.10, рис. 5.18). Між досліджуваними групами значимих відмінностей розподілу показника на 1-у добу не виявлено. На 5-у і 14-у добу післяопераційного періоду рівень креатиніну статистично значимо не відрізнявся від передопераційного.

Зміни гемоглобіну були передбачуваними в обох досліджуваних групах – зниження на 1-у добу і поступове вирівнювання із передопераційним рівнем (табл. 5.11). Розподіл показника на різних етапах післяопераційного періоду, між групами, значимо не відрізнялися.

Рівень лейкоцитів крові статистично достовірно підвищувався на 1-у добу післяопераційного періоду в обох групах. При аналізі динаміки показника за допомогою тесту Вілкоксона, в основній групі він на 5-у і 14-у добу був співставний з передопераційним рівнем. У той же час, в групі порівняння мали місце статистично значимі відмінності (табл. 5.11). При

порівнянні показника в двох групах за допомогою тесту Манна-Уїтні, достовірних відмінностей не спостерігалось. Причина невідповідності результатів двох методів можливо пов'язана з відносно малою вибіркою в основній групі.

Таблиця 5.10.

**Динаміка зміни рівню креатиніну крові на різних етапах
післяопераційного періоду**

Креатинін мкмоль/л	Основна група				p – value (відмінність від п/о рівня)	Група порівняння				p – value (відмінність від п/о рівня)	p – value (відмінність між групами)
	Середнє значення	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум		Середнє значення	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум		
п/о	82,0	16,1	49	136	–	79,3	18,4	25	135	–	0,245
1-а доба	113,0	28,0	49	180	0,000*	105,8	29,7	50	270	0,000*	0,062
5-а доба	90,7	34,8	46	190	0,400	78,8	25,6	5	200	0,268	0,200
14-а доба	80,4	40,9	48	260	0,237	75,3	27,5	21	251	0,065	0,783

Примітка: * – значимі відмінності розподілу на рівні $p < 0,05$.

Рівень тромбоцитів крові статистично достовірно знижувався на 1-у добу післяопераційного періоду в обох групах. В подальшому, середні показники вирівнювалися із передопераційними, однак показники статистичної значимості були відмінні в різних групах, по аналогії з динамікою лейкоцитів.

Таким чином, динаміка зміни досліджуваних показників була в цілому прогнозованою для різних етапах пострезекційного післяопераційного періоду. Зокрема, аналіз динаміки рівнів трансаміназ і загального білірубину 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.

Таблиця 5.11.

Динаміка зміни показників загального аналізу крові на різних етапах післяопераційного періоду

	Основна група				p – value (відмінність від п/о рівня)	Група порівняння				p – value (відмінність від п/о рівня)	p – value (відмінність між групами)
	Середнє значення	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум		Середнє значення	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум		
Гемоглобін п/о	121,3	22,1	71	157	–	122,1	31,2	76	167	–	0,530
Гемоглобін 1-доба	113,3	16,1	88	155	0,036*	113,9	21,4	63	169	0,000*	0,590
Гемоглобін 5-доба	111,4	14,9	89	157	0,027*	112,3	18,6	77	161	0,000*	0,720
Гемоглобін 14-доба	112,2	14,8	86	156	0,069	112,8	19,3	9	155	0,000*	0,615
Лейкоцити п/о	7,5	2,7	3	12	–	8,5	9,4	3	70	–	0,293
Лейкоцити 1-доба	10,4	3,1	4	16	0,001*	14,4	18,9	3	135	0,000*	0,614
Лейкоцити 5-доба	8,9	2,3	5	15	0,077	10,4	10,2	3	81	0,000*	0,620
Лейкоцити 14-доба	8,8	3,4	4	17	0,190	12,8	21,3	4	144	0,002*	0,314
Тромбоцити п/о	276,3	115,3	120	636	–	253,4	102,3	76	698	–	0,416
Тромбоцити 1-доба	221,9	71,7	125	430	0,005*	222,7	93,8	28	700	0,000*	0,839
Тромбоцити 5-доба	226,0	94,1	96	506	0,081	235,7	89,7	86	447	0,047*	0,493
Тромбоцити 14-доба	261,5	122,9	14	506	0,372	273,0	108,6	8	538	0,041*	0,960

Примітка: * – значимі відмінності розподілу на рівні $p < 0,05$.

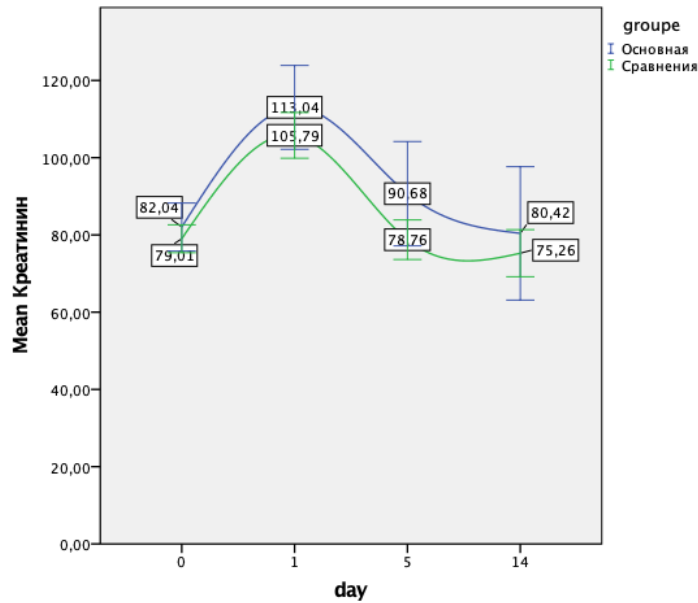


Рис. 5.18. Динаміка зміни рівня креатиніну крові на різних етапах післяопераційного періоду (мкмоль/л).

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. Вплив фактора об'єму резектованої паренхіми на виникнення холестазу підтверджується методом логістичної біноміальної регресії. Однак, резекція ВВ таким фактором ризику не була.

5.2. Аналіз клінічних результатів післяопераційного періоду

5.2.1. Порівняльний аналіз лішко-доби у ВРІТ та післяопераційного лішко-доби у досліджуваних групах хворих

Враховуючи, більшу складність оперативних втручань в основній групі, середній лішко-доба у ВРІТ був удвічі довший, ніж в групі порівняння (1,4 доби і 3,0 доби відповідно) (табл. 5.12, рис. 5.19). Порівняльний аналіз розподілу даного показника підтверджує наявність статистично достовірної різниці між групами ($p=0,001$) (табл. 5.12).

Таблиця 5.12.

**Післяопераційний ліжко-доба і ліжко-доба у ВРІТ в досліджуваних
групах хворих**

	Основна група				Група порівняння				Рівець значимості (p)
	Середнє значення	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум	Середнє значення	Стандартне відхилення	Мінімум	Максимум	
ВРІТ-ліжко- доба, доби	3,0	3,5	1	19	1,7	1,4	1	12	0,001*
П/о ліжко- доба, доби	21,2	10,1	9	53	20,0	9,8	7	59	0,441

Примітка: * – значимі відмінності розподілу на рівні $p < 0,05$, аналіз непараметричних змінних – U-тест Манна-Уїтні.

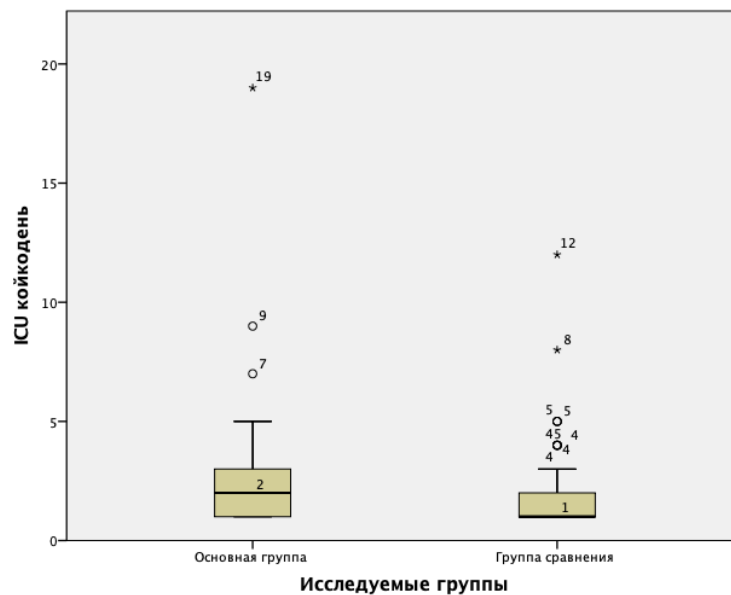


Рис. 5.19. ВРІТ ліжко-доба в досліджуваних групах хворих, доби, відмінність значима, $p=0,001$.

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 діб відповідно), ні при аналізі розподілу ($p=0,441$) (табл. 5.12, рис. 5.20).

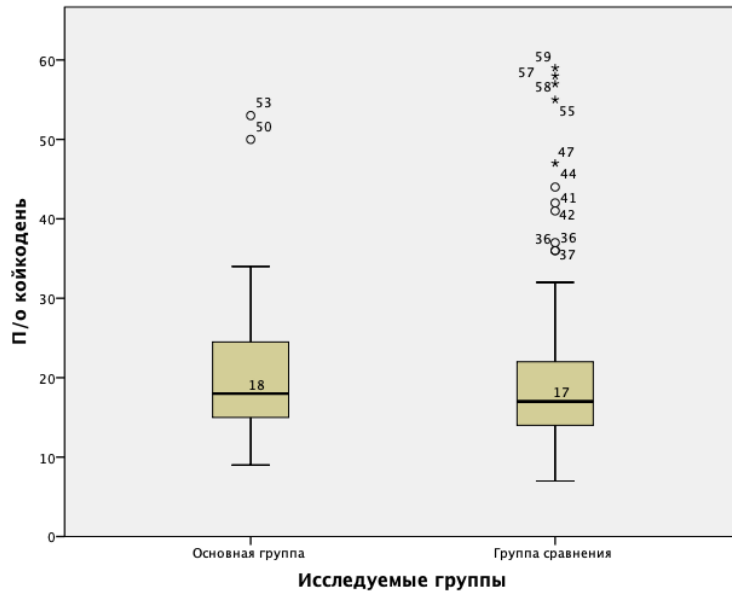


Рис. 5.20. Післяопераційний ліжко-доба в досліджуваних групах хворих, доби, відмінність не значима, $p=0,441$.

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 ГЦК на фоні цирозу печінки, що може являтися важливим фактором зрівняння тривалості післяопераційного дня між групами (рис. 5.21).

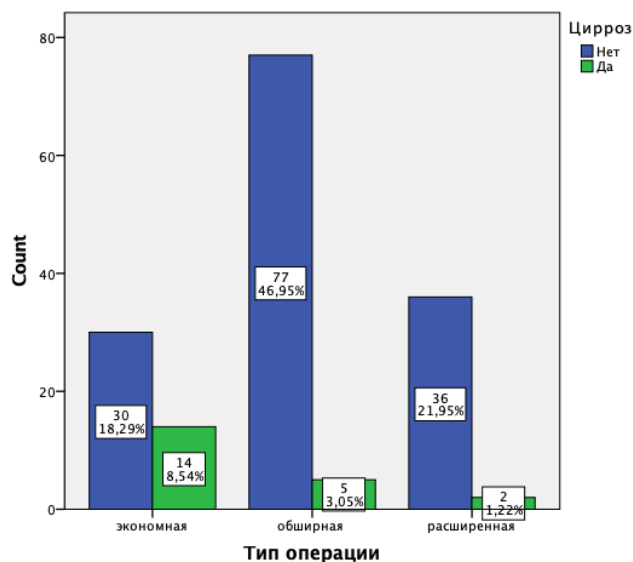


Рис. 5.21. Розподіл хворих із цирозом печінки в залежності від об'єму резекції печінки.

5.2.2. Порівняльний аналіз післяопераційних ускладнень в досліджуваних групах хворих

Для співставлення частоти післяопераційних ускладнень в досліджуваних групах, використовували класифікацію Dindo-Clavien. Розподіл кількості та частоти ускладнень різної категорії тяжкості по групах представлено в таблиці 5.13. В основній групі частота ускладнень II, IIIb і IVb ст. була значимо вищою, ніж в групі порівняння (рис. 5.22).

Таблиця 5.13.

Кількість і частота післяопераційних ускладнень в досліджуваних групах за класифікацією Dindo-Clavien

	Основна група	Група порівняння	Загальна вибірка	Рівень значимості (p)
II	8 (25,8%)	9 (6,8%)	17 (10,4%)	0,001*
IIIa	13 (41,9%)	19 (14,3%)	32 (19,5%)	<0,001*
IIIb	–	3(2,3%)	3 (1,8%)	0,399
IVa	8 (25,8%)	12 (9,0%)	20 (12,2%)	0,010*
IVb	–	–	–	–
V	2 (6,5%)	3 (2,3%)	5 (3,0%)	0,221

Примітка: * – значимі відмінності розподілу на рівні $p < 0,05$.

Для аналізу окремих післяопераційних ускладнень ми розділили їх на специфічні для резекції печінки (ППН, енцефалопатія, тривала асцитопродукція, тромбоз ВВ, біліарні ускладнення) і неспецифічні (п/о кровотеча, перфорація кишечника, ексудативний плеврит, сепсис, інфаркт міокарда). Кількість та частота післяопераційних ускладнень в досліджуваних групах хворих представлені в таблиці 5.14.

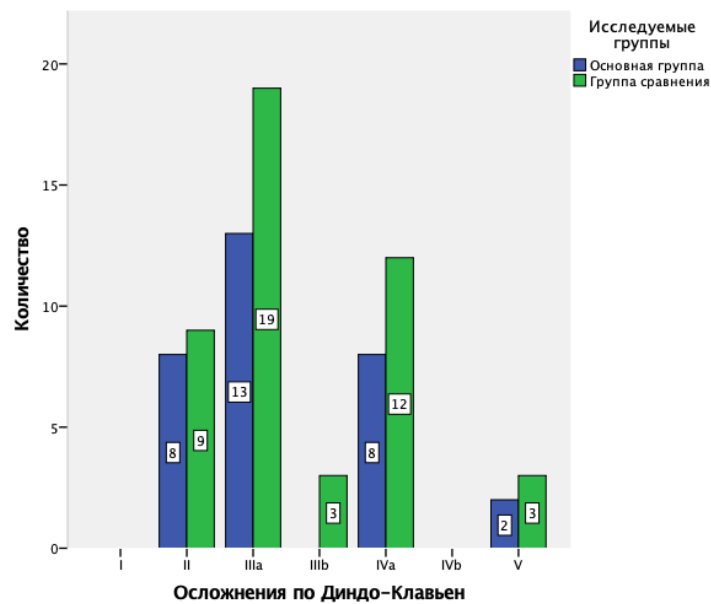


Рис. 5.22. Розподіл ускладнень за класифікацією Dindo-Clavien в досліджуваних групах.

Для визначення поняття і ступеню ППН, ми використовували визначення та класифікацію міжнародної групи вивчення хірургії печінки. Під ППН розуміли набуте порушення здатності печінки підтримувати свої синтезуючі, екскреторні та дезінтоксикаційні функції, що характеризується збільшенням міжнародного нормалізованого відношення та гіпербілірубінемією на 5-ту добу післяопераційного періоду та пізніше [177]. Категорія А визначалась як наявність лабораторних змін без необхідності будь-якої терапії, категорія В як наявність ознак ППН яка коригувалась медикаментозно і категорія С як наявність ознак ППН з необхідністю інвазивної терапії (штучна вентиляція легень, гемодіаліз, то що) [177].

В основній групі і групі порівняння ППН категорій В та С мала місце у 12 (38,7 %) і 11 (8,3 %) хворих відповідно – різниця статистично достовірна (табл. 5.14, рис. 5.23). Відповідно, очікуваною була і велика частота в основній групі окремих проявів ППН – печінкової енцефалопатії та тривалої асцитопродукції (табл. 5.13).

При аналізі чинників ризику розвитку ППН методом логістичної біноміальної регресії, такими із показників достовірності $p < 0,05$, є об'єм

резекції печінки ($p=0,001$), вірусний гепатит С ($p=0,012$) і резекція жовчовивідних шляхів ($p=0,027$). Наявність кореляції між об'ємом резекції печінки і ризиком ППН підтверджується тестом Хі-квадрат Пірсона (рис. 5.24).

Таблиця 5.14.

Кількість і частота післяопераційних ускладнень у досліджуваних групах

Тип ускладнення		Частота виникнення			Значимість відмінностей (Хі-квадрат)
		Загальна вибірка (N=164)	Основна група (N=31)	Група порівняння (N=133)	
Специфічні	Печінкова недостатність	33 (20,1%)	15 (48,4%)	18 (13,5%)	<0,001*
	Тромбоз воротної вени	2 (1,2%)	1 (3,2%)	1 (8,3%)	0,260
	Енцефалопатія	10 (6,1%)	5 (16,1%)	5 (3,8%)	0,010*
	Біліарні ускладнення	16 (9,8%)	5 (16,1%)	11 (8,3%)	0,184
	Тривала асцитопродукція	32 (19,5%)	10 (32,3%)	22 (16,5%)	0,047*
Неспецифічні	Кровотеча	2 (1,5%)	0 (0%)	2 (1,5%)	0,492
	Сепсис	9 (5,5%)	5 (16,1%)	4 (3,0%)	0,004*
	Перфорація кишківника	3 (1,8%)	1 (3,2%)	2 (1,5%)	0,519
	Плеврит	12 (7,3%)	5 (16,1%)	7 (5,3%)	0,036*
	Інфаркт міокарда	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (0,8%)	0,628

Примітка: * – значимі відмінності розподілу на рівні $p<0,05$.

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 ($p<0,001$) корелюють із виникненням ППН (рис. 5.25). У той же час прогнозованої

значимої позитивної кореляції сепсису із резекцією жовчовивідних шляхів не виявлено ($p=0,296$).

Не зважаючи на виконання резекцій ВВ у всіх хворих основної групи, частота тромбозу ВВ між досліджуваними групами значимо не відрізнялася (табл. 5.14).

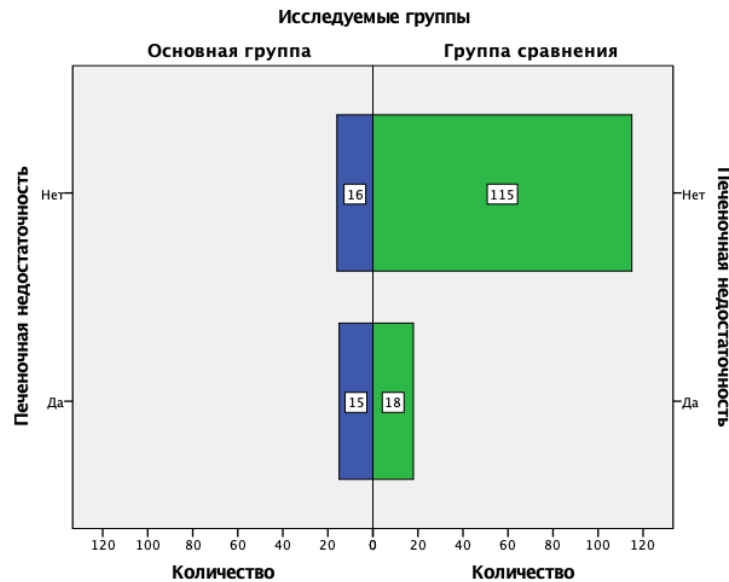


Рис. 5.23. Кількість хворих із печінковою недостатністю в досліджуваних групах, відмінність значима, $p<0,001$.

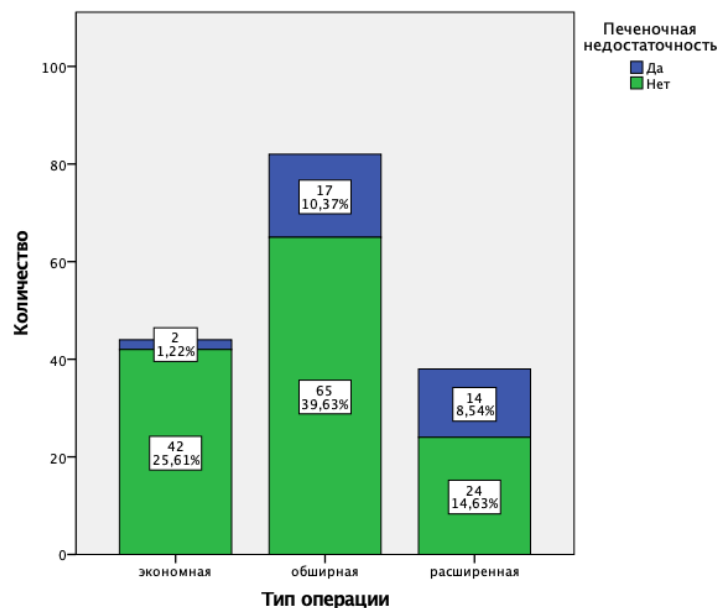


Рис. 5.24. Кореляція між об'ємом резекції паренхіми печінки і післяопераційною печінковою недостатністю, $p<0,001$.

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) (табл. 5.14). У хворих основної групи спостерігалася значимо більша частота виникнення ексудативного плевриту, який ми пов'язуємо з більшою за обсягом і тривалішою за часом асцитопродукцією.

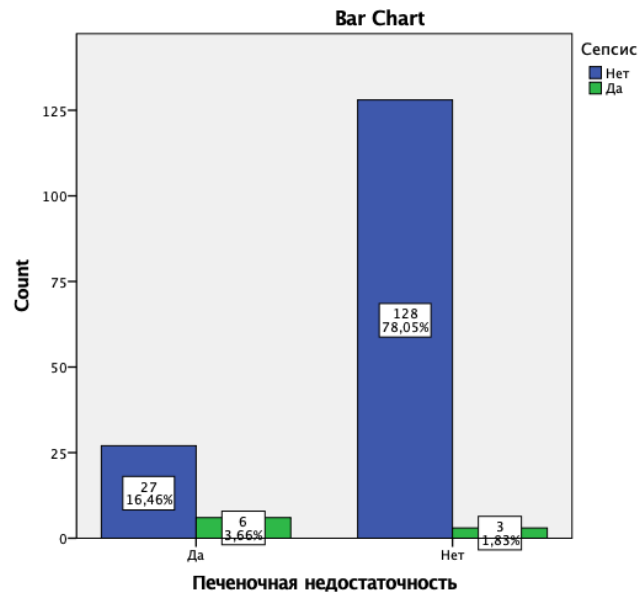


Рис. 5.25. Кореляція між післяопераційною печінковою недостатністю та сепсисом, $p < 0,001$.

5.2.3. Порівняльний аналіз післяопераційної летальності в досліджуваних групах хворих

Повторні оперативні втручання в ранньому післяопераційному періоді в основній групі виконувалися в 1 (3,2 %) випадку, в групі порівняння в 5 (3,8 %) випадках – різниця статистично недостовірна ($p = 0,887$). Характер ускладнень, які стали причиною релапаротомії представлений в таблиці 5.15.

Післяопераційна летальність в основній групі та у групі порівняння склала 6,5 % (n 2) і 2,3 % (n 3) відповідно (різниця статистично не значима, $p = 0,221$) (рис. 5.26). У загальній вибірці летальність склала 3,1 % (n 5). Структура і терміни летальності в досліджуваних групах представлені в таблиці 5.17. 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 ВВ.

Таблиця 5.16.

Причини релапаротомій у досліджуваних групах

Ускладнення	Основна група	Група порівняння	Загальна вибірка
Перфорація кишечника	1 (3,2%)	3 (2,3%)	4 (2,4%)
Внутрішньочеревна кровотеча	–	1 (0,8%)	1 (0,6%)
Некроз гепатикохоледоха	–	1 (0,8%)	1 (0,6%)
Всього	1 (3,2%)*	5 (3,8%)*	6 (3,7%)

Примітка: * – різниця статистично недостовірна, $p=0,887$.

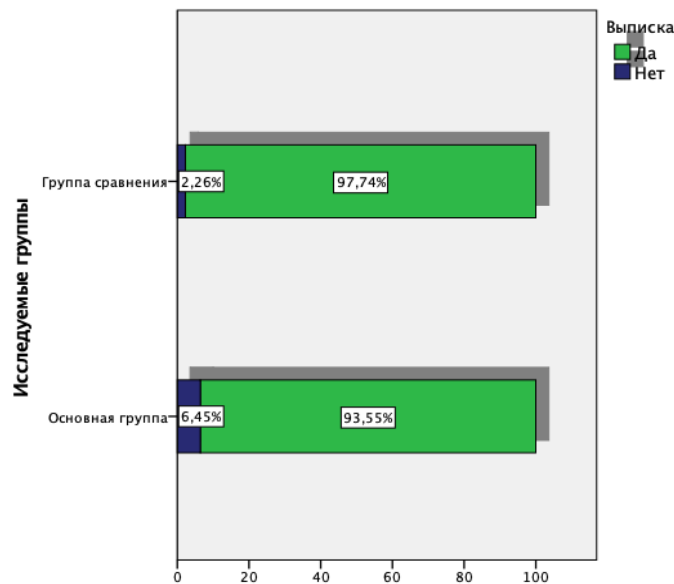


Рис. 5.26. Показник летальності в досліджуваних групах, відмінність не значима $p=0,221$.

Таблиця 5.17.

Структура і терміни летальності в досліджуваних групах

№ іст. хвороби/рік	Досліджувана група	Ускладнення - тригер	Причина смерті	Термін після операції
2004/3600	основна	перфорація тонкої кишки	сепсис, поліорганна недостатність	9
170/2014	основна	тромбоз ВВ	сепсис, поліорганна недостатність	21
4599/2005	порівняння	перфорація тонкої кишки	сепсис, поліорганна недостатність	55
6244/2013	порівняння	інфаркт міокарда	серцево-судинна недостатність	7
6602/2011	порівняння	перфорація товстої кишки	сепсис, поліорганна недостатність	14

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 ППН (табл. 5.18). У той же час не виявлено значимої кореляції летальності із такими факторами, як гепатит В, цироз печінки, резекція ВВ, резекція жовчовивідних шляхів, інтраопераційна крововтрата, гемотрансфузія і тривалість оперативного втручання (табл. 5.18). При багатфакторному 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 триваліша ліжко-доба у ВРІТ, 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.

Таблиця 5.18.

Фактори ризику летальності в досліджуваній вибірці.

Метод непараметричної кореляції Спірмана

Фактор ризику	Коефіцієнт кореляції	Статистична значимість, p
Гепатит В	0,072	0,362
Гепатит С	0,259	0,001*
Цироз печінки	0,038	0,627
Об'єм резекції паренхіми печінки	0,159	0,041*
Резекція ВВ	0,096	0,224
Резекція жовчовивідних шляхів	0,037	0,634
Інтраопераційна крововтрата	0,007	0,932
Тривалість оперативного втручання	0,036	0,647
Гемотрансфузія	0,018	0,816
Печінкова недостатність	0,176	0,024*
Сепсис	0,580	0,000*

Примітка: * – значимі відмінності на рівні $p < 0,05$.

Із ускладнень, неспецифічних для резекційної хірургії печінки в основній групі значимо частіше спостерігалися ексудативний плеврит і сепсис. 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.

5.3. Аналіз даних гістологічних досліджень

5.3.1. Порівняльна характеристика розподілу гепатоцелюлярної карциноми за стадіями TNM у досліджуваних групах хворих

Остаточне стадіювання пухлини у кожного пацієнта проводили після гістологічного дослідження за класифікацією TNM AJCC 8-го видання. Розподіл ГЦК за критеріями TNM у досліджуваних групах приведений в таблиці 5.19.

Таблиця 5.19.

Розподіл ГЦК удосліджуваних групах за критеріями TNM

	Основна група	Група порівняння	Загальна вибірка
T1a	–	4 (3,3%)*	4 (2,6%)
T1b	–	–	–
T2	–	82 (66,7%)*	82 (53,2%)
T3	–	18 (14,6%)*	18 (11,7%)
T4	31 (100%)*	19 (15,4) *	50 (32,5%)
N	7 (22,6%)	15 (11,3%)	22 (13,4%)
M	–	–	–
Всього	31 (100%)	122 (100%)	154 (100%)

Примітка: * – розподіл значимо відрізняється між групами, $p < 0,001$, аналіз непараметричних змінних – U-тест Манна-Уїтні і тест Хі-квадрат Пірсона.

Всі пацієнти основної групи, у зв'язку з наявністю пухлинного тромбозу гілок ВВ 1-го порядку за критерієм Т стадіювалися як Т4. У той же час, хворі, які знаходилися у групі порівняння пухлин категорії Т4 (інвазія

нижньої порожнистої вени, печінкових вен, сусідніх органів) було тільки 15,4 % (n=19).

ГЦК у інших пацієнтів групи порівняння класифікувалась за категоріями T1a, T2 і T3 (рис. 5.27).

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 $p < 0,001$.

Таблиця 5.20.

Розподіл ГЦК в досліджуваних групах за стадіями TNM

	Основна група	Група порівняння	Загальна вибірка
IA	–	4 (3,3%)*	4 (2,6%)
IB	–	–	–
II	–	71 (57,7%)*	71 (46,1%)
IIIA	–	15 (12,2%)*	15 (9,7%)
IIIB	24 (77,4%)*	18 (14,6%)*	42 (27,3%)
IVA	7 (22,6%)	15 (12,2%)	22 (14,3%)
IVB	–	–	–
Всього	31 (100%)	122 (100%)	154 (100%)

Примітка: * – розподіл значимо відрізняється між групами, $p < 0,001$, аналіз непараметричних змінних – U-тест Манна-Уїтні і тест Хі-квадрат Пірсона.

Частота метастазів ГЦК 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) (рис. 5.27).

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.

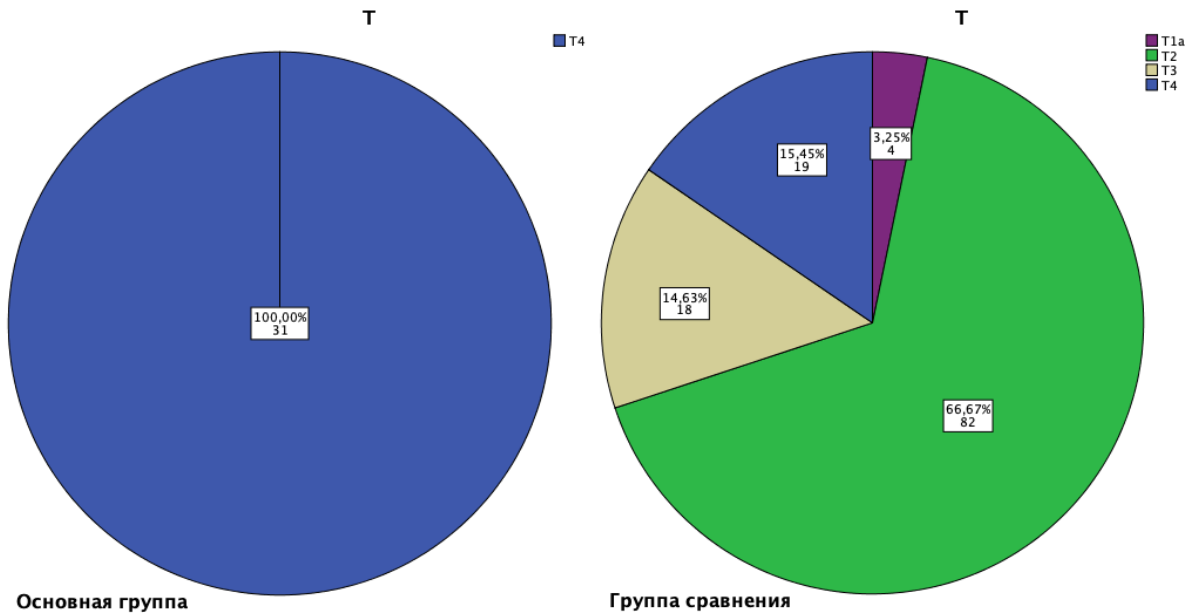


Рис. 5.27. Порівняння розподілу ГЦК за критерієм T в досліджуваних групах, відмінність значима, $p < 0,001$.

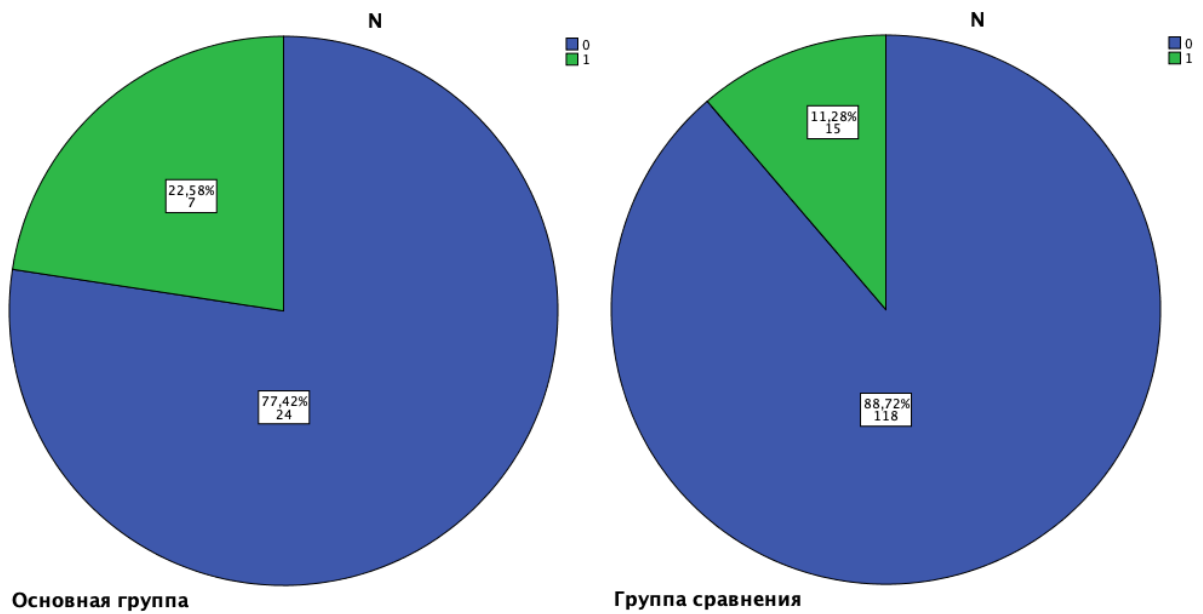


Рис. 5.28. Порівняння розподілу ГЦК за критерієм N в досліджуваних групах, відмінність не значима, $p = 0,096$.

Розподіл ГЦК за стадіями TNM в досліджуваних групах наведено в таблиці 5.20. У зв'язку з виключенням із дослідження хворих з віддаленими метастазами пухлини, IVB стадія не була зафіксована ні разу. Співвідношення пухлин в IVA стадії (метастази в локальні лімфовузли) між групами відповідало такому для критерію N (22,6 % – основна, 12,2 % – порівняння, $p=0,096$) (рис. 5.28, 5.29). 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 (рис. 5.29).

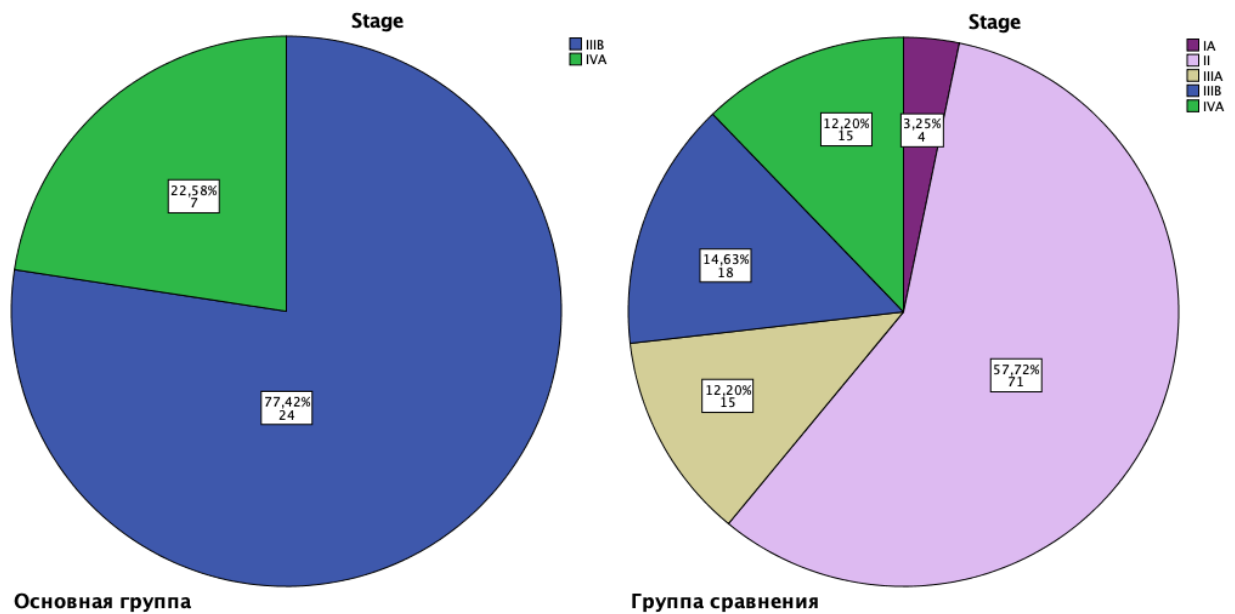


Рис. 5.29. Порівняння розподілу ГЦК за стадіями TNM в досліджуваних групах, відмінність значима, $p<0,001$.

5.3.2. Опис морфологічних і гістологічних характеристик гепатоцелюлярної карциноми

У нашому дослідженні ми проаналізували такі морфологічні характеристики ГЦК як діаметр пухлини, наявність капсули, мультицентричний ріст, наявність внутрішньопечінкових сателітів і

метастазів в регіонарні лімфатичні вузли. Результати порівняльного аналізу досліджуваних груп за цими параметрами відображені в таблиці 5.21.

Таблиця 5.21.

Основні морфологічні характеристики ГЦК в досліджуваних групах

	Основна група	Група порівняння	Загальна вибірка	Рівень значимості (p)
Діаметр пухлини, мм	120,7 (40-260)	86,3 (10-300)	92,8 (10-300)	<0,001*
Наявність капсули	6 (19,4%)	27 (20,3%)	33 (20,1%)	0,906
Мультицентричний ріст	4 (12,9%)	6 (4,5%)	10 (6,1%)	0,079
Внутрішньопечінкові метастази	7 (22,6%)	20 (15,0%)	27 (16,5%)	0,308
Матастази в локальні лімфовузли	7 (22,6%)	15 (11,3%)	22 (13,4%)	0,096

Примітка: * – значущі відмінності розподілу на рівні $p < 0,05$, аналіз непараметричних змінних – U-тест Манна-Уїтні і тест Хі-квадрат Пірсона.

Середній діаметр найбільшої пухлини в основній групі і групі порівняння склав 120,7 і 86,3 мм відповідно, відмінність достовірно, $p < 0,001$ (рис. 5.30). Мультицентричні пухлини частіше зустрічалися в основній групі, із тенденцією статистичної значимості. Також наявність внутрішньопечінкових сателітарних метастатичних вузлів частіше відзначалося в основній групі, однак різниця не була статистично значимою. Наявність капсули у ГЦК в досліджуваних групах зустрічалася із однаковою частотою.

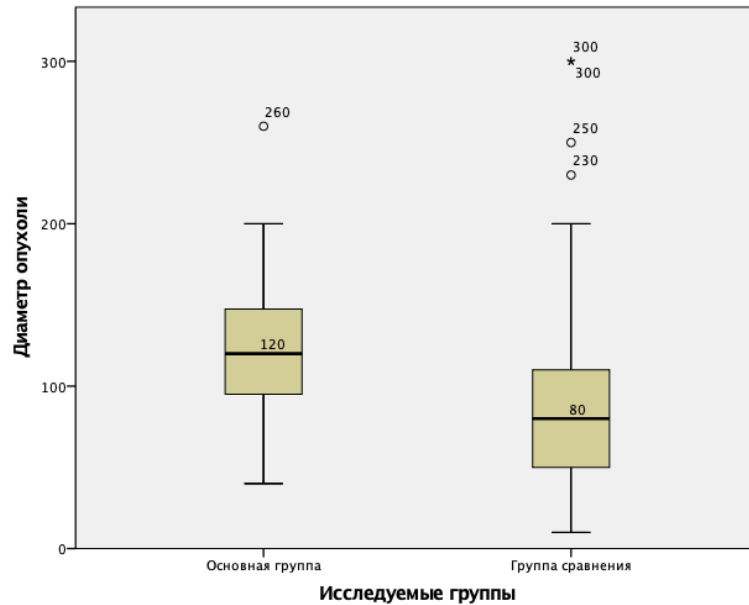


Рис. 5.30. Порівняння розподілу ГЦК за діаметром найбільшої пухлини в досліджуваних групах, мм., відмінність значима, $p < 0,001$.

Розподіл ГЦК в досліджуваних групах за ступенем диференціювання представлено в таблиці 5.22.

Таблиця 5.22.

Розподіл ГЦК в досліджуваних групах за ступенем диференціювання

	Основна група*	Група порівняння*	Загальна вибірка
Висока	3 (9,7%)	29 (21,8%)	32 (19,5%)
Помірна	21 (67,7%)	96 (72,2%)	117 (71,3%)
Низька	7 (22,6%)	8 (6,0%)	15 (9,2%)
Всього	31 (100%)	133 (100%)	164 (100%)

Примітка: * – розподіл значимо відрізняється між групами, $p = 0,009$, тест Хі-квадрат Пірсона.

Очевидно, що в обох групах найбільш часто зустрічалася помірно-диференційована ГЦК, однак розподіл високо- і низько диференційованих пухлин між групами відрізнялося діаметрально- протилежно (рис. 5.31). Порівняння досліджуваних груп за розподілом ГЦК різного ступеня

диференціювання за допомогою таблиць спряженості підтверджує наявність статистично достовірної різниці ($p=0,009$, тест Хі-квадрат Пірсона).

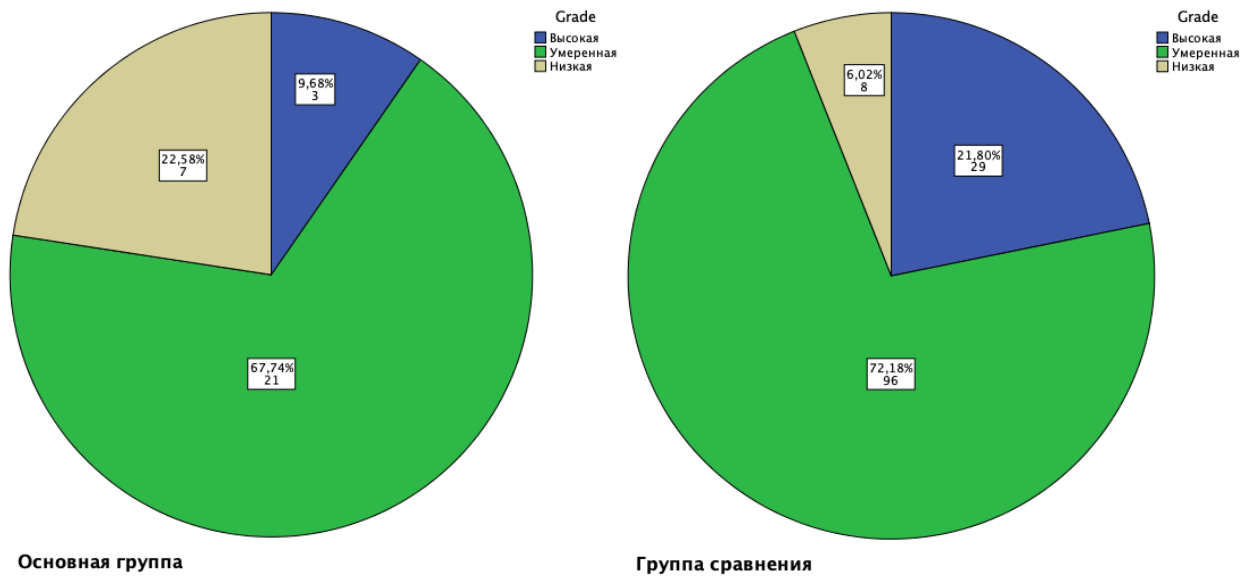


Рис. 5.31. Порівняння розподілу ГЦК в досліджуваних групах за ступенем диференціювання, відмінність значима, $p=0,009$.

У дослідженні зустрічалося більшість із описаних в літературі гістологічних форм ГЦК (табл. 5.22, рис. 5.32). В обох групах більшість складала типова трабекулярна форма. Фіброламельярна, псевдозалозиста і змішана форми спостерігалися набагато рідше, сумарно в чверті випадків. Відзначено також поодинокі випадки світлоклітинної, гігантоклітинної, веретенклітинної і анапластичної форм. Трабекулярна і псевдозалозиста форми частіше асоціювалися з високо- і помірно диференційованою, а склерозуюча форма – із низько диференційованою ГЦК, однак статистично достовірної кореляції між ступенем диференціювання пухлини і її формою в нашому дослідженні не відзначено.

В основній групі дещо частіше зустрічалася змішана ГЦК з холангіокарциномою, яка характеризується більш агресивним перебігом. У той же час в групі порівняння частіше спостерігали більш «доброякісну» фіброламельярну ГЦК.

Розподіл різних гістологічних форм ГЦК

	Основна група*	Група порівняння*	Загальна вибірка
Трабекулярна	19 (61,3%)	90 (67,7%)	109 (66,5%)
Псевдозалозиста	4 (12,9%)	9 (6,8%)	13 (7,9%)
Фіброламелярна	2 (6,5%)	14 (10,5%)	16 (9,8%)
Змішана/склерозуюча	4 (12,9%)	9 (6,8%)	13 (7,9%)
Світлоклітинна	1 (3,2%)	5 (3,7%)	6 (3,7%)
Гігантоклітинна	1 (3,2%)	–	1 (0,6%)
Веретенноклітинна	–	4 (3,0%)	4 (2,4%)
Анапластична	–	2 (1,5%)	2 (1,2%)
Всього	31 (100%)	133 (100%)	164 (100%)

Примітка: * – розподіл значимо не відрізняється між групами, $p > 0,05$ по кожному параметру, тест Хі-квадрат.

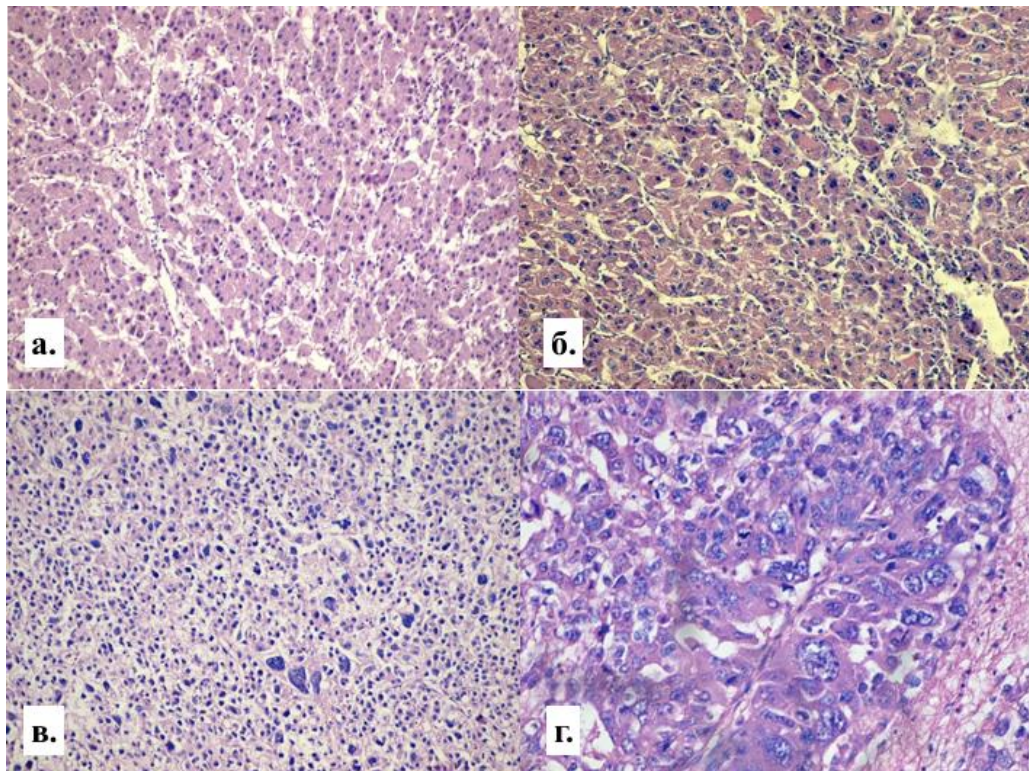


Рис. 5.32. Гістологічні форми ГЦК: а) трабекулярна; б) фіброламелярна; в) гігантоклітинна г) псевдозалозиста.

Однак, ні статистично значимих відмінностей, ні тенденції до відмінності між досліджуваними групами за розподілом гістологічних форм ГЦК не відзначено.

5.3.3. Характеристика морфологічної будови пухлинних тромбів воротної вени

Гістологічна будова власне пухлинного тромбу завжди є змішаною і включає фібрин, форменні елементи крові, некротичні пухлинні маси і що найбільш важливо життєздатні організовані тканини ГЦК (рис. 5.32 а, б). Іноді змішана будова пухлинного тромбу видима і макроскопічно, коли одна його частина складається з тканин пухлини, а інша є типовим фібриновим згустком (рис. 5.33).

Стінка ВВ при контакті з пухлинними тромбом склерозується, стоншується, однак може на окремих ділянках зберігати свою архітектуру і шари – м'язевий, еластичний і навіть інтиму (рис. 5.32а).

У той же час, у всіх випадках пухлинного тромбозу ВВ (n=31), в тому числі і пристінкового, в стінках основних гілок ВВ або її біфуркації, ми спостерігали ділянки заміщення пухлиною ендотеліальної вистилки судини та інвазію клітин пухлини в м'язовий шар (рис. 5.32 б, в). Також, крім безпосередньої інвазії клітин ГЦК з тромбу, в ряді випадків ми спостерігали за формуванням в стінці судини або навколишнього її клітковині окремих пухлинних кластерів (рис. 5.32 г).

Залежно від об'єму пухлинного тромбу зовнішній вигляд ВВ в окремих випадках може значно відрізнятися. 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 ГЦК, іноді зі заміщенням інтими судини, на відстань до 1,5 мм макроскопічно видимого краю пухлинного тромбу

(рис. 5.34), Спостережені нами зміни у вигляді заміщення інтими клітинами ГЦК із пухлинного тромбу, інвазією м'язового шару ВВ і формування мікрокластерів пухлини в її товщі свідчить про неможливість отримання чистого хірургічного краю за допомогою тромбектомії пухлинного тромбу. Уражена стінка вени, яка залишається після тромбектомії, є потенційним джерелом раннього рецидиву пухлини в ділянці воріт печінки і тому необхідний радикалізм операції може бути забезпечений лише шляхом резекції ураженої ділянки вени.

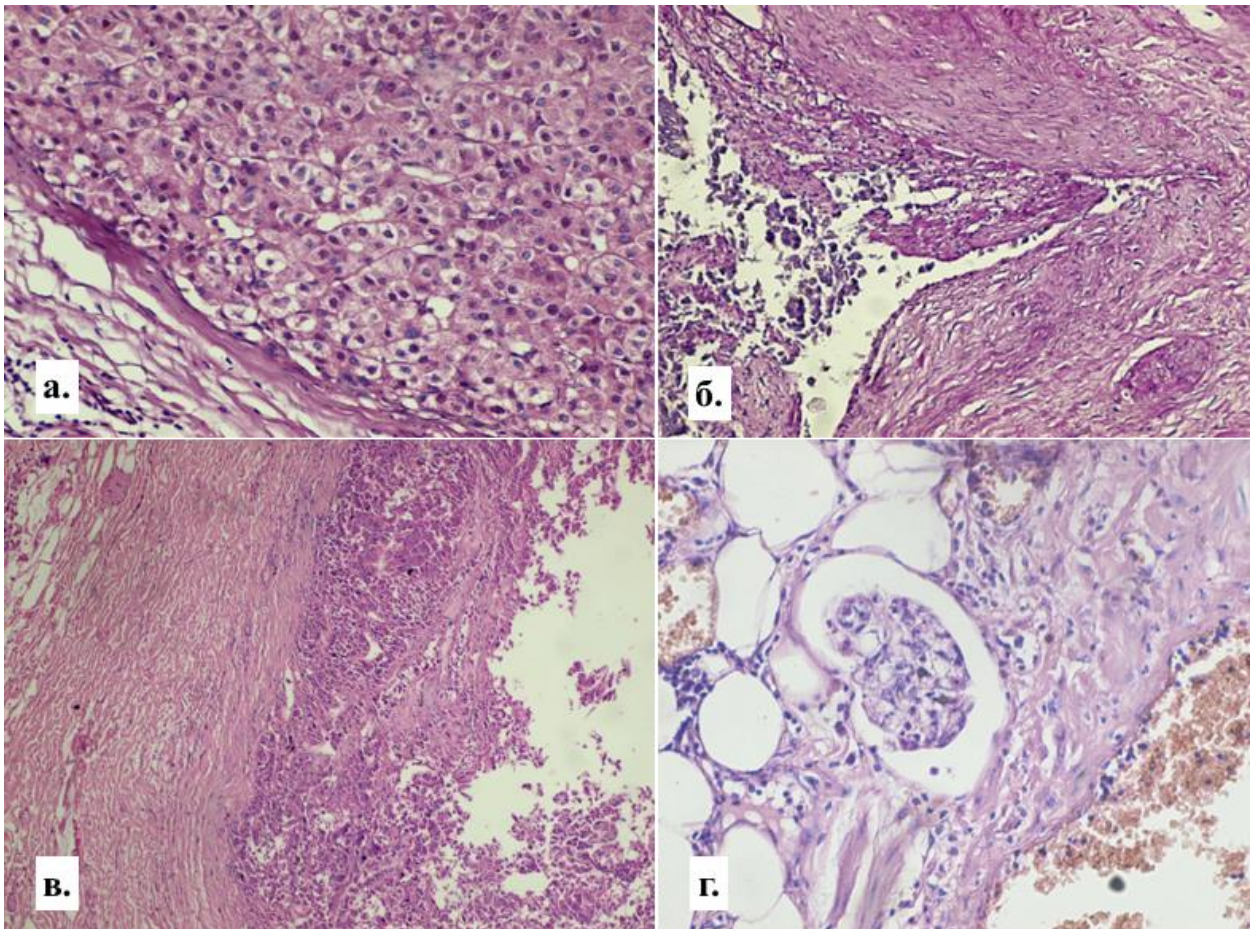


Рис. 5.32. Пухлинний тромб у ВВ: а) життєздатні організовані тканини ГЦК в складі тромбу заповнює просвіт вени, стінка судини різко стоншена, ендотеліальна вистилка збережена; б) склероз стінки вени, тканини пухлини змішані з масами фібрину, групи клітин ГЦК в товщі стінки вени; в) заміщення ендотеліальної вистилки судини клітинами ГЦК із пристінкового тромбу; г) кластер ГЦК в стінці ВВ з її частковою руйнацією.



Рис. 5.33. Тромб ВВ, який складається з двох частин – тканини пухлини і фібринового згустку.

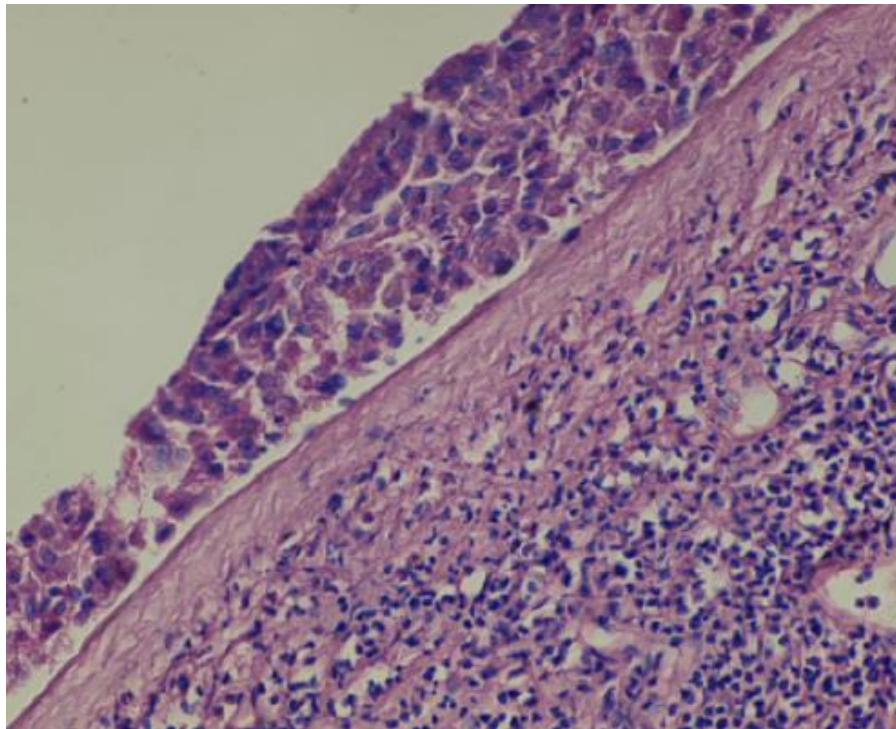


Рис. 5.34. Шар клітин ГЦК в просвіті вени з ділянками заміщення інтими судини на відстані 1 мм від макроскопічно видимої маси пухлинного тромбу.

5.3.4. Характеристика гістологічного дослідження хвостатої долі печінки при пухлинному тромбозі воротної вени

Для вирішення питання про необхідність тотальної каудальної лобектомії при пухлинному тромбозі ВВ II–III ст. за Yerdel-Shi, ми проводили гістологічне дослідження гілок ВВ хвостатої долі і її, макроскопічно не ураженої пухлиною, паренхіми. 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 (рис. 5.35, 5.36 а, б). Також, в просвіті термінальних портальних гілок в товщі паренхіми хвостатої долі печінки в 10 (32,3 %) випадках були виявлені кластери життєздатних клітин ГЦК, які були потенційними джерелами раннього рецидиву в післяопераційному періоді (рис. 5.35, 5.36 в, г). Необхідно зазначити, що частота мікрометастазування може бути і вищою, оскільки частина пухлинних кластерів скоріш за все втрачається при підготовці гістологічних препаратів.

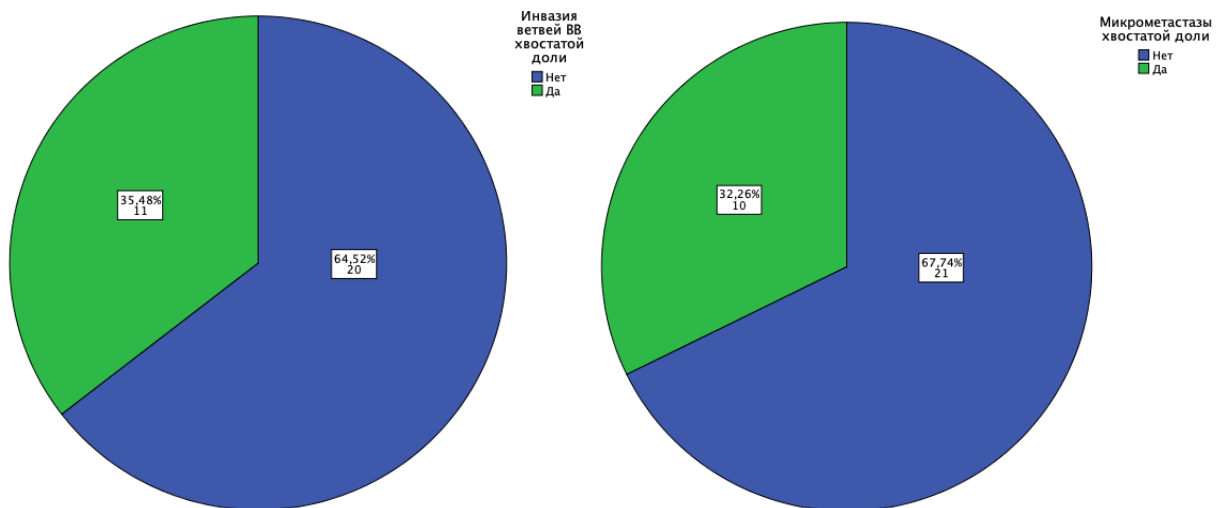


Рис. 5.35. Частота інвазії каудальних гілок ВВ мікрометастазів паренхіми хвостатої долі печінки в основній групі хворих.

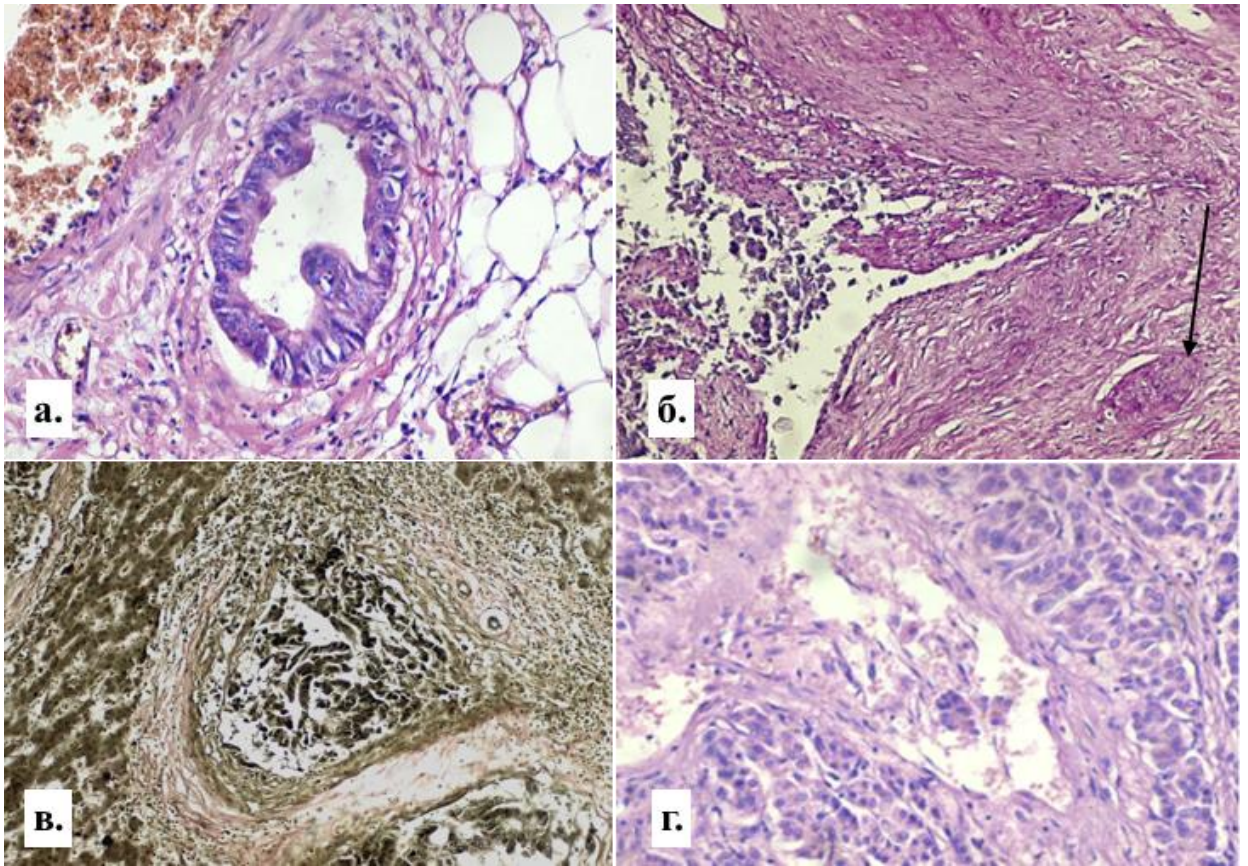


Рис. 5.36. Кластери життєздатних клітин ГЦК: а) окрема пухлинна залоза в просвіті каудальної гілки ВВ, б) пухлинний тромб (стрілка) просвіті каудальної гілки ВВ із руйнуванням її інтими; в) мікрометастаз ГЦК в каудальній долі печінки; г) мікрометастаз ГЦК в просвіті каудальної гілки ВВ за межами пухлинного тромбу.

Таким чином, онкологічна стадійна характеристика ГЦК 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. У той же час, за основними морфологічними параметрами, за винятком діаметра пухлини, досліджувані групи були порівнянні. Також розподіл гістологічних форм ГЦК в досліджуваних групах було однорідним.

При морфологічному дослідженні пухлинного тромбу, у всіх випадках виявлено інвазію ГЦК в стінку судини, що свідчить про онкологічну неадекватність тромбектомії і необхідності резекції ураженої ділянки ВВ.

Також в значній частині випадків у хворих основної групи виявлена протяжна інвазія пухлинного тромбу в каудальні гілки ВВ і формування в них дистантних мікрометастазів, що вказує на необхідність виконання тотальної каудальної лобектомії.

5.4. Аналіз віддаленої виживаності в досліджуваних групах хворих

Віддалену виживаність хворих в досліджуваних групах розраховували за допомогою методу Каплана-Мейєра. Статистичну достовірність відмінності розподілу виживання між групами визначали за допомогою Long-rank тесту Мантела-Кокса.

В основній групі 1, 3 і 5-річна виживаність склали 85,9, 29,9 і 14,9 % відповідно, медіана склала 18 місяців (табл. 5.23, рис. 5.37). У групі порівняння 1, 3 і 5-річна віддалена виживаність склали 91,7, 61,2 і 31,3 % відповідно, медіана – 42 місяці (табл. 5.23, рис. 5.37). Різниця розподілу виживання між досліджуваними групами статистично достовірні (рис. 5.37). У загальній вибірці 1, 3 і 5-річна виживаність склали 90,6, 55,3 і 28,4 % відповідно, медіана склала 38 місяців (табл. 5.23, рис. 5.38).

Таблиця 5.23.

Віддалена виживаність в досліджуваних групах хворих

	Основна група*		Група порівняння*		Загальна вибірка	
	Показник	Стандартна помилка	Показник	Стандартна помилка	Показник	Стандартна помилка
1 рік	85,9%	6,5	91,7%	2,5	90,6%	2,4
3 роки	29,9%	9,0	61,2%	4,6	55,3%	4,2
5 років	14,9%	11,5	31,3%	4,8	28,4%	4,3
Медіана, міс	18	3,9	42	2,4	38	2,1

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

У групі неоперабельних пацієнтів (n=25) 1-річна виживаність склала 40,0 %, 3-х і 5-річної виживаності не було, медіана склала 4 місяці. Віддалена виживаність в основній групі статистично значимо перевищувала таку в групі неоперабельних хворих (табл. 5.24, рис. 5.39).

Таблиця 5.24.

Порівняльна віддалена виживаність хворих основної групи і неоперабельних хворих

	Основна група*		Група неоперабельних хворих*	
	Показник	Стандартна помилка	Показник	Стандартна помилка
1 рік	85,9%	6,5	40,0%	3,9
3 роки	29,9%	9,0	—	—
5 років	14,9%	11,5	—	—
Медіана, міс	18	3,9	4	0,3

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

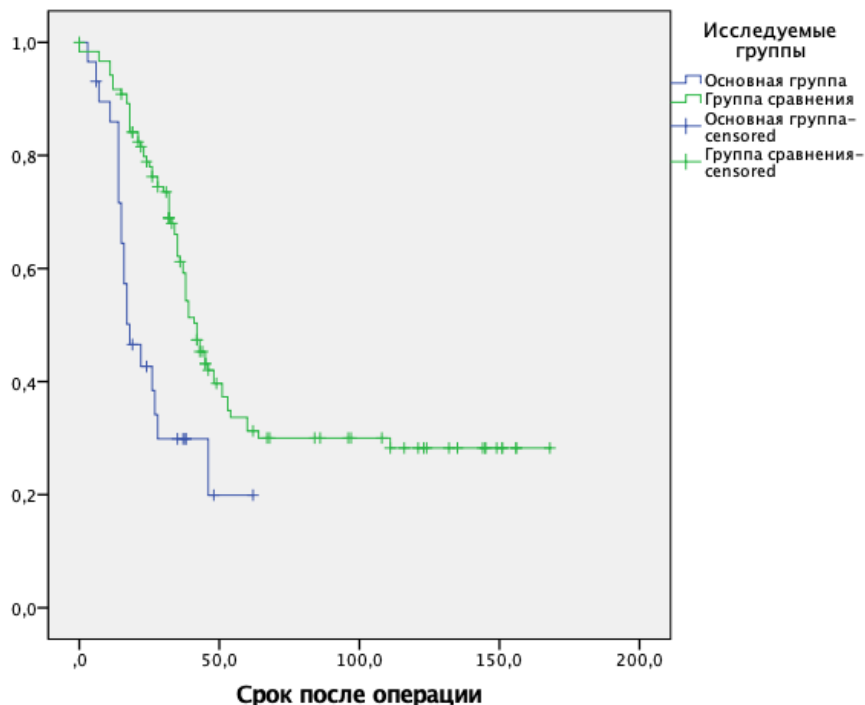


Рис. 5.37. Порівняльна віддалена виживаність в основній групі і групі порівняння, місяці (розподіл значимо відрізняється між групами, $p < 0,001$, Long-rank тест Мантела-Кокса).

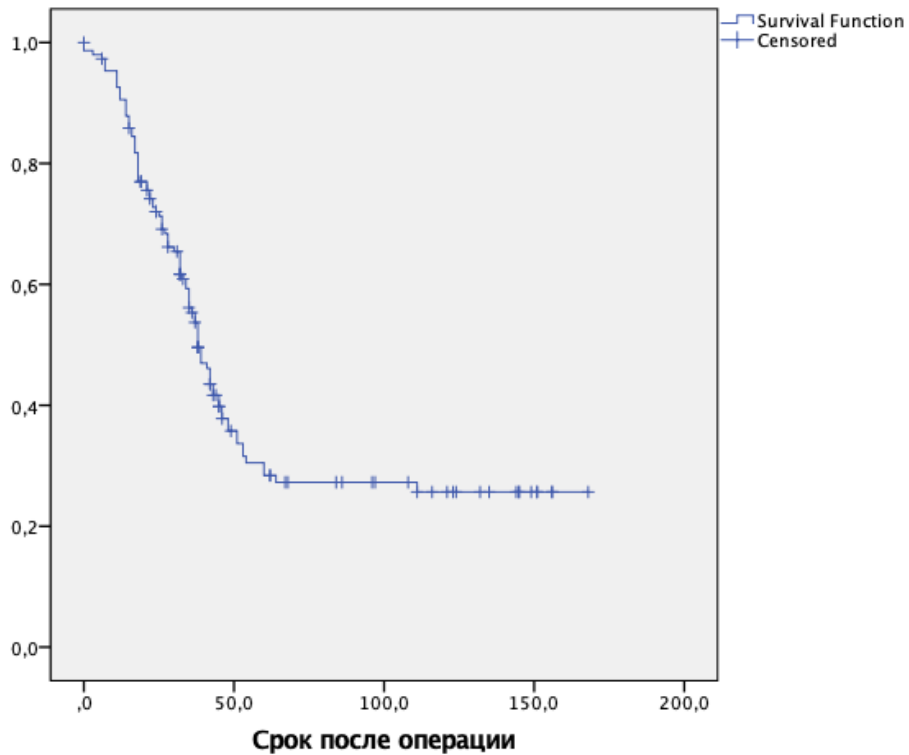


Рис. 5.38. Віддалена виживаність у загальній вибірці хворих після радикальних оперативних втручань, місяці.

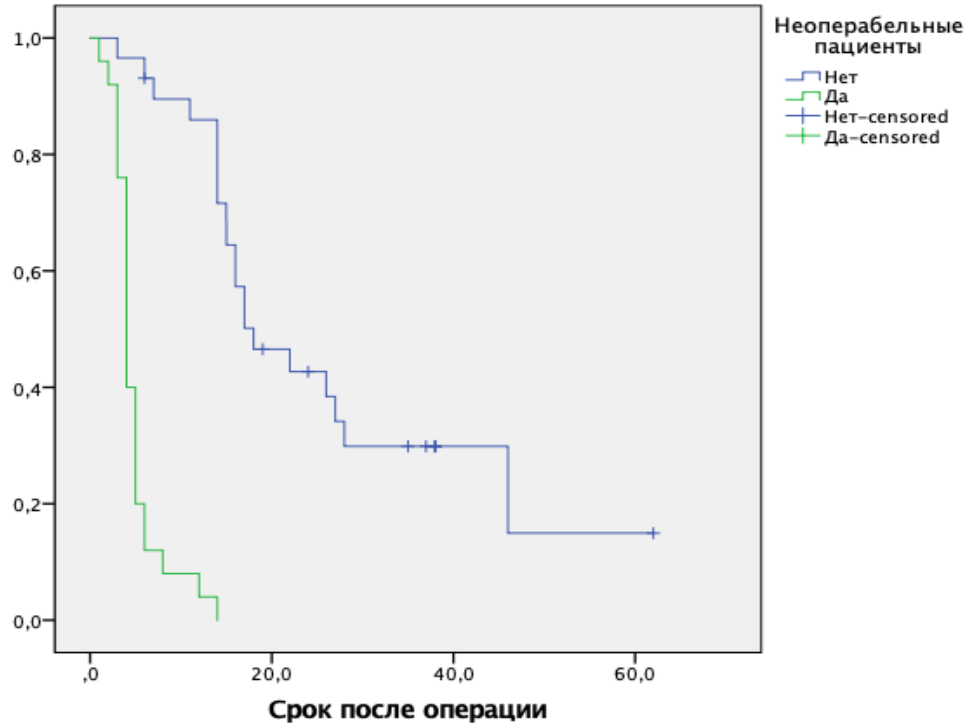


Рис. 5.39. Порівняльна віддалена виживаність в основній групі і групі неоперабельних хворих, місяці (розподіл значимо відрізняється між групами, $p < 0,001$, Long-rank тест Мантела-Кокса).

В основній групі 1, 3 і 5-річна безрецидивна виживаність склали 61,1, 26,9 і 10,9 % відповідно, медіана – 14 місяців (табл. 5.25, рис. 5.40). У групі порівняння 1, 3 і 5-річна безрецидивна виживаність склали 79,3, 36,0 і 20,8 % відповідно, медіана склали 28 місяців (табл. 5.25, рис. 5.40). Різниця розподілу виживання між досліджуваними групами статистично достовірні (рис. 5.40). У загальній вибірці 1, 3 і 5-річна безрецидивна виживаність склали 79,2, 34,0 і 19,2 % відповідно, медіана склали 26 місяців (табл. 5.25, рис. 5.41).

Таблиця 5.25.

Віддалена безрецидивна виживаність в досліджуваних групах хворих

	Основна група*		Група порівняння*		Загальна вибірки	
	Показник	Стандартна помилка	Показник	Стандартна помилка	Показник	Стандартна помилка
1 рік	61,1%	9,2	79,3%	3,8	79,2%	3,4
3 роки	26,9%	8,7	36,0%	4,5	34,0%	4,0
5 років	10,9%	8,7	20,8%	3,9	19,2%	3,6
Медіана, міс.	14	3,8	28	3,0	26	2,2

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

Для виявлення факторів, що впливають на віддалену виживаність пацієнтів із ГЦК після радикальних оперативних втручань, ми використовували метод мультифакторної регресії Кокса. В якості можливих коваріантів в алгоритмі регресії ми розглядали вік, стать, гепатити В і С, цироз печінки, характеристики пухлини (стадію, ступінь диференціювання, мультицентричність, пухлинний тромбоз ВВ, метастази в лімфатичні вузли, внутрішньопечінкові метастази) і післяопераційну печінкову недостатність.

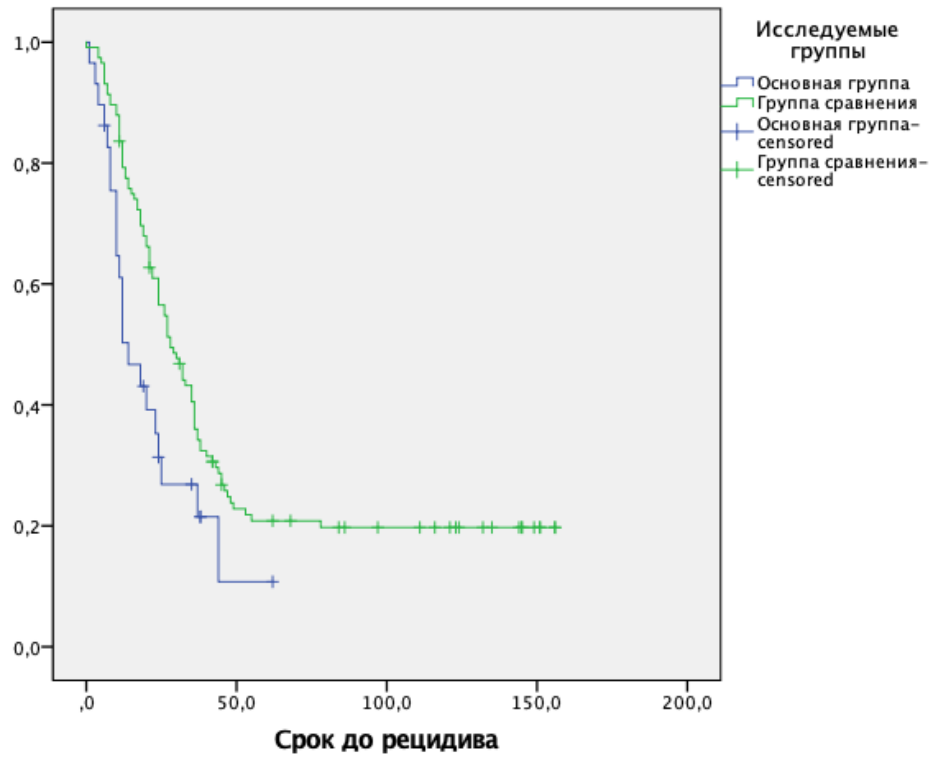


Рис. 5.40. Порівняльна безрецидивна виживаність в основній групі і групі порівняння, місяці (розподіл значимо відрізняється між групами, $p=0,017$, Long-rank тест Мантела-Кокса).

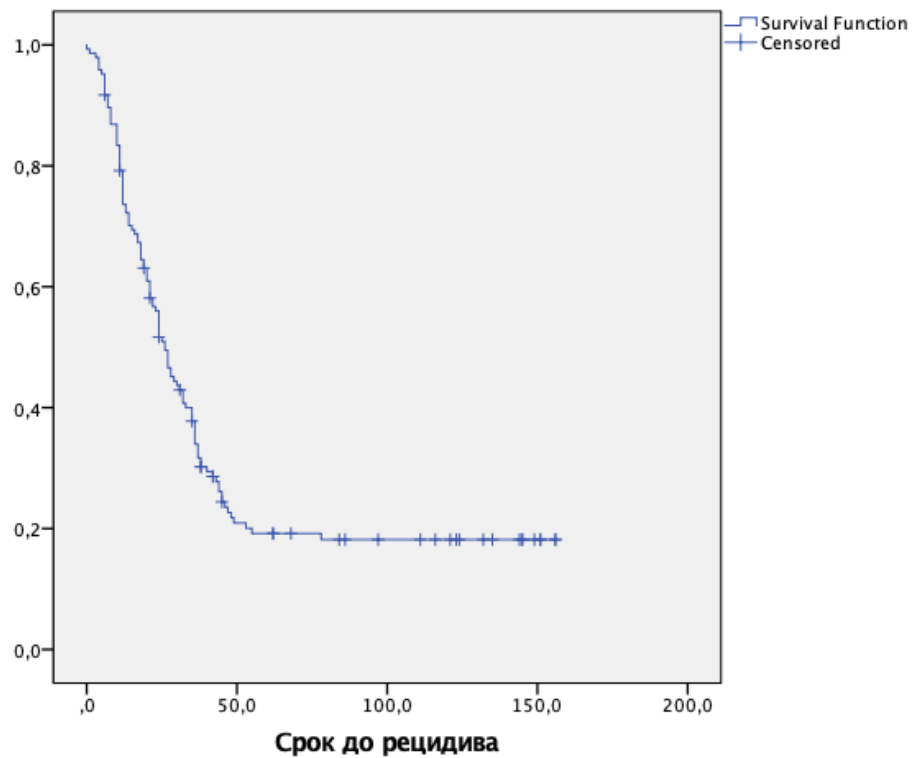


Рис. 5.41. Безрецидивна виживаність у загальній вибірці хворих після радикальних оперативних втручань, місяці.

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

Також ми проаналізували вплив характеристик пухлини на довготривалу виживаність за допомогою методу Каплана-Мейєра і Long-rank тесту Мантела-Кокса. Нами виявлено статистично достовірну негативну кореляцію тривалості життя зі стадією пухлини по TNM, наявністю метастазів в лімфатичних вузлах і ступенем диференціювання ГЦК.

Розподіл віддаленої післяопераційної виживаності залежно від нодального статусу ГЦК представлено в таблиці 5.26. Відмінності між двома вибірками досить наочні і підтверджуються за допомогою Long-rank тесту Мантела-Кокса ($p < 0,001$) (рис. 5.42). Так, показник 3-річного виживання, при наявності метастазів ГЦК 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 ГЦК в лімфатичні вузли була в два рази нижче, ніж без них.

Таблиця 5.26.

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

	N0*		N1*	
	Показник	Стандартна помилка	Показник	Стандартна помилка
1 рік	92,0%	2,3	81,0%	8,6
3 роки	63,2%	4,3	9,5%	6,4
5 років	33,5%	4,7	–	–
Медіана, міс.	43	2,8	22	3,8

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

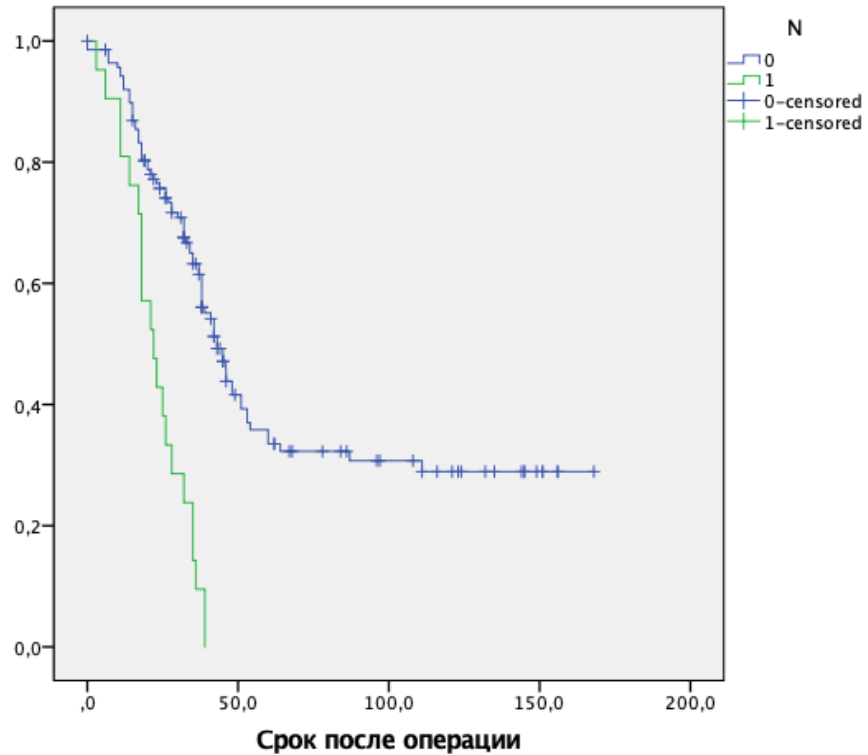


Рис. 5.42. Віддалена виживаність хворих ГЦК, в залежності від наявності метастазів в регіонарні лімфатичні вузли, місяці.

Порівняльна віддалена виживаність хворих в залежності від стадії ГЦК за TNM представлена в таблиці 5.27.

Таблиця 5.27.

Порівняльна віддалена виживаність хворих в залежності від стадії ГЦК 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.

Зі зростанням стадії пухлини – віддалена виживаність зменшується (рис. 5.43). Статистично достовірні відмінності виживання між вибірками з ГЦК стадії II, IIIb і IVa. Недостатня потужність вибірки хворих з ГЦК стадії Ia і IIIa не дозволила оцінити значимість відмінностей розподілу виживаності з вибірками хворих з ГЦК інших стадій.

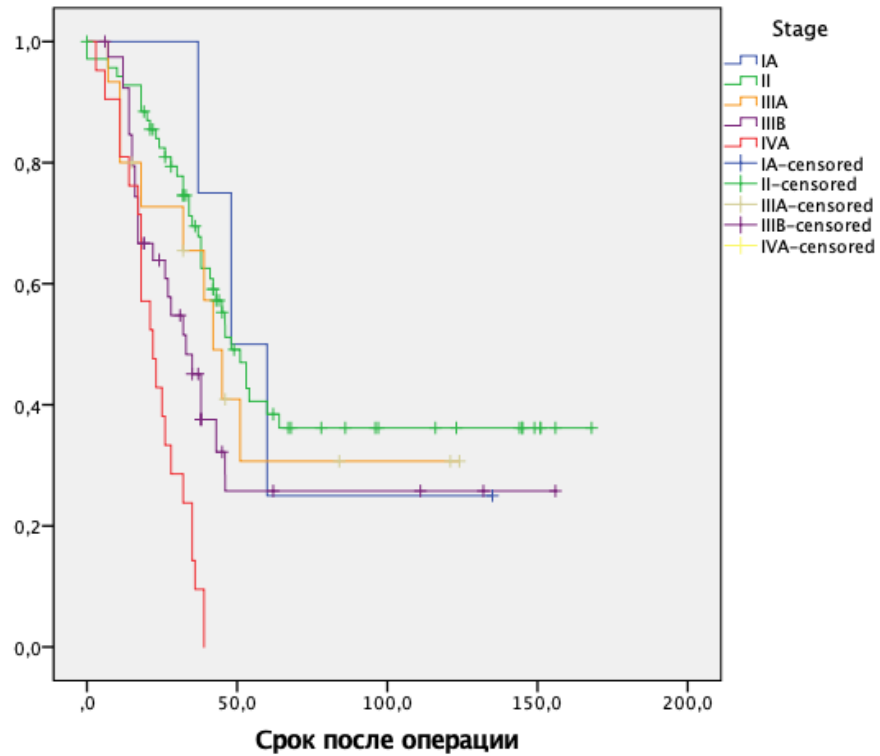


Рис. 5.43. Віддалена виживаність хворих із ГЦК, після радикальних оперативних втручань в залежності від стадії пухлини заTNM, місяці.

Порівняльна віддалена виживаність хворих в залежності від ступеню диференціювання ГЦК представлена в таблиці 5.28. Відмінності розподілу виживаності між вибірками хворих з високо- і помірnodиференційованою ГЦК 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 ГЦК ($p<0,001$) (рис. 5.44).

Таким чином віддалена загальна і безрецидивна виживаність були статистично достовірно вищі в групі порівняння, ніж в основній групі. Віддалена виживаність хворих основної групи була значимо вищою, ніж в групі неоперабельних хворих.

Порівняльна віддалена виживаність хворих в залежності від ступеню диференціювання ГЦК

	1 рік	3 роки	5 років	Медіана, міс
Високодиференційована	90,1%	56,7%	30,3%	41
Помірnodиференційована	92,8%	58,6%	29,8%	39
Низькодиференційована	64,3%	26,8%	13,4%	15

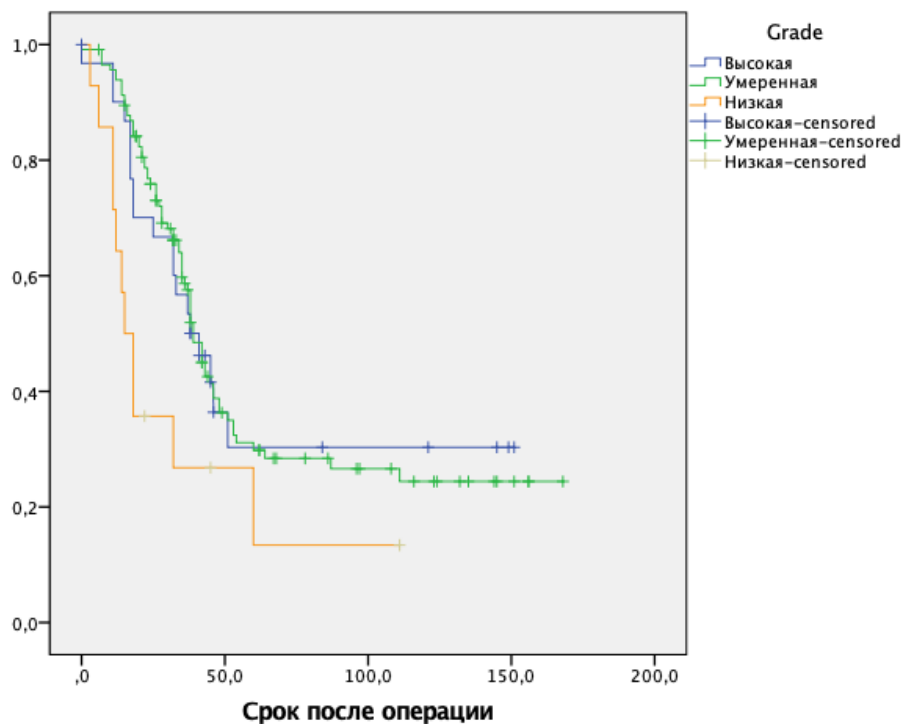


Рис. 5.44. Віддалена виживаність хворих ГЦК, після радикальних оперативних втручань в залежності від ступеню диференціювання пухлини, місяці.

За даними багатofакторного аналізу, предикторами скорочення виживання були вік, стадія пухлини, наявність тромбозу ВВ і метастазів в регіонарні лімфатичні вузли. Однофакторний аналіз виявив негативну кореляцію віддаленої виживаності з характеристиками пухлини – стадією, нодальним статусом і ступенем диференціювання.

Основні положення розділу 5 опубліковані в роботах автора:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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. XXIII З'їзд хірургів України, м. Київ, 21–23 жовтня 2015 року: тези доповіді. Київ, 2015. Р. 125.

5. 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.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Радикальні резекційні оперативні являються єдиним методом лікування, який надає хворим на ГЦК шанс на виздоровлення або на довготривалу ремісію. Однак, внаслідок значної розповсюдженості пухлинного процесу та наявності віддалених метастазів резекції печінки здійсненні тільки у 10–30 % хворих [6–9]. Специфічною особливістю ГЦК, яка не характерна для інших типів як первинних, так і метастатичних пухлин печінки, є макроваскулярна інвазія ВВ в формі пухлинного тромбозу. За даними з різних джерел, він зустрічається в 10–60 % випадків ГЦК на момент постановки діагнозу [10–12].

Порушення притоку крові по ВВ внаслідок тромбозу призводить до різкої редукції печінкового кровотоку, зменшення надходження до печінки гепатотрофічних факторів і, як результат, до наростання печінкової недостатності, розвитку синдрому портальної гіпертензії, формуванню і розриву варикозно – розширених вен стравоходу з подальшим їх розривом і кровотечею [36]. Як правило комплексний характер ГЦК з пухлинним тромбозом ВВ, а саме великий розмір пухлини, її мультифокальний характер, знижена функціональна здатність паренхіми печінки, висока агресивність пухлини, знижена толерантність до будь-яких лікувальних методів, висока частота ускладнень пов'язаних з портальною гіпертензією призводять до вкрай поганого прогнозу даної категорії хворих з медіаною виживаності 2,4–4,0 міс [13].

Будь-яка ступінь пухлинного тромбозу ВВ при ГЦК за матеріалами більшості сучасних посібників і публікацій є протипоказанням до радикального хірургічного лікування [13–15]. Також, враховуючи, що при пухлинному тромбозі ВВ артеріальне кровопостачання залишається для печінкової паренхіми єдиним джерелом, наступний після хірургії по ефективності метод – трансартеріальна хіміоемболізація також вважається надто ризикованим і протипоказаним [10, 154]. Якщо орієнтуватись на

класифікацію BCLC, базовий алгоритм вибору лікувальної тактики при ГЦК, то при наявності пухлинного тромбозу ВВ незалежно від розповсюдженості, визначається стадія пухлини С і пацієнту рекомендується лише паліативна системна терапія [3, 16]. Аналогічні рекомендації мають місце і в алгоритмах NCCN.

Проведений аналіз причин контрверсійного ставлення до можливості радикального резекційного втручання при ГЦК з пухлинним ураженням ВВ виявив ризики, пов'язані як з самим оперативним втручанням, так і з післяопераційним періодом [3, 17–22]. Анатомія ділянки портальних воріт печінки сама по собі дуже складна і варіабельна, а на фоні пухлинного тромбозу ВВ ускладненого синдромом портальної гіпертензії або при наявності великої пухлини, яка розпластує на собі елементи воріт печінки і гепатодуоденальної зв'язки, виділення судин і жовчних проток пов'язано зі значними технічними труднощами. Наявність коагулопатії і синдрому портальної гіпертензії сприяє розвитку великої крововтрати навіть при дуже ретельній техніці виконання операції. Як правило, в за давнених випадках, ГЦК носить поширений характер, внаслідок чого виникає необхідність у видаленні значної кількості печінкової паренхіми, що призводить до розвитку в післяопераційному періоді стійкої печінкової та поліорганної недостатності [10, 154] В той же час, ми не зустріли робіт, які б чітко показали, що виконання резекційних втручань при ГЦК з пухлинним ураженням ВВ неможливі з тих чи інших причин. Більш того, в останні роки з'явилася низка публікацій, в яких аналізується ефективність таких втручань, як резекція печінки з тромбектомією пухлинного тромбу [167, 168] Однак, тромбектомія на нашу думку створює передумови для внутрішньопечінкового рецидиву ГЦК. Після тромбектомії залишаються частини ВВ, які контактували з пухлинним тромбом [174]. Показано, що клітини пухлинного тромбу є життєздатними і можуть інвазувати стінку вени [1, 15]. Тому, враховуючи високу здатність пухлинних клітин ГЦК до інвазії, для виконання R0 резекції необхідно видалити всі контактуючі з пухлинним

матеріалом тканини. Крім того, хірургічні маніпуляції з тромбом під час тромбектомії створюють передумови для його фрагментування і дисемінації пухлинних сателітів по ходу портального кровотоку, тобто в залишкову частину печінки. Також радикальне видалення уражених гілок ВВ дозволяє виконати R0 резекцію у хворих з прямою інвазією ГЦК у ВВ і при кавернозній трансформації ВВ [15, 175]. Таким чином, проведений аналіз літератури дозволяє нам зробити висновок, що на сьогоднішній день відсутня універсальна тактика хірургічного лікування ГЦК з пухлинним тромбозом ВВ. Запропоновані способи корекції портального тракту при його пухлинному ураженні, а саме тромбектомія, потенційно не являються онкологічно радикальними і можуть призводити до локальних рецидивів захворювання. Самі способи реконструкції ВВ при пухлинному тромбозі не розроблені і детально не описані. Відсутнє гістологічне обґрунтування вибору того чи іншого способу відновлення прохідності портального тракту і вибору об'єму резекції паренхіми печінки. Не оцінені в сучасній літературі периоперативні ризики складних комбінованих оперативних втручань і їх ефективність в віддаленому післяопераційному періоді. Також не вивчені фактори ризику рецидиву ГЦК в після резекції печінки та резекції ВВ в віддаленому післяопераційному періоді.

Для вирішення поставлених в роботі задач, були проаналізовані результати лікування 164 пацієнтів з ГЦК, ускладненої пухлинним тромбозом ВВ, яким були виконані радикальні оперативні втручання. Залежно від поширеності тромбозу виділено основну групу (n=31, II–III ст. Тромбозу за Yerdel-Shi) та групу порівняння (n=133, I₀–I ст. за Yerdel-Shi). Більшість проаналізованих передопераційних клінічних характеристик і показників лабораторних даних були співставними, що дозволило коректно оцінити відмінності в перебігу раннього післяопераційного періоду та віддалений прогноз у досліджуваних групах хворих.

Пацієнтам групи порівняння виконували анатомічні резекції печінки, об'єм яких визначали в залежності від поширеності пухлини та структури

печінкової паренхіми за алгоритмом М. Masciuchi на основі ICG R15 % – тесту. Пацієнтам основної групи виконували анатомічні резекції печінки з тотальною каудальною лобектомією і резекцією ураженого пухлинним тромбом ділянки ВВ. При поширенні пухлинного тромбу в інтрапаренхіматозну частину контрлатеральної гілки ВВ, комбінували резекцію ВВ і тромбектомію частини тромбу з її інтрапаренхіматозних гілок. Для відновлення прохідності портального тракту використовували три варіанти портопластики: резекцію біфуркації ВВ із анастомозом «кінець в кінець», клиноподібне висічення стінки ВВ із наступним поперечним швом, висічення стінки ВВ із аутовенозною пластикою сегментом оваріальної вени. Порівняльний аналіз характеру 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 велика частота розширених резекцій печінки. Також достовірно частіше, в основній групі виконувалася резекція нижньої порожнистої вени і конфлюенсу жовчовивідних шляхів.

Очікувано, більша технічна складність оперативних втручань в основній групі знаходить відображення в їх більшій середній тривалості (достовірна розбіжність), більшій тривалості теплової ішемії, більшою крововтратою, а також в необхідності більшого об'єму гемотрансфузії і трансфузії свіжозамороженої плазми (достовірна розбіжність). Однак, кореляційний аналіз дозволив встановити, що з накопиченням досвіду, тривалість оперативних втручань та інтраопераційна крововтрата значимо зменшились в обох досліджуваних групах.

Дослідження характеру змін показників загального і біохімічного аналізів крові виявив прогнозовані дхилення на різних етапах пострезекційного післяопераційного періоду. Зокрема, аналіз динаміки рівнів трансаміназ і загального білірубину 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. Вплив фактора об'єму резектованої паренхіми на виникнення холестазу підтверджується методом логістичної біноміальної регресії. Однак, резекція ВВ таким фактором ризику не була.

При аналізі статистичних показників раннього післяопераційного періоду, у хворих основної групи мав місце статистично достовірно триваліша ліжко-доба у ВРІТ, при однаковій тривалості післяопераційного ліжко-доби. 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. Із ускладнень, неспецифічних для резекційної хірургії печінки в основній групі значимо частіше спостерігалися ексудативний плеврит і сепсис. 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 резекція ВВ таки фактором не була.

При аналізі гістологічних даних, онкологічна стадійна характеристика ГЦК в основній групі статистично достовірно була гірше, ніж в групі порівняння. Також, в основній групі мало місце значимо більша кількість пухлин з низьким ступенем диференціювання. У той же час, за основними

морфологічними параметрами, за винятком діаметра пухлини, досліджувані групи були порівнянні. Також статистичний розподіл гістологічних форм ГЦК в досліджуваних групах було однорідним.

При морфологічному дослідженні пухлинного тромбу, у всіх випадках виявлено інвазію ГЦК в стінку судини. Також в 58,1 % ми спостерігали поширення, невидимого неозброєним оком, вузького шару клітин ГЦК, 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 після тромбектомії, 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.

Також в значній частині випадків у хворих основної групи виявлена протяжна інвазія пухлинного тромбу в каудальні гілки ВВ і формування в них дистантних мікрометастазів, що вказує на необхідність виконання тотальної каудальної лобектомії. В значній частині випадків у хворих основної групи виявлялось 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 спостерігались кластери життєздатних клітин ГЦК, які були потенційними джерелами раннього рецидиву в післяопераційному періоді. Дані гістологічні особливості вказують на необхідність виконання тотальної каудальної лобектомії в усіх випадках пухлинного ураження ВВ при ГЦК.

Аналіз статистичних показників віддаленого післяопераційного періоду виявив, що віддалена загальна і безрецидивна виживаність були статистично достовірно вищі в групі порівняння, ніж в основній групі. Віддалена

виживаність хворих основної групи була значимо вищою, ніж в групі неоперабельних хворих. За даними багатофакторного аналізу, предикторами скорочення виживання були вік, стадія пухлини, наявність тромбозу ВВ 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 є радикальним і порівняно безпечним методом відновлення прохідності порталного 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 IIIa 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 порталного 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Semela D, Dufour J-F. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2004;41(5):864–80.
2. Barazani Y, Hiatt JR, Tong MJ, Busuttil RW. Chronic Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg.* 2007;31(6):1245–50.
3. Liver EA for the S of the, Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182–236.
4. Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M. Declining Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med.* 2008;148(11):820.
5. El-Serag HB, Mason AC. Rising Incidence of Hepatocellular Carcinoma in the United States. *New Engl J Medicine.* 1999;340(10):745–50.
6. Poon RT-P, Fan S-T, Wong J. Risk Factors, Prevention, and Management of Postoperative Recurrence After Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2000;232(1):10–24.
7. Chen M-F, Tsai H-P, Jeng L-B, Lee W-C, Yeh C-N, Yu M-C. Prognostic Factors after Resection for Hepatocellular Carcinoma in Noncirrhotic Livers: Univariate and Multivariate Analysis. *World J Surg.* 2003;27(4):443–7.
8. Kawasaki S, Makuuchi M, Miyagawa S, Kakazu T, Hayashi K, Kasai H. Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 1995;19(1):31–4.
9. Cho YB, Lee KU, Lee HW, Cho E-H, Yang S-H, Cho JY. Outcomes of Hepatic Resection for a Single Large Hepatocellular Carcinoma. *World J Surg.* 2007;31(4):795–801.
10. Chan SL, Chong CC, Chan AW, Poon DM, Chok KS. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Review and update at 2016. *World J Gastroentero.* 2016;22(32):7289–300.

11. Xiang X, Zhong J-H, Wang Y-Y, You X-M, Ma L, Xiang B-D. Distribution of tumor stage and initial treatment modality in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(7):891–7.
12. Zhong J-H, Peng N-F, You X-M, Ma L, Xiang X, Wang Y-Y. Tumor stage and primary treatment of hepatocellular carcinoma at a large tertiary hospital in China: A real-world study. *Oncotarget*. 2014;5(0):18296–302.
13. Ban D, Shimada K, Yamamoto Y, Nara S, Esaki M, Sakamoto Y. Efficacy of a Hepatectomy and a Tumor Thrombectomy for Hepatocellular Carcinoma with Tumor Thrombus Extending to the Main Portal Vein. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(11):1921.
14. Li Q, Wang J, Sun Y, Cui YL, Juzi JT, Li HX. Efficacy of Postoperative Transarterial Chemoembolization and Portal Vein Chemotherapy for Patients with Hepatocellular Carcinoma Complicated by Portal Vein Tumor Thrombosis—a Randomized Study. *World J Surg*. 2006;30(11):2004–11.
15. Wu C-C, Hsieh S-R, Chen J-T, Ho W-L, Lin M-C, Yeh D-C. An Appraisal of Liver and Portal Vein Resection for Hepatocellular Carcinoma With Tumor Thrombi Extending to Portal Bifurcation. *Arch Surg-chicago*. 2000;135(11):1273–9.
16. Llovet J, Br C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(03):329–38.
17. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1245–55.
18. Bruix J, Sherman M, Diseases AA for the S of L. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020–2.
19. Omata M, Cheng A-L, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J. Asia–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int*. 2017;11(4):317–70.
20. Zhong J-H, Ma L, Xiang B-D, Li L-Q, Yang T. We’re Still in an Update Process of the BCLC System. *Ann Surg*. 2018;267(2):e23–4.

21. Wang H-L, Cucchetti A, Zhong J-H, Ye X-P, Gu J-H, Ma L. Should hepatic resection be recommended to patients with hepatocellular carcinoma and portal vein invasion? *J Hepatol.* 2016;65(5):1057–8.
22. Liu P-H, Huo T-I, Miksad R. Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Involvement: Best Management Strategies. *Semin Liver Dis.* 2018;38(03):242–51.
23. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *Ca Cancer J Clin.* 2005;55(2):74–108.
24. IARC [Internet]. n.d. Available from: <http://www-dep.iarc.fr>:
25. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T. Cancer Statistics, 2008. *Ca Cancer J Clin.* 2008;58(2):71–96.
26. Kubo S, Taukamoto T, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Takemura S. Appropriate Surgical Management of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients Infected with Hepatitis C Virus. *World J Surg.* 2003;27(4):437–42.
27. Roayaie S, Haim MB, Emre S, Fishbein TM, Sheiner PA, Miller CM. Comparison of Surgical Outcomes for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Hepatitis B Versus Hepatitis C: A Western Experience. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(10):764–70.
28. Guerrero RB, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2005;42(5):760–77.
29. Thomas MB, Zhu AX. Hepatocellular Carcinoma: The Need for Progress. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2892–9.
30. MD, MK. Pathology of Hepatocellular Carcinoma. 2018. 20 p.
31. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and Predictors of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol H.* 2007;5(8):938–945.e4.
32. Giannelli G, Antonaci S. Novel Concepts in Hepatocellular Carcinoma; From Molecular Research to Clinical Practice. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(9):842–6.

33. Shi M, Zhang C-Q, Zhang Y-Q, Liang X-M, Li J-Q. Micrometastases of Solitary Hepatocellular Carcinoma and Appropriate Resection Margin. *World J Surg.* 2004;28(4):376–81.

34. Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K, Matsumoto T, Ohta M, Kitano S. Improved Long-term Survival after Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in the Modern Era: Retrospective Study from HCV-endemic Areas. *World J Surg.* 2006;30(8):1567–78.

35. Sakon M, Nagano H, Nakamori S, Dono K, Umeshita K, Murakami T. Intrahepatic Recurrences of Hepatocellular Carcinoma After Hepatectomy: Analysis Based on Tumor Hemodynamics. *Arch Surg-chicago.* 2002;137(1):94–9.

36. Yamaoka Y, Kumada K, Ino K, Takayasu T, Shimahara Y, Mori K. Liver resection for hepatocellular carcinoma (HCC) with direct removal of tumor thrombi in the main portal vein. *World J Surg.* 1992;16(6):1172–6.

37. Chen J-Y, Chau G-Y, Lui W-Y, Tsay S-H, King K-L, Wu C-W. Clinicopathologic Features and Factors Related to Survival of Patients with Small Hepatocellular Carcinoma after Hepatic Resection. *World J Surg.* 2003;27(3):294–8.

38. Liu CL, Fan ST, Cheung ST, Lo CM, Ng IO, Wong J. Anterior Approach Versus Conventional Approach Right Hepatic Resection for Large Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2006;244(2):194–203.

39. Educational Institution, University” GSM, Prokopchik NI, Tsyrukunov VM, University” EI "Grodno SM. Клиническая морфология печени: злокачественные опухоли. Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета. 2018;16(1):57–68.

40. Щеголев АИ, Тинькова ИО, Мишнев ОД. Классификация и морфологическая характеристика опухолей печени: злокачественные эпителиальные опухоли (лекция). *Медицинская визуализация.* 2005 Nov 1;4:11–26.

41. Abe T, Furuse J, Yoshino M, Kinoshita T, Konishi M, Inoue K, et al. Clinical Characteristics of Hepatocellular Carcinoma With an Extensive Lymph Node Metastasis at Diagnosis. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(3):318–23.
42. Cabibbo G, Craxi A. Needle track seeding following percutaneous procedures for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatology*. 2009;1(1):62–6.
43. Roskams T, Kojiro M, Bruix J, Sherman M, Bruix J, Sherman M. Pathology of Early Hepatocellular Carcinoma: Conventional and Molecular Diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2010;30(01):017-025.
44. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol*. 2001;35(3):421–30.
45. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol*. 1993;9(4):298–304.
46. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Ohtomo K. Selection Criteria for Hepatectomy in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Portal Vein Tumor Thrombus. *Ann Surg*. 2001;233(3):379–84.
47. Makuuchi M, Takayama T, Kubota K, Kimura W, Midorikawa Y, Miyagawa S, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma -- Japanese experience. *Hepato-gastroenterology* [Internet]. 1998;45 Suppl 3:1267–1274. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/9730387>
48. Bruix J, Sherman M, Diseases PGC American Association for the Study of Liver. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(5):1208–36.
49. Kamel IR, Bluemke DA. Imaging Evaluation of Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13(9):S173–83.
50. Ayyappan AP, Jhaveri KS. CT and MRI of hepatocellular carcinoma: an update. *Expert Rev Anticanc*. 2014;10(4):507–19.

51. Barr DC, Hussain HK. MR Imaging in Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Magn Reson Imaging C*. 2014;22(3):315–35.
52. Kim T, Murakami T, Takahashi S, Tsuda K, Tomoda K, Narumi Y. Optimal phases of dynamic CT for detecting hepatocellular carcinoma: evaluation of unenhanced and triple-phase images. *Abdom Imaging*. 1999;24(5):473–80.
53. Ryu, Munemasa, Cho, (Eds.) A. *New Liver Anatomy Portal Segmentation and the Drainage Vein*. Ryu, Munemasa, Cho, (Eds.) A, editors. 2009. 53 p.
54. Soler L, Mutter D, Pessaux P, Marescaux J. Patient specific anatomy: the new area of anatomy based on computer science illustrated on liver. *J Vis Surg*. 2015;1:21.
55. Matsui O, Ueda K, Kobayashi S, Sanada J, Terayama N, Gabata T. Intra- and perinodular hemodynamics of hepatocellular carcinoma: CT observation during intra-arterial contrast injection. *Abdom Imaging*. 2002;27(2):147–56.
56. Woodall CE, Scoggins CR, Loehle J, Ravindra KV, McMasters KM, Martin RCG. Hepatic Imaging Characteristics Predict Overall Survival in Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2824–30.
57. Song B, Min P, Oudkerk M, Zhou X, Ge Y, Xu J. Cavernous transformation of the portal vein secondary to tumor thrombosis of hepatocellular carcinoma: spiral CT visualization of the collateral vessels. *Abdom Imaging*. 2000;25(4):385–93.
58. Kaufmann S, Schulze M, Spira D, Horger M. Modern multimodality diagnosis of portal vein infiltration in hepatocellular carcinoma and expected changes during current therapies. *Acta Radiol*. 2014;56(11):1283–92.
59. Lee JM, Choi BI. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: MR evaluation. *Abdom Imaging*. 2011;36(3):282–9.
60. Winston CB, Schwartz LH, Fong Y, Blumgart LH, Panicek DM. Hepatocellular Carcinoma: MR Imaging Findings in Cirrhotic Livers and Noncirrhotic Livers. *Radiology*. 1999;210(1):75–9.
61. Hayat MA. *Liver Cancer*. 2009. 420 p.

62. Subramaniam S, Kelley RK, Venook AP. A review of hepatocellular carcinoma (HCC) staging systems. *Chin Clin Oncol*. 2013;2(4):33.
63. Zhong J-H, Torzilli G, Xing H, Li C, Han J, Liang L. Controversies and evidence of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Bba Clin*. 2016;6:125–30.
64. Poon RT-P, Fan S-T, Tsang FH-F, Wong J. Locoregional Therapies for Hepatocellular Carcinoma: A Critical Review From the Surgeon's Perspective. *Ann Surg*. 2002;235(4):466–86.
65. Kamarajah SK, Frankel TL, Sonnenday C, Cho CS, Nathan H. Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) analysis. *J Surg Oncol*. 2018;117(4):644–50.
66. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit J Surg*. 1973;60(8):646–9.
67. Kosyrev VY. Modern strategies of staging and treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Pract Oncol*. 2019;20(3):169–78.
68. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Vitali M, Bertuzzo F. Hepatocellular carcinoma: Surgical perspectives beyond the barcelona clinic liver cancer recommendations. *World J Gastroentero*. 2014;20(24):7525–33.
69. Burak KW, Kneteman NM. An Evidence-Based Multidisciplinary Approach to the Management of Hepatocellular Carcinoma (HCC): The Alberta HCC Algorithm. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(11):643–50.
70. Yau T, Tang VYF, Yao T-J, Fan S-T, Lo C-M, Poon RTP. Development of Hong Kong Liver Cancer Staging System With Treatment Stratification for Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1691-1700.e3.
71. Jun CH, Yoon JH, Cho E, Shin SS, Cho SB, Kim HJ. Barcelona clinic liver cancer-stage C hepatocellular carcinoma. *Medicine*. 2017;96(17):e6745.

72. Nault J, Reyniès AD, Villanueva A, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G. A Hepatocellular Carcinoma 5-Gene Score Associated With Survival of Patients After Liver Resection. *Gastroenterology*. 2013;145(1):176–87.

73. Bou-Nader M, Caruso S, Donne R, Celton-Morizur S, Calderaro J, Gentric G. Polyploidy spectrum: a new marker in HCC classification. *Gut*. 2020;69(2):355.

74. Rilling WS, Drooz A. Multidisciplinary Management of Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13(9):S259–63.

75. Bruera G, Cannita K, Giordano AV, Manetta R, Vicentini R, Carducci S. Multidisciplinary Management of Hepatocellular Carcinoma in Clinical Practice. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1–11.

76. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transplant*. 2011;17(S2):S44–57.

77. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005;25(02):181–200.

78. Lang H, Sotiropoulos GC, Dömland M, Frühauf NR, Paul A, Hüsing J. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Brit J Surg*. 2005;92(2):198–202.

79. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault PP, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surgeons*. 2000;191(1):38–46.

80. Okamoto E, Tanaka N, Yamanaka N, Toyosaka A. Results of surgical treatments of primary hepatocellular carcinoma: Some aspects to improve long-term survival. *World J Surg*. 1984;8(3):360–5.

81. Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: Our progress and results in Japan. *Liver Transplant*. 2004;10(S2):S46–52.

82. Shi M, Guo R-P, Lin X-J, Zhang Y-Q, Chen M-S, Zhang C-Q. Partial Hepatectomy With Wide Versus Narrow Resection Margin for Solitary Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2007;245(1):36–43.

83. Arii S, Tanaka S, Mitsunori Y, Nakamura N, Kudo A, Noguchi N. Surgical Strategies for Hepatocellular Carcinoma with Special Reference to Anatomical Hepatic Resection and Intraoperative Contrast-Enhanced Ultrasonography. *Oncology.* 2010;78(Suppl 1):125–30.

84. Matsui Y, Terakawa N, Satoi S, Kaibori M, Kitade H, Takai S. Postoperative Outcomes in Patients With Hepatocellular Carcinomas Resected With Exposure of the Tumor Surface: Clinical Role of the No-Margin Resection. *Arch Surg-chicago.* 2007;142(7):596–602.

85. Poon RT-P, Fan S-T, Ng IO-L, Wong J. Significance of Resection Margin in Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2000;231(4):544–51.

86. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K. Neither Multiple Tumors Nor Portal Hypertension Are Surgical Contraindications for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1908–16.

87. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology.* 1996;111(4):1018–22.

88. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel M, Hiotis S. A System of Classifying Microvascular Invasion to Predict Outcome After Resection in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2009;137(3):850–5.

89. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol.* 2008;48:S20–37.

90. Poon RTP, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK. Extended Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: Is It Justified? *Ann Surg.* 2002;236(5):602–11.

91. Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology*. 2006;44(6):1543–54.
92. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362(9399):1907–17.
93. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V. Portal Vein Embolization Before Right Hepatectomy. *Ann Surg*. 2003;237(2):208–17.
94. Котенко ОГ, Кондратюк ВА, Федоров ДА, Гриненко АВ, Коршак АА, Гусев АВ. Рентгенендоваскулярна емболізація гілок воротної вени при підготовці хворих до обширної резекції печінки. *Клінічна хірургія*. 2015;4: 5–8.
95. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J. Preoperative Portal Vein Embolization for Major Liver Resection. *Ann Surg*. 2008;247(1):49–57.
96. Croome KP, Yamashita MH. Laparoscopic vs Open Hepatic Resection for Benign and Malignant Tumors: An Updated Meta-analysis. *Arch Surg-chicago*. 2010;145(11):1109–18.
97. Iwatsuki S, Starzl T E, Sheahan D G, Yokoyama I, Demetris A J, Todo S, Tzakis A G, Van Thiel D H, Carr B, Selby R. Hepatic Resection Versus Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*. 1991;214(3):221–9.
98. Farmer DG, Anselmo DM, Ghobrial RM, Yersiz H, McDiarmid SV, Cao C. Liver Transplantation for Fulminant Hepatic Failure: Experience With More Than 200 Patients Over a 17-Year Period. *Ann Surg*. 2003;237(5):666.
99. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *New Engl J Medicine*. 1996;334(11):693–700.
100. ELTR – European Liver Transplant Registry (accessed March 2011). [Internet]. n.d. Available from: www.eltr.org

101. OPTN – Organ Procurement and Transplantation Network. Accessed March 2011. [Internet]. n.d. Available from: www.ustransplant.org/annual_reports/current/

102. Llovet JM, Bisceglie AMD, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX. Design and Endpoints of Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma. *Jnci J National Cancer Inst.* 2008;100(10):698–711.

103. Freeman RB, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E. The new liver allocation system: Moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transplant.* 2002;8(9):851–8.

104. Llovet JM, Fuster J, Bruix J, Group BCLC (BCLC). Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation. *Hepatology.* 1999;30(6):1434–40.

105. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33(6):1394–403.

106. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transplant.* 2010;16(3):262–78.

107. Lu DSK, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41(5):1130–7.

108. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R. Radiofrequency Ablation of Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients Awaiting Liver Transplantation. *Ann Surg.* 2004;240(5):900–9.

109. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J. Influence of Preoperative Transarterial Lipiodol Chemoembolization on Resection and Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis. *Ann Surg.* 1997;226(6):688–703.

110. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant*. 2005;11(7):767–75.

111. Porrett PM, Peterman H, Rosen M, Sonnad S, Soulen M, Markmann JF. Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. *Liver Transplant*. 2006;12(4):665–73.

112. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):35–43.

113. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):e11–22.

114. Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, Lok ASF, Shearon TH, Brown RS. Hepatocellular Carcinoma Recurrence and Death Following Living and Deceased Donor Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(6):1601–8.

115. Majno P, Mazzaferro V. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma exceeding conventional criteria: Questions, answers and demands for a common language. *Liver Transplant*. 2006;12(6):896–8.

116. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2004;40(6):1352–60.

117. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010;52(2):762–73.

118. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, Sio I de, Bolondi L. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 1995;197(1):101–8.

119. Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of

hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol.* 2000;32(2):269–78.

120. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T. A Randomized Controlled Trial of Radiofrequency Ablation With Ethanol Injection for Small Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2005;129(1):122–30.

121. Lin S-M, Lin C-J, Lin C-C, Hsu C-W, Chen Y-C. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut.* 2005;54(8):1151.

122. Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroentero.* 2009;43(6):727–35.

123. Lin S-M, Lin C-J, Lin C-C, Hsu C-W, Chen Y-C. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology.* 2004;127(6):1714–23.

124. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J. Early-Stage Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: Long-term Results of Percutaneous Image-guided Radiofrequency Ablation. *Radiology.* 2005;234(3):961–7.

125. Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology.* 2004;127(5):S159–66.

126. Chen M-S, Li J-Q, Zheng Y, Guo R-P, Liang H-H, Zhang Y-Q. A Prospective Randomized Trial Comparing Percutaneous Local Ablative Therapy and Partial Hepatectomy for Small Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2006;243(3):321–8.

127. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J. A Randomized Trial Comparing Radiofrequency Ablation and Surgical Resection for HCC Conforming to the Milan Criteria. *Ann Surg.* 2010;252(6):903–12.

128. Lu DSK, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K. Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: Treatment Success as Defined by Histologic Examination of the Explanted Liver¹. *Radiology*. 2005;234(3):954–60.
129. Llovet JM, Vilana R, Brú C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2001;33(5):1124–9.
130. Komorizono Y, Oketani M, Sako K, Yamasaki N, Shibata T, Maeda M. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer*. 2003;97(5):1253–62.
131. Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Obi S, Sato S, Tateishi R. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology*. 2006;43(5):1101–8.
132. Yu NC, Lu DSK, Raman SS, Dupuy DE, Simon CJ, Lassman C. Hepatocellular Carcinoma: Microwave Ablation with Multiple Straight and Loop Antenna Clusters—Pilot Comparison with Pathologic Findings. *Radiology*. 2006;239(1):269–75.
133. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K. Small Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Radio-frequency Ablation and Percutaneous Microwave Coagulation Therapy. *Radiology*. 2002;223(2):331–7.
134. Pacella CM, Francica G, Lascio FMLD, Arienti V, Antico E, Caspani B. Long-Term Outcome of Cirrhotic Patients With Early Hepatocellular Carcinoma Treated With Ultrasound-Guided Percutaneous Laser Ablation: A Retrospective Analysis. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2615–21.
135. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T. Prospective Cohort Study of Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in 8510 Patients. *Gastroenterology*. 2006;131(2):461–9.
136. Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with

hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer*. 2004;101(4):796–802.

137. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: A retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology*. 2000;32(6):1224–9.

138. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1734–9.

139. Lo C, Ngan H, Tso W, Liu C, Lam C, Poon RT. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(5):1164–71.

140. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429–42.

141. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Db Syst Rev*. 2011;(3):CD004787.

142. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5):S179–88.

143. A Comparison of Lipiodol Chemoembolization and Conservative Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New Engl J Medicine*. 1995;332(19):1256–61.

144. Investigators OB of the PV, Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A. Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Inter Rad*. 2010;33(1):41–52.

145. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TWT, Lai PBS, Lau WY. A Randomized Phase III Study of Doxorubicin Versus Cisplatin/Interferon α -

2b/Doxorubicin/Fluorouracil (PIAF) Combination Chemotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Jnci J National Cancer Inst.* 2005;97(20):1532–8.

146. Taieb J, Barbare JC, Rougier P. Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): what's next? *Ann Oncol.* 2006;17(suppl_10):x308–14.

147. Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A. Phase III Randomized Controlled Trial Comparing the Survival of Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated With Nilotrexed or Doxorubicin. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3069–75.

148. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25–34.

149. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New Engl J Medicine.* 2008;359(4):378–90.

150. Herbst RS, Soria J-C, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014;515(7528):563–7.

151. Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):193–202.

152. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New Engl J Med.* 2020;382(20):1894–905.

153. Network. NCC. Hepatocellular carcinoma [Internet]. n.d. [cited 2021 Apr 27]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf

154. Yin J, Bo W-T, Sun J, Xiang X, Lang J-Y, Zhong J-H. New Evidence and Perspectives on the Management of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. *J Clin Transl Hepatology*. 2017;5(2):169–76.

155. 1 YS, Minemura M, Tsukishiro T, Kashii Y, Miyamoto M, Nishimori H. Serum concentration of intercellular adhesion molecule-1 in patients with hepatocellular carcinoma is a marker of the disease progression and prognosis. *Hepatology*. 1995 Aug 1;22(2):525–31.

156. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 1986;10(5):803–8.

157. Piscaglia F, Gianstefani A, Ravaioli M, Golfieri R, Cappelli A, Giampalma E. Criteria for diagnosing benign portal vein thrombosis in the assessment of patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma for liver transplantation. *Liver Transplant*. 2010;16(5):658–67.

158. Tarantino L, Francica G, Sordelli I, Esposito F, Giorgio A, Sorrentino P. Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color Doppler US, contrast-enhanced US, and fine-needle biopsy. *Abdom Imaging*. 2006;31(5):537–44.

159. Kim JH, Lee JM, Yoon JH, Lee DH, Lee KB, Han JK. Portal Vein Thrombosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Diagnostic Accuracy of Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2016;279(3):773–83.

160. Shi J, Lai ECH, Li N, Guo W-X, Xue J, Lau W-Y. A new classification for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *J Hepato-bil-pan Sci*. 2011;18(1):74–80.

161. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçın K, Olliff S, Buckels J. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation. *Transplantation*. 2000;69(9):1873–81.

162. Japan LCSG of. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. *Jpn J Surg*. 1989;19(1):98–129.

163. Song DS, Song MJ, Bae SH, Chung WJ, Jang JY, Kim YS. A comparative study between sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *J Gastroenterol.* 2015;50(4):445–54.

164. Peng B-G, He Q, Li J-P, Zhou F. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization improves efficacy of hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Am J Surg.* 2009;198(3):313–8.

165. Matsuo Y, Yoshida K, Nishimura H, Ejima Y, Miyawaki D, Uezono H. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis/inferior vena cava tumor thrombosis: evaluation by comparison with conventional three-dimensional conformal radiotherapy. *J Radiat Res.* 2016;57(5):512–23.

166. Fan J, Wu ZQ, Tang ZY, Zhou J, Qiu SJ, Ma ZC. Multimodality treatment in hepatocellular carcinoma patients with tumor thrombi in portal vein. *World J Gastroenterol.* 2001;7(1):28–32.

167. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, Ikai I, Nagorney DM, Belghiti J. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: Results of a multicenter study. *Surgery.* 2005;137(4):403–10.

168. Kojima H, Hatano E, Taura K, Seo S, Yasuchika K, Uemoto S. Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma with Tumor Thrombus in the Major Portal Vein. *Digest Surg.* 2015;32(6):413–20.

169. Takizawa D, Kakizaki S, Sohara N, Sato K, Takagi H, Arai H. Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis: Clinical Characteristics, Prognosis, and Patient Survival Analysis. *Digest Dis Sci.* 2007;52(11):3290–5.

170. Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, Shoda K, Konishi H, Murayama Y. Post-hepatectomy survival in advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):246–53.

171. Xiao CZ, Wei W, Guo ZX, Zhang MY, Zhang YF, Wang JH, Shi M, Wang HY, Guo RP. A prognosis model for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus following hepatic resection. *Oncol Lett.* 2015;10(5):2787–94.

172. Zhou L, Rui J-A, Wang S-B, Chen S-G, Qu Q. Clinicopathological Predictors of Poor Survival and Recurrence After Curative Resection in Hepatocellular Carcinoma Without Portal Vein Tumor Thrombosis. *Pathol Oncol Res.* 2015;21(1):131–8.

173. Zhang T, Huang J, Bai Y, Wu H, Zeng Y. Recurrence and survivals following hepatic resection for hepatocellular carcinoma with major portal/hepatic vein tumor thrombus. *Hepatol Res.* 2014;44(7):761–8.

174. Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, Aoki T, Sano K, Beck Y. Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma? *Surgery.* 2009;145(1):9–19.

175. Котенко ОГ, Гриненко АВ, Попов АО, Коршак АА, Григорян МС, Гусев АВ. Хирургическое лечение гепатоцеллюлярной карциномы с инвазией воротной вены. *Аннали хірургічної гепатології.* 2010 Mar 4;3:58–65.

176. Котенко ОГ, Гриненко АВ, Попов АО, Коршак АА, Гусев АВ, Федоров ДА, et al. Результати хірургічного лікування первинного раку печінки з інвазією в магістральні венозні судини. *Клин и эксперимент хир Журн им акад БВ Петровского.* 2013;1:30–9.

177. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery.* 2011;149(5): 713–24.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ**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 ендоваскулярної 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. Анналі 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. Сучані можливості хірургічного лікування гепатоцелюлярної карциноми з інвазією в вісцеральні судини. XXIII З'їзд хірургів України, м. Київ, 21–23 жовтня 2015 року: тези доповіді. Київ, 2015. P. 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).*

ВПРОВАДЖЕННЯ