

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.36–006–08–053.2

ШИМАНСКИЙ
Артур Тадикович

**НОВООБРАЗОВАНИЯ И ОЧАГОВЫЕ
ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.35 – детская хирургия

Минск 2008

Работа выполнена в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии»

Научный руководитель: **Никифоров Алексей Никифорович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Троян Василий Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, ГУО «Белорусская медицинская академия последиplomного образования», заведующий кафедрой детской хирургии

Кохнюк Виктор Тихонович, доктор медицинских наук, ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», заведующий отделом абдоминальной онкопатологии проктологической группы

Оппонирующая организация: УО «Витебский государственный медицинский университет»

Защита состоится 18 сентября 2008 г. в 12.00 час. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.08 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» (пр-т Дзержинского 83, 220116 г. Минск, тел. 272-55-98).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «_____» августа 2008 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



В.Н. Альхимович

ВВЕДЕНИЕ

Первичные злокачественные опухоли печени у детей являются редкой патологией и составляют около 1–3% в структуре онкологической заболеваемости [Pizzo P.A., 1993]. В среднем, в год в Республике Беларусь гепатобластома (ГБ) выявляется у 2–3 детей, гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – у одного ребенка, в возрасте до 14 лет [Петрович С.В., Алейникова О.В., 2004]. Другие первичные злокачественные опухоли печени у детей встречаются крайне редко. Несколько чаще диагностируются доброкачественные новообразования печени [Черствой Е.Д. и др., 2002].

Создание международных исследовательских групп позволило разработать классификацию ГБ и ГЦР, разделив больных на группы риска, и определить наиболее эффективные схемы полихимиотерапии (ПХТ) [D. von Schweinitz et al., 1995, Czauderna P. et al., 2003].

Несмотря на это, в лечении ГБ и ГЦР остается много нерешенных проблем. Многие из них связаны с поступлением большинства детей в специализированные стационары в поздних (III, IV) стадиях заболевания [Керимов П.А., 2004, Perilongo G. et al., 2000].

Дискутируется вопрос о необходимости проведения интенсивной ПХТ при I, II стадии заболевания у больных с ГБ и ГЦР, а также о выборе режима химиотерапии при наличии нечувствительных к стандартной ПХТ метастазов (MTS) и местных рецидивов опухоли [Perilongo G. et al., 2000].

Прогноз при лечении пациентов с неоперабельной и рецидивной ГБ, а также при ГЦР, в независимости от стадии заболевания, остается неудовлетворительным, что является поводом к поиску новых методов лечения [Kobrinsky N.L., 2005]. Эффективность химиоэмболизации печеночных артерий при ГБ и ГЦР у детей, описываемая отдельными исследователями, не имеет патогенетического обоснования в настоящее время [Xianliang H. et al., 2004].

Нет единой тактики в отношении выбора оптимальных методов диагностики и лечения редких злокачественных опухолей печени, доброкачественных новообразований и очаговых патологических процессов печени у детей.

Таким образом, оценка эффективности различных схем ПХТ и объема оперативного лечения при ГБ и ГЦР, поиск новых методов, патогенетическое обоснование возможности выполнения химиоэмболизации при данной патологии является актуальной задачей. Создание алгоритмов диагностики и лечения позволит повысить выживаемость детей со злокачественными опухолями печени и оптимизировать диагностические

и лечебные мероприятия при доброкачественных ее новообразованиях и очаговых патологических процессах.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Работа выполнялась на базе Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии (РНПЦДОГ). Отдельные этапы работы являлись частью: ГНТП «Лечебные и диагностические технологии. Раздел «Онкология»: НИР «Разработать метод комплексного лечения далеко зашедших солидных злокачественных опухолей у детей с использованием общей гипертермии и цитокинов» (2001–2004 гг., № госрегистрации 20014447, от 21.11.2001 г.); отраслевой НТП «Здоровая мать – здоровый ребенок»: НИР «Разработать и внедрить в практическое здравоохранение метод диагностики нарушений гемодинамического обеспечения пораженного органа при опухолях печени, почек, забрюшинного пространства и конечностей у детей с использованием ультразвуковых доплеровских технологий» (2004–2006 гг., № госрегистрации 20042238, от 16.08.2004 г.); ГНТП «Лечебные и диагностические технологии. Подпрограмма «Онкология»: НИР «Разработать метод лечения химиорезистентных злокачественных опухолей у детей с использованием лимфокин-активированных киллеров (ЛАК-терапия) и гипертермии» (2006–2008 гг., № госрегистрации 20062972, от 16.07.2006 г.).

Цель и задачи исследования

Цель: повысить эффективность лечения детей с новообразованиями и очаговыми патологическими процессами печени путем оптимизации диагностики и лечебной тактики.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить заболеваемость гепатобластомой и гепатоцеллюлярным раком у детей в Республике Беларусь, определить ее особенности и тенденции в зависимости от пола, возраста и региона проживания.
2. Определить наиболее эффективные режимы полихимиотерапии, объем оперативного лечения при гепатобластоме и гепатоцеллюлярном раке у детей в зависимости от стадии заболевания. Провести анализ использования полихимиотерапии с иммунотерапией в условиях общей гипертермии при лечении неоперабельных, метастатических форм гепатобластомы и гепатоцеллюлярного рака, а также в случаях прогрессирования процесса на фоне стандартного лечения и при рецидивах.

3. Изучить особенности гемодинамического обеспечения печени при гепатобластоме.

4. Оценить результаты и разработать рекомендации по лечению редких злокачественных опухолей, доброкачественных новообразований и очаговых патологических процессов печени у детей.

Положения, выносимые на защиту

1. Заболеваемость гепатобластомой и гепатоцеллюлярным раком среди детского населения Республики Беларусь соответствует средневропейскому показателю. В динамике отмечается тенденция к росту, преимущественно за счет гепатобластомы. Между регионами проживания статистически значимых различий в уровне заболеваемости не выявляется.

2. Из имеющихся методов лечения гепатобластомы и гепатоцеллюлярного рака у детей предпочтение следует отдавать комбинированному, включающему полихимиотерапию с базовыми препаратами адриамицин, цисплатин, а также операцию. Выбор режима полихимиотерапии и объем оперативного лечения при гепатобластоме определяется стадией заболевания и не зависит от морфологического типа и подтипа опухоли. При гепатоцеллюлярном раке необходимо использовать интенсивную полихимиотерапию с выполнением операции в объеме анатомической резекции. Выполнение радикальной операции после полихимиотерапии позволяет в большинстве случаев вылечить детей с гепатобластомой. Неоперабельные, метастатические формы гепатобластомы и гепатоцеллюлярного рака, рецидивы, а также прогрессирование процесса на фоне лечения требуют проведения дополнительных терапевтических методов. Полихимиотерапия с иммунотерапией в условиях общей гипертермии позволяет улучшить прогноз в этой группе пациентов.

3. При невозможности перевести опухоль в операбельное состояние посредством стандартной полихимиотерапии наличие артериализации кровотока в печени при гепатобластоме позволяет наметить новые направления в лечении данной патологии: проведение химиоэмболизации печеночных артерий и применение антиангиогенных препаратов.

Личный вклад соискателя

Автор обосновал тему исследования, изучил заболеваемость, ближайшие и отдаленные последствия лечения детей с новообразованиями печени. Лично провел химиотерапию и хирургическое лечение абсолютного большинства включенных в исследование больных с новообразованиями и очаговыми патологическими процессами печени. Создал компьютерную базу данных, проанализировал, обобщил полученные результаты

и выполнил их статистическую обработку. Разработал и внедрил алгоритмы: первичной диагностики и выбора методов лечения детей с новообразованиями и очаговыми патологическими процессами печени. Проанализировал показатели гемодинамического обеспечения печени при гепатобластоме с целью обосновать возможность применения химиоэмболизации при данной патологии. Предложил и внедрил использование полихимиотерапии с иммунотерапией в условиях общей гипертермии при лечении неоперабельных первичных злокачественных опухолей печени у детей. Разработал и внедрил таблицы обследований диспансерных пациентов с новообразованиями и очаговыми патологическими процессами печени. Участие соавторов в работе отражено в разделе «Материалы и методы» и представлено в опубликованных работах.

Апробация результатов диссертации

Основные материалы диссертации доложены и обсуждены: на Республиканской научной конференции, посвященной 30-летию кафедры Детской хирургии МГМИ в Минске 17–19 ноября 1999 г.; 32 конгрессе Международного общества детских онкологов и гематологов в Амстердаме (Нидерланды) 4–7 октября 2000 г.; 2 съезде детских онкологов и гематологов России в Ростове на Дону 4–6 июня 2001 г.; 2 Европейском конгрессе детской хирургической онкологии в Салониках (Греция) 20–23 сентября 2001 г.; Республиканском семинаре «Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение заболеваний печени у детей» в Минске 17–18 января 2002 г.; 9 Международном симпозиуме по детской онкологии и гематологии «Актуальные вопросы детской онкологии и гематологии» в Минске 25–27 апреля 2002 г.; 3 съезде онкологов и радиологов СНГ в Минске 25–28 мая 2004 г.; Республиканской конференции «Современные технологии лучевой диагностики в здравоохранении» в Гомеле 16–17 ноября 2004 г.; заседании Общества белорусских хирургов в Минске 20 сентября 2007 г.; 10 Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской онкологии и гематологии» в Минске 11–13 октября 2007 г.; первом заседании Белорусского общества онкологов в Минске 1 февраля 2008 г.; 5 съезде онкологов и радиологов СНГ в Ташкенте 14–16 мая 2008 г.

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ (6 статей в рецензируемых научных журналах, 4 статьи в сборниках научных трудов, 5 тезисов докладов), оформлено 1 рационализаторское предложение. Без соавторов опубликованы 3 научные работы (1,4 авторских листа). Общее

количество изданных материалов – 4,8 авторских листа. Имеется 6 актов о внедрении результатов работы.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав с результатами собственных эпидемиологических, клинических исследований и их обсуждением, заключения и списка использованных источников, включающего 220 наименований, из них 40 русскоязычных и 180 зарубежных авторов, списка публикаций автора. Работа изложена на 127 страницах, содержит 27 таблиц и 66 иллюстраций (38 страниц), 16 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Эпидемиологический анализ заболеваемости детского населения Республики Беларусь злокачественными опухолями печени нозологической группы VII International Classification of Childhood Cancer (ICCC) проведен на основании 48 случаев, выявленных в период 1989–2006 гг. в соответствии с рекомендациями Международного агентства по исследованию рака (МАИР) по данным белорусского детского канцер-субрегистра (регистрационное свидетельство № 0170100025 от 12.12.2001 г.)

В клиническое исследование вошли 96 детей: 45 – с ГБ и ГЦР, 10 – с редкими злокачественными опухолями печени, 41 – с доброкачественными новообразованиями и очаговыми патологическими процессами печени, которые находились в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии (РНПЦ ОМР) им. Н.Н. Александрова, а также в РНПЦДОГ в 1989–2006 гг.

Из 48 детей в группе VII ICCC мальчиков было 30, девочек 18 (соотношение 1,67/1). У 34 пациентов диагностирована ГБ (возраст от 2,5 мес. до 12 лет, медиана – 1 год), у 9 (возраст от 6 до 14 лет, медиана – 10 лет) – выявлен ГЦР.

У 4 больных диагноз ГБ был поставлен на основании клинических и объективных методов обследования, без морфологического подтверждения. Данная группа пациентов рассматривалась отдельно.

Все больные были разделены на 3 группы: непрограммное лечение (1989–1994 гг.), использование протокола НВ-89 (1995–1999 гг.) и протокола SIOPEL-3 (2000–2006 гг.).

Редкие первичные злокачественные опухоли печени выявлены у 10 пациентов (возраст от 5 мес. до 15 лет, медиана – 5 лет). Мальчиков было 8, девочек 2 (соотношение 4/1).

Среди 41 пациента (возраст от 1 мес. до 15 лет, медиана – 7 лет) с доброкачественными новообразованиями и очаговыми патологическими процессами печени мальчиков было 18, девочек 23 (соотношение 1/1,3).

Все лабораторные и инструментальные исследования до 1997 года выполнялись в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (директор, д-р мед. наук, проф., член-корр. НАН Республики Беларусь И.В. Залуцкий), начиная с 1997 года – в РНПЦДОГ (директор, д-р мед. наук, проф. О.В. Алейникова; заведующий отделением функциональной диагностики канд. мед. наук, доц. И.В. Бегун; заведующая отделением лучевой диагностики канд. мед. наук, доц. Е.А. Рущкая).

В предоперационном периоде, помимо стандартных лабораторных исследований, оценивались коагулограмма и агрегатограмма. Определение уровня а-фетопroteина (АФП), раково-эмбрионального антигена (РЭА) и нейроспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови проводилось согласно планам обследования детей с новообразованиями печени.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводили с помощью ультразвуковой диагностической системы Logiq 500 (General Electric MS, США). Использовали конвексные электронные датчики 3,5–5,5 МГц, позволяющие выполнять сканирование в дуплексном и триплексном режимах.

При вычислении объема опухоли использовали формулу усеченного эллипса: Объем (см³) = Длина (см) × Ширина (см) × Толщина (см) × 0,53.

Вычисляли информативные индексы: печеночно-портальное отношение (ППО = $V_{\text{об.печ.арт.}} : V_{\text{об.воротн.вен.}}$), доплеровский перфузионный индекс [ДПИ = $V_{\text{об.печ.арт.}} : (V_{\text{об.печ.арт.}} + V_{\text{об.воротн.вен.}})$], печеночно-опухолевый индекс (ПОИ = $V_{\text{макс. сосуд. оп.}} : V_{\text{макс. сист.}}$).

Компьютерно-томографическое исследование (КТ) с контрастным усилением (КУ) проводили на аппарате TOMOSKAN SR 400 (Philips, Германия).

Для стандартизации стадирования применяли предоперационную систему распределения по стадиям, которая используется в протоколах SIOPEL (PRETEXT, 1990 г.) с учетом рекомендаций D. von Schweinitz 1997 г.

Биопсию печени выполняли с помощью набора Hepafix Luer Lock 16G/1,6 mm (B. Braun, Германия) и Biopsy Needle 14G/1,4 mm (Bard MAGNUM, США).

Все морфологические исследования были выполнены на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (заведующий отделением патоморфологии канд. мед. наук А.Ч. Дубровский).

Полученный при биопсии участок опухоли и опухоль после оперативного лечения подвергали морфологическому исследованию (цитологическому и гистологическому), которое включало: в первом случае – определение нозологической формы и варианта строения, во втором – дополнительно производилась оценка лечебного патоморфоза после ПХТ с определением жизнеспособных опухолевых клеток в гистотопографических срезах по Г.А. Лавниковой (1976 г.).

Для оценки непосредственных результатов лечения злокачественных опухолей печени и степени токсичности при ПХТ использовались критерии ВОЗ (1979 г.).

Операция считалась радикальной, если удаление опухоли производилось в пределах здоровых тканей в объеме атипичной или анатомической резекции печени.

Сеансы общей гипертермии (ОГ) осуществлялись в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (заведующий отделением гипертермии и фотодинамической терапии А.А. Илларионов) на установках «Эмона», «Яхта-5» (Россия) и «Птичь» (Республика Беларусь) с генератором, работающим с частотой 13,56 МГц.

Компьютерная обработка полученных вариационных рядов проводилась с использованием статистической программы «STATISTICA-6.0». Использовались методы вариационной статистики и дисперсионного анализа с изучением основных статистических показателей.

Оценка статистической значимости различий между сравниваемыми вариационными рядами проводилась непараметрическим U-тестом (Манна–Уитни). Различие считалось статистически значимым при $P < 0,05$.

Для расчета выживаемости пациентов с первичными злокачественными опухолями печени использовался метод Kaplan–Meier. Статистическая значимость различий выживаемости в группах оценивалась с использованием log-rank теста. За цензоры принимались следующие события: 0 – жив или исчез из-под наблюдения, 1 – умер.

Результаты исследования и их обсуждение

При помощи визуализирующих методов лучевой диагностики (УЗИ, КТ) на до/госпитальном этапе объемные образования печени были выявлены у всех наблюдаемых больных.

Гепатобластома и гепатоцеллюлярный рак у детей

Уровень заболеваемости первичными злокачественными опухолями печени нозологической группы VII ICSS на 1 млн детского населения (мировой стандарт) в Республике Беларусь составил за 18-летний период $1,6 \pm 0,02$, ГБ – $1,37 \pm 0,02$, ГЦР – $0,21 \pm 0,01$, что соответствует среднеевропейскому показателю. В динамике отмечена тенденция к росту заболеваемости со среднегодовым темпом прироста 1,9% в год ($P > 0,05$), преимущественно за счет ГБ – 1,3% в год ($P > 0,05$). Статистически значимых различий в уровне заболеваемости между регионами не выявлено. Самый высокий уровень заболеваемости отмечен в Гомельской области – 2,2 на 1 млн детского населения, самый низкий – в Гродненской области и г. Минске – 1,2 на 1 млн детей.

Все пациенты в зависимости от размеров и локализации первичной опухоли, а также наличия метастазов (MTS) после постановки морфологического диагноза были распределены по стадиям.

Анализ данных показал, что из 45 (100%) детей с ГБ и ГЦР, 19 (42%) пациентов на момент поступления имели неблагоприятный прогноз, связанный с вовлечением в процесс обеих долей печени, либо наличием отдаленных MTS (SIOPEL-1, 1990 г.).

При ГБ в 83% случаев имело место увеличение АФП в сыворотке крови, при ГЦР – в 43%.

Для биопсии опухоли использовались различные методы: у 13 (32%) из 40 (100%) пациентов была выполнена диагностическая лапаротомия, у 5 (12,5%) – при первичной операции было произведено удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Пункционная биопсия выполнена у 26 (65%) больных. Осложнений во время проведения обоих методов мы не наблюдали. У 1 (3%) ребенка материал был получен с помощью пункционной биопсии под контролем лапароскопа ввиду небольшого размера опухоли.

Оценка качества морфологического материала показала, что чрескожная пункционная биопсия при ГБ и ГЦР не уступает по своей информативности диагностической лапаротомии и является методом выбора при этой патологии.

Среди 41 (100%) ребенка в группе с ГБ преобладал эпителиальный тип опухоли – 24 (58%) пациента, включающий следующие подтипы: фетальный – 17 (42%) больных, эмбриональный и эмбрионально-фетальный – по 3 (7%) детей соответственно, анапластический – 1 (2%) ребенок. Смешанный тип ГБ был отмечен у 4 (10%) пациентов. В 5 (12%) случаях тип и подтип ГБ не был определен. Восемь детей (20%) имели типичный вариант ГЦР.

Непосредственный эффект лечения оценен у 29 больных.

Результаты оценки показали, что ГБ и ГЦР у детей обладают хорошей чувствительностью к ПХТ, включающей препараты адриамицин и цисплатин. Частичной регрессии опухоли удалось добиться у 24 (83%) пациентов. Стабилизация процесса отмечена у 5 (17%) больных (таблица 1).

Таблица 1 – Эффективность ПХТ при лечении детей с ГБ и ГЦР при использовании протоколов НВ-89 и SIOPEL-3

Ответ опухоли на ПХТ	Эффективность ПХТ по классификации ВОЗ								Всего
	Полная регрессия		Частичная регрессия >50%		Стабилизация процесса <50%>25%		Прогрессирование процесса		
Протокол	НВ	SIOPEL	НВ	SIOPEL	НВ	SIOPEL	НВ	SIOPEL	
ГБ	–	–	6	14	2	–	–	–	22
ГЦР	–	–	1	3	2	1	–	–	7
Всего	–	–	7 (24%)	17 (59%)	4 (14%)	1 (3%)	–	–	29 (100%)

Оценка токсичности ПХТ проведена у 30 больных. Общее количество курсов составило 176 (100%), согласно протоколу НВ-89 – 42 (24%), протоколу SIOPEL-3 – 134 (76%).

Дети с ГБ и ГЦР в большинстве случаев переносят программную ПХТ без выраженных осложнений.

Из ПХТ второй линии проведено 37 блоков, включающих препараты: 5-фторурацил – 500 мг/м², цисплатин – 20 мг/м², вепезид – 60 мг/м², лейковарин – 100 мг/м² (1, 2, 3, 4, 5 сутки), а также 8 блоков высокодозного циклофосфана – 2 г/м² (1, 2 сутки). Существенных преимуществ этих блоков ПХТ в сравнении с курсами, включающими препараты цисплатин и адриамицин, не отмечено.

Анатомические резекции печени были выполнены у 16 (67%) пациентов: расширенная правосторонняя гемигепатэктомия – у 3 (13%), 2-х с ГБ и одного с ГЦР; правосторонняя гемигепатэктомия – у 4 (17%), 3-х с ГБ и одного с ГЦР; правосторонняя кавальная лобэктомия – у 1 (4%) с ГЦР; левосторонняя гемигепатэктомия – у 2 (8%), одного с ГБ и одного с ГЦР; левосторонняя кавальная лобэктомия – у 6 (25%) с ГБ. Атипичные резекции правой доли печени произведены у 8 (33%) детей с ГБ.

У двух больных с ГБ и у одного с ГЦР после радикальных операций возник местный рецидив опухоли, в одном случае – у больного с ГБ спустя 1 месяц после операции, во втором – спустя 4 года. Местный рецидив у больной с ГЦР возник спустя 1,5 года после окончания комбинированного лечения.

Для оценки эффективности ПХТ на гистологическом уровне и для планирования дальнейшего лечения в удаленных опухолях проанализирован лекарственный патоморфоз по степеням.

Суммарно 8 (36%) пациентов имели II степень и 12 (55%) – III. У 2 (9%) детей отмечена IV степень. Таким образом, проведение ПХТ в предоперационном периоде высокоэффективно при ГБ и ГЦР у детей (таблица 2).

Таблица 2 – Степень лекарственного патоморфоза после предоперационной ПХТ у детей с ГБ и ГЦР

Протокол	Степень лекарственного патоморфоза								Всего
	I		II		III		IV		
	НВ	СЮРЕЛ	НВ	СЮРЕЛ	НВ	СЮРЕЛ	НВ	СЮРЕЛ	
ГБ	–	–	3	2	3	7	–	2	17
ГЦР	–	–	1	2	–	2	–	–	5
Всего	–	–	4	4	3	9	–	2	22
Всего %	–		36%		55%		9%		100%

В настоящее время из 37 детей с ГБ живы 17 ($S=0,43\pm 0,08$, медиана наблюдения 14,87 месяцев), из 8 с ГЦР – 2 ($S=0,25\pm 0,15$, медиана наблюдения 19,37 месяцев). При анализе эффективности различных методов лечения ГБ получены следующие результаты: 1. непрограммное лечение – 10, живы – 3 ($S=0,30\pm 0,14$, медиана наблюдения 2,42 месяца); 2. использование протокола НВ-89 – 9, живы – 6 ($S=0,67\pm 0,16$, медиана наблюдения 132,47 месяца); 3. СЮРЕЛ-3 – 14, живы – 8 ($S=0,48\pm 0,13$, медиана наблюдения 17,40 месяцев); 4. не лечены – 4 живы – 0 ($S=0,00$, медиана наблюдения 0,93 месяца); $1V2 P=0,0525$; $1V3 P=0,0602$; $1V4 P=0,185$. Суммарно (НВ-89 + СЮРЕЛ-3) из 23 детей живы 14 ($S=0,55\pm 0,10$, медиана наблюдения 22,43 месяца) при сравнении с непрограммным лечением $P<0,02$. В зависимости от стадии заболевания при ГБ и вне зависимости от методов лечения получена следующая картина: II стадия – 14, живы – 12 ($S=0,86\pm 0,09$, медиана наблюдения 107,37 месяцев); III стадия – 8, живы – 5 ($S=0,50\pm 0,18$, медиана наблюдения 31,03 месяца); IV стадия – 15, живы – 0 ($S=0,00$, медиана наблюдения 3,03 месяца); $1,2 V 3 P<0,01$. Из 18 пациентов с III, IV стадиями заболевания (НВ-89+СЮРЕЛ-3) живы – 7 ($S=0,28\pm 0,11$, медиана наблюдения 17,8 месяцев), в то время как при непрограммном лечении из 6 – никто не выжил ($S=0,00$, медиана наблюдения 0,62 месяца); $P<0,001$. Из 9 больных с IV стадией (НВ-89+СЮРЕЛ-3) никто не выжил ($S=0,00$, медиана наблюдения 10,90 месяцев), при непрограммном – из 5 ($S=0,00$, медиана

наблюдения 0,50 месяца); $P=0,0003$. Из 24 детей с ГБ и ГЦР, у которых удалось выполнить радикальную операцию, живы 19 ($S=0,75\pm 0,09$, медиана наблюдения 62,83 месяца), из них, в группе ГБ из 20 живы 17 ($S=0,82\pm 0,09$, медиана наблюдения 81,58 месяца). При невозможности удалить опухоль медиана наблюдения составила 3,03 месяца в группе ГБ и ГЦР, 2,20 месяца в группе ГБ; $P<0,01$.

Комбинированное лечение позволило достигнуть хороших результатов у детей с ГБ и ГЦР при своевременной диагностике.

Нами (Р.С. Исмаил-заде, А.Т. Шиманский, 2003 г.) предложен новый метод лечения неоперабельных, рецидивных форм ГБ и ГЦР у детей – применение ПХТ с иммунотерапией (интрон-А) в условиях общей гипертермии (ОГ) (таблицы 3, 4).

Таблица 3 – Характеристика больных, у которых ПХТ проводилась в условиях ОГ

Пациент	Пол	Возраст	Морфология	Стадия	Распростра- ненность	Предшествовавшая терапия
1	Ж	14 лет	ГЦР	III	правая доля с переходом в левую	7 блоков ПХТ, перевязка, пересечение правой печеночной артерии
2	Ж	7 лет	ГЦР	II-R	правая доля	8 блоков ПХТ, правосторонняя кавальная лобэктомия
3	М	10 лет	ГЦР	IV	обе доли, множественные MTS в легких, опухолевый тромб в нижней полой вене	8 блоков ПХТ, перевязка, пересечение правой печеночной артерии
4	М	12 лет	ГБ эпителиаль- ный тип, фетальный подтип	IV	обе доли	не было

Таблица 4 – Количество сеансов ОГ, максимальная температура тела, использовавшаяся ПХТ и ответ опухоли

Пациент	Кол-во сеансов ОГ	Максимальная температура T ⁰ С	Химиопрепараты	Регрессия опухоли
1	5	42–43	циклофосфан, карбоплатин, 5-фторурацил	Частичная регрессия
2	8	42–43	карбоплатин, вепезид, 5-фторурацил, Интрон-А	Стабилизация процесса
3	5	42–43,2	5-фторурацил, Интрон-А	Стабилизация процесса
4	4	42–42,5	карбоплатин, доксорубицин	Частичная регрессия

У пациента с III стадией ГЦР в последующем удалось радикально удалить опухоль в объеме расширенной правосторонней гемигепатэктомии. Срок наблюдения после окончания лечения составил 1,5 года.

Другим (находящимся на стадии клинических испытаний) методом, позволяющим уменьшить размеры опухоли при нечувствительности к ПХТ и улучшить прогноз при невозможности выполнения радикальной операции, является применение высоких доз ацетаминофена с антидотом ацетилцистеином. Лечение проведено одному ребенку (возраст 12 лет) в качестве паллиативной терапии в связи с неэффективностью стандартных подходов после получения информированного согласия и разрешения этического комитета. В течение 9 месяцев у него отмечалась стабилизация процесса.

При помощи доплеровских технологий изучено гемодинамическое обеспечение печени при ГБ, с целью обосновать возможность применения химиоэмболизации и антиангиогенных препаратов при этой патологии.

У детей с ГБ отмечено статистически значимое увеличение ППО (*min* 0,38 – *max* 0,76; *медиана* 0,60) по сравнению с контрольной группой (*min* 0,20 – *max* 0,54; *медиана* 0,40; $P=0,01$), что может свидетельствовать об относительном увеличении объемной скорости кровотока в печеночной артерии по отношению к объемной скорости кровотока в воротной вене (артериализация кровотока), отмечено также статистически значимое увеличение ДПИ (*min* 0,27 – *max* 0,43; *медиана* 0,37) по сравнению с контрольной группой (*min* 0,16 – *max* 0,35; *медиана* 0,28; $P=0,04$).

Относительное преобладание максимальной линейной скорости кровотока в крупных артериях опухоли по сравнению с гомолатеральными

долевыми ветвями печеночной артерии подтверждено увеличением ПОИ (соотношение более 1).

При исследовании сосудистого рисунка опухоли отмечен неровный, дезорганизованный ход сосудов неравномерного калибра (от 0,5 до 2,5 мм), сложное ветвление сосудов, что характерно для неоваскуляризации.

Редкие злокачественные опухоли печени у детей

Поражение правой доли отмечено у 6 (60%) детей, левой – у 4 (40%).

По данным морфологического исследования среди наблюдаемых нозологических форм (холангиокарцинома, нейробластома, неходжкинская лимфома, опухоль эндодермального синуса, экстраренальная нефробластома, недифференцированная эмбриональная саркома) преобладала недифференцированная эмбриональная саркома печени – у 4 (40%) больных.

Диагностическая лапаротомия для подтверждения морфологического диагноза у 6 пациентов из 7 оказалась информативной, а чрескожная пункционная биопсия – у 2 из 6.

Всем больным с редкими злокачественными опухолями печени было проведено протокольное лечение в соответствии с нозологическими формами. У одного больного с рецидивирующей недифференцированной эмбриональной саркомой печени ПХТ с иммунотерапией проводилась в условиях ОГ. Получена частичная регрессия опухоли.

Радикальная операция при недифференцированной эмбриональной саркоме печени выполнена в одном случае в объеме расширенной правосторонней гемигепатэктомии, в одном – в объеме правосторонней гемигепатэктомии и в одном – в объеме атипичной резекции правой доли печени. При экстраренальной нефробластоме произведена атипичная резекция правой доли печени.

Срок наблюдения после окончания лечения при экстраренальной нефробластоме с изолированным поражением печени составил 6 лет, нейробластоме IVS стадии с изолированным поражением печени – 10 лет, недифференцированной эмбриональной саркоме печени – 6 лет и В-клеточной неходжкинской лимфоме с изолированным поражением печени – 1 и 9 лет.

Доброкачественные новообразования и очаговые патологические процессы печени у детей

Поражение правой доли отмечено у 28 (68 %) детей, левой – у 5 (12 %), обеих – у 8 (20 %).

Наблюдались следующие нозологические формы: абсцесс (5 пациентов), аденома (2), гемангиома (10), гемангиоэндотелиома (3), кальцинаты (7),

кисты (2), мезенхимальная гамартома (2), смешанная гамартома (1), очаговый некроз (1), токсокароз (1), фокальная узловая гиперплазия (7).

Морфологический диагноз при чрескожной пункционной биопсии под контролем лапароскопа подтвержден у всех 7 пациентов, без лапароскопического контроля – только у двух из 4.

Операция в объеме расширенной правосторонней гемигепатэктомии выполнена у пациента с гемангиоэндотелиомой; в объеме левосторонней кавальной лобэктомии – у двух пациентов с гемангиоэндотелиомами, одного – с фокальной узловой гиперплазией и одного – с очаговым некрозом печени; в объеме атипичной резекции правой доли печени у одного – с абсцессом, двух – с аденомами, одного – с мезенхимальной гамартомой и двух – с фокальной узловой гиперплазией. В этой группе пациентов прямым показанием к операции явилось наличие у ребенка аденомы печени, гемангиоэндотелиомы, мезенхимальной или смешанной гамартоты и очаговый некроз печени. В случаях оперативного лечения большой фокальной узловой гиперплазии учитывалось развитие возможных осложнений при прогрессировании заболевания, фактор оперативного риска и невозможность полностью исключить аденому печени.

Изучение новообразований печени у детей позволило создать алгоритм первичной диагностики, основанный на выделении трех групп пациентов: с ГБ и ГЦР; редкими злокачественными опухолями; доброкачественными новообразованиями печени с последующим поэтапным использованием объективных (УЗИ, КТ, МРТ), лабораторных (АФП, РЭА, НСЕ) и инструментальных (чрескожная пункционная биопсия без и под контролем лапароскопа, диагностическая лапаротомия) методов исследования.

Благодаря оценке результатов лечения новообразований печени у детей создан алгоритм выбора наиболее эффективных схем ПХТ: использование блоков, в основе которых лежат препараты адриамицин, цисплатин, карбоплатин, а также ПХТ с иммунотерапией в условиях ОГ при ГБ и ГЦР, блоков ПХТ в соответствии с нозологической формой при редких злокачественных опухолях печени. Алгоритм лечения предусматривает необходимость и объем оперативного вмешательства в зависимости от нозологической формы новообразования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты

1. Уровень заболеваемости первичными злокачественными опухолями печени нозологической группы VII ICCS на 1 млн детского населения (мировой стандарт) в Республике Беларусь составил за 18-летний период $1,6 \pm 0,02$, ГБ – $1,37 \pm 0,02$, ГЦР – $0,21 \pm 0,01$, что соответствует средневропейскому показателю. В динамике отмечена тенденция к росту заболеваемости со среднегодовым темпом прироста 1,9% в год ($P > 0,05$), преимущественно за счет роста заболеваемости ГБ – 1,3% в год ($P > 0,05$). Между регионами проживания статистически значимых различий в уровне заболеваемости не выявлено [7, 8].

2. Наиболее эффективным предоперационным лечением ГБ и ГЦР у детей явилось проведение полихимиотерапии с препаратами адриамицин и цисплатин, что обеспечило достижение частичной регрессии опухоли у 24 (83%) пациентов, стабилизации процесса – у 5 (17%). После предоперационной полихимиотерапии в 36% случаев отмечена II степень лекарственного патоморфоза, в 55% – III и в 9% – IV. Хирургическое лечение выполнено у 24 (53%) больных, из них в объеме анатомической резекции печени – у 16 (67%), атипичной – 8 (33%). При полихимиотерапии с иммунотерапией в условиях общей гипертермии достигнута частичная регрессия при неоперабельных формах ГБ и ГЦР у 2 (50%) больных и у 2 (50%) – стабилизация процесса. Это дало возможность в одном случае радикально удалить опухоль. Программное лечение позволило повысить общую выживаемость детей с ГБ в сравнении с непрограммным на 25% ($S = 0,30 \pm 0,14$, медиана наблюдения 2,42 месяца; $S = 0,55 \pm 0,10$, медиана наблюдения 22,43 месяца; $P < 0,02$) и существенно продлить жизнь больных с IV стадией ГБ и ГЦР ($S = 0,00$, медиана наблюдения 0,50 месяца; $S = 0,00$, медиана наблюдения 10,90 месяцев; $P = 0,0003$). После радикальной операции общая выживаемость при ГБ составила – $S = 0,82 \pm 0,09$, медиана наблюдения 81,58 месяца, при ГБ и ГЦР – $S = 0,75 \pm 0,09$, медиана наблюдения 62,83 месяца, в сравнении с неоперированными детьми $P < 0,01$ [2, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

3. Исследование гемодинамического обеспечения печени при ГБ по данным доплерографии позволило установить статистически значимое увеличение печеночно-портального отношения (*min* 0,38 – *max* 0,76; медиана 0,60) по сравнению с контрольной группой (*min* 0,20 – *max* 0,54; медиана 0,40; $P = 0,01$), доплеровского перфузионного индекса (*min* 0,27 – *max* 0,43; медиана 0,37) по сравнению с контрольной группой (*min* 0,16 – *max* 0,35; медиана 0,28; $P = 0,04$), что свидетельствует об артериализации кровотока.

Относительное преобладание максимальной линейной скорости кровотока в крупных артериях опухоли по сравнению с гомолатеральными долевыми ветвями печеночной артерии подтверждено увеличением печеночно-опухолевого индекса. Полученные данные позволили патогенетически обосновать возможность применения химиоэмболизации и антиангиогенных препаратов при данной патологии [1, 7, 14].

4. При редких злокачественных опухолях печени у 4 (40%) детей выполнена радикальная операция, из них, у 2 (50%) – в объеме анатомической и у 2 (50%) – атипичной резекции печени. У 11 (27%) детей с доброкачественными новообразованиями и очаговыми патологическими процессами печени произведено удаление опухоли в пределах здоровых тканей, из них, у 5 (45,5%) – в объеме анатомической резекции печени, у 6 (54,5%) – атипичной. После выполнения радикальной операции при доброкачественных процессах рецидивов новообразований не отмечено. При диспансеризации 30 (73%) неоперированных детей осложнений и прогрессирования заболевания не выявлено [4, 5, 6, 14].

Практические рекомендации

1. Разработанный алгоритм первичной диагностики новообразований и очаговых патологических процессов печени у детей заключается в поэтапном использовании УЗИ, КТ, МРТ, определении уровня АФП, РЭА, НСЕ в сыворотке крови. Для получения морфологического материала при подозрении на гепатобластому и гепатоцеллюлярный рак целесообразно использовать чрескожную пункционную биопсию, на редкие злокачественные опухоли печени – диагностическую лапаротомию, доброкачественные новообразования печени – диагностическую лапароскопию с биопсией.

2. При лечении злокачественных опухолей печени у детей рекомендуется предоперационная полихимиотерапия и операция в объеме анатомической резекции, при доброкачественных новообразованиях и очаговых патологических процессах печени – динамическое наблюдение с последующим оперативным вмешательством.

3. Для улучшения выживаемости детей с неоперабельными, метастатическими формами гепатобластомы и гепатоцеллюлярного рака, а также в случаях рецидивов и прогрессирования процесса на фоне стандартного лечения, целесообразно использовать полихимиотерапию с иммунотерапией в условиях общей гипертермии. Применение высоких доз ацетаминофена с антидотом ацетилцистеином возможно в качестве паллиативного лечения.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в журналах

1 Бегун, И.В. Ультразвуковое исследование в диагностике гепатобластомы у детей / И.В. Бегун, А.Т. Шиманский, И.И. Папкевич // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 36–42.

2 Исмаил-заде, Р.С. Общая управляемая гипертермия в лечении химиорезистентных злокачественных опухолей печени у детей / Р.С. Исмаил-заде, А.Т. Шиманский, А.Р. Шавликов // Белорусский медицинский журнал. – 2005. – № 2. – С. 44–46.

3 Комбинированное лечение первичных злокачественных опухолей печени у детей / А.Т. Шиманский, Р.С. Исмаил-заде, А.Н. Никифоров, Д.В. Кочубинский // Медицинский журнал. – 2005. – № 3. – С. 114–116.

4 Опухоли печени у детей / А.Т. Шиманский, А.Н. Никифоров, Р.С. Исмаил-заде, Е.А. Руцкая // Медицинская панорама. – 2002. – № 4. – С. 26–27.

5 Шиманский, А.Т. Доброкачественные новообразования печени у детей / А.Т. Шиманский // Медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 102–104.

6 Шиманский, А.Т. Редкие злокачественные опухоли печени у детей / А.Т. Шиманский // Медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 105–108.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

7 Заболеваемость и лечение гепатобластомы и гепатоцеллюлярного рака у детей в Республике Беларусь / А.Т. Шиманский, Р.С. Исмаил-заде, Д.В. Кочубинский, А.А. Зборовская, Г.И. Закревский // Материалы IV съезда детских онкологов России. – Москва, 2008. – С. 175–177.

8 Зборовская, А.А. Заболеваемость гепатобластомой и гепатоцеллюлярным раком у детей в Республике Беларусь / А.А. Зборовская, А.Т. Шиманский // Материалы конференции детских хирургов Республики Беларусь. – Витебск, 2008. – С. 132–133.

9 Комбинированное лечение злокачественных опухолей печени у детей / А.Н. Никифоров, А.Т. Шиманский, Н.В. Сачивко, Р.С. Исмаил-заде // Материалы XXI пленума правления общества белорусских хирургов. – Брест, 1997. – С. 118–119.

10 Оперативное лечение опухолей печени у детей / А.Т. Шиманский, А.Н. Никифоров, Н.В. Сачивко, Р.С. Исмаил-заде, Д.В. Кочубинский, Г.И. Закревский // Материалы IX международного симпозиума. – Минск, 2002. – С. 142–144.

Тезисы докладов

11 Опыт лечения первичных злокачественных опухолей печени у детей / А.Т. Шиманский, А.Н. Никифоров, Н.В. Сачивко, Р.С. Исмаил-заде, Д.В. Кочубинский, Г.И. Закревский // Материалы II съезда детских онкологов и гематологов России. – Ростов-на-Дону, 2001. – С. 198–199.

12 Современные достижения детской хирургии. Комбинированное лечение злокачественных опухолей печени у детей / А.Т. Шиманский, А.Н. Никифоров, Н.В. Сачивко, Р.С. Исмаил-заде // Материалы республиканской конференции. – Минск, 1999. – С. 168–171.

13 Современный подход в лечении первичных злокачественных опухолей печени у детей / А.Т. Шиманский, А.Н. Никифоров, Р.С. Исмаил-заде, Д.В. Кочубинский // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. – Минск, 2004. – Ч. II. – С. 415.

14 Шиманский, А.Т. Опухоли печени у детей / А.Т. Шиманский // Онкологический журнал. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 96–97.

15 Primary malignant liver tumour in childhood / A.T. Shimansky, A.N. Nikiforov, R.S. Ismailzade, D.V. Kotchubinsky // Medical and Pediatric Oncology. – 2000. – Vol. 35, № 9. – P. 313.

РЭЗІЮМЭ

Шыманскі Артур Тадзікавіч

Новаўтварэнні і ачаговыя паталагічныя працэсы печані ў дзяцей

Ключавыя словы: гепатабластома, гепатацэлюлярны рак, новаўтварэнні печані, імунатэрапія, агульная гіпертэрмія.

Аб’ект даследавання: 96 дзяцей ва ўзросце ад 1 месяца да 15 гадоў з новаўтварэннямі і ачаговымі паталагічнымі працэсамі печані.

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць лячэння дзяцей з новаўтварэннямі і ачаговымі паталагічнымі працэсамі печані шляхам аптымізацыі дыягностыкі і лячэбнай тактыкі.

Метады даследавання: эпідэміялагічныя, клінічныя, інструментальныя, лабараторныя, статыстычны аналіз.

Атрыманыя вынікі. Распрацавана паслядоўнасць дзеянняў (алгарытм) пры першаснай дыягностыцы новаўтварэнняў і ачаговых паталагічных працэсаў печані ў дзяцей. Прааналізаваны доплераграфічныя паказчыкі гемадынамічнага забеспячэння печані пры гепатабласце. Атрыманы даныя аб артэрыялізацыі крывацёку ў печані пры гэтай паталогіі. Вызначаны найбольш інфарматыўныя метады атрымання марфалагічнага матэрыялу. Праведзены аналіз розных падыходаў да камбінаванага лячэння гепатабластомы і гепатацэлюлярнага раку, рэдкіх злаякасных пухлін печані ў дзяцей і створаны алгарытм выбару схем поліхіміятэрапіі ў залежнасці ад марфалагічнага дыягназу і стадыі захворвання. Вызначаны паказанні да правядзення і выбару аб’ёму апэратыўнага лячэння пры новаўтварэннях і ачаговых паталагічных працэсах печані ў дзяцей. Прапанаваны і ўкаранены альтэрнатыўныя метады лячэння неаперабельных і метастатычных форм гепатабластомы і гепатацэлюлярнага раку ў дзяцей: выкарыстанне поліхіміятэрапіі з імунатэрапіяй ва ўмовах агульнай гіпертэрміі, а таксама высокіх доз ацэтамінафену з антыдотам ацэтылцыстэінам. Прымяненне алгарытмаў дыягностыкі і лячэння новаўтварэнняў і ачаговых паталагічных працэсаў печані ў дзяцей дазволіла істотна павысіць выжывальнасць пры злаякасных пухлінах печані і ў шэрагу выпадкаў пры дабраякасных – пазбегнуць неабгрунтаваных апэрацый. Распрацаваны табліцы абследаванняў дыспансерных дзяцей з новаўтварэннямі печані, якія дазваляюць эфектыўна выкарыстоўваць аб’ектыўныя і лабараторныя метады дыягностыкі.

Вобласць выкарыстання: дзіцячая хірургія, анкалогія.

РЕЗЮМЕ

Шиманский Артур Тадикович

Новообразования и очаговые патологические процессы печени у детей

Ключевые слова: гепатобластома, гепатоцеллюлярный рак, новообразования печени, иммунотерапия, общая гипертермия.

Объект исследования: 96 детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет с новообразованиями и очаговыми патологическими процессами печени.

Цель исследования: повысить эффективность лечения детей с новообразованиями и очаговыми патологическими процессами печени путем оптимизации диагностики и лечебной тактики.

Методы исследования: эпидемиологические, клинические, инструментальные, лабораторные, статистический анализ.

Полученные результаты. Разработана последовательность действий (алгоритм) при первичной диагностике новообразований и очаговых патологических процессов печени у детей. Проанализированы доплерографические показатели гемодинамического обеспечения печени при гепатобластоме. Получены данные об артериализации кровотока в печени при этой патологии. Определены наиболее информативные методы получения морфологического материала. Проведен анализ разных подходов к комбинированному лечению гепатобластомы и гепатоцеллюлярного рака, редких злокачественных опухолей печени у детей и создан алгоритм выбора схем полихимиотерапии в зависимости от морфологического диагноза и стадии заболевания. Определены показания к проведению и выбору объема оперативного лечения при новообразованиях и очаговых патологических процессах печени у детей. Предложены и внедрены альтернативные методы лечения неоперабельных и метастатических форм гепатобластомы и гепатоцеллюлярного рака у детей: использование полихимиотерапии с иммунотерапией в условиях общей гипертермии, а также высоких доз ацетаминофена с антидотом ацетилцистеином. Применение алгоритмов диагностики и лечения новообразований и очаговых патологических процессов печени у детей позволило существенно повысить выживаемость при злокачественных опухолях печени и в ряде случаев при доброкачественных – избежать необоснованных операций. Разработаны таблицы обследований диспансерных детей с новообразованиями печени, позволяющие эффективно использовать объективные и лабораторные методы диагностики.

Область применения: детская хирургия, онкология.