

на правах рукописи

Усякий Павел Валерьевич

**Дифференциальная диагностика и тактика хирургического лечения
кистозных опухолей печени**

14.01.17. – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2016

**Работа выполнена в ФГБУ «Институт Хирургии им. А.В.Вишневского» Министерства
Здравоохранения России**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

КУБЫШКИН
Валерий Алексеевич

Официальные оппоненты:

Шабунин Алексей Васильевич ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой Хирургии ФГБОУ ДПО РМАПО и главный врач
ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения
города Москвы. Заслуженный врач Российской Федерации,
Заслуженный врач города Москвы
Главный хирург Департамента здравоохранения Москвы.

Шаповальянц Сергей Георгиевич ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой госпитальной хирургии №2 и хирургической
гастроэнтерологии и эндоскопии лечебного факультета
ГБОУ ВПО Российского научного исследовательского
университета им. Н.И. Пирогова Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2016 г. в _____ часов

на заседании диссертационного совета Д 208 124.01 при ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.
Вишневского» Минздрав России

Адрес: 117977, Москва, ул. Б. Серпуховская, дом 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института хирургии
им. А. В. Вишневского.

Автореферат разослан «___» _____ 2016г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук

Шаробаро В. И.

Актуальность темы

В течение последних нескольких лет отмечается рост числа публикаций в литературе, представляющих описание отдельных клинических наблюдений лечения доброкачественных кистозных опухолей печени.

Типичными кистозными первичными опухолями печени являются цистаденома и цистаденокарцинома. Другие, более редкие первичные опухоли печени, в структуре которых преобладает кистозный компонент, одновременно содержат более выраженную, чем у цистаденом и цистаденокарцином, солидную ткань: лимфангиома, тератома, эмбриональная саркома [Kim H.S. et al., 2009; Karlo C. et al., 2009; Huang L. et al., 2010]. Кистозный компонент может присутствовать при первичных и вторичных опухолях печени: гемангиома, гепатоцеллюлярный рак, метастазе рака яичника или шейки матки, эхинококкозе, альвеококкозе [Singla V. et al., 2011], солидной псевдопапиллярной опухоли билиарного типа [Sperti C. et al., 2008], а также при мезенхимальной гамартоме [Klaassen Z. et al., 2010].

Кистозные опухоли печени подразделяются согласно единственной морфологической классификации, установленной Всемирной Организацией Здравоохранения [Bosman F. 2010] на неинвазивную муцинозную кистозную опухоль с низкой или средней степенью интраэпителиальной неоплазии, неинвазивную муцинозную кистозную опухоль высокой степенью интраэпителиальной неоплазии и муцинозную кистозную опухоль ассоциированную с инвазивной карциномой.

Первичные кистозные опухоли печени (КОП) относятся к редким заболеваниям и составляют менее 5% всех кистозных новообразований органов брюшной полости. В настоящее время встречаемость цистаденомами варьирует в диапазоне 1 на 20.000-10.000 человек, а цистаденокарциномами 1 на 10.000.000 человек [Manouras A. et al., 2006]. При этом патогенез данной патологии остается не ясен и основывается на множественных теориях. Причиной развития ЦА является либо аномалия развития плода в эмбриогенезе [Subramony C. et al., 1993], либо ответ на приобретенный воспалительный процесс, который приводит к комплексному повреждению генома клетки на молекулярном уровне, что в свою очередь ведёт к нарушению механизмов образования онкогенов (к примеру k-ras), к повреждению и угнетению функции генов-супрессоров онкогенеза (к примеру p14, p16, p53, DPC4, pрENK, CDKN2A), а также генов, отвечающих за нестабильность генетического аппарата клетки (к примеру BRAC2) [Ничитайло М.Е. с соавт., 2012].

Нельзя с уверенностью утверждать о точном происхождении цистаденом из простых билиарных кист печени или их малигнизации. Однако, некоторые авторы отмечают, что злокачественная трансформация возникает не менее, чем через 20 лет после

возникновения билиарной цистаденомы [Akiyoshi T. et al., 2003], а также известны случаи возникновения первичных цистаденокарцином без наличия ранее кистозных поражений печени [Asahara T.I. et al., 1999].

В настоящее время существуют определенные проблемы дифференциальной диагностики и лечении кистозных опухолей печени в связи с трудностью отличия данных нозологий от других заболеваний печени. Ошибки в диагностике приводят к неоправданно длительному динамическому наблюдению, заканчивающемуся малигнизацией цистаденом, либо к проведению нерадикальных операций, которые приводят к рецидиву заболевания. В связи с чем актуальным представляется изучение возможностей современных методов лабораторной и лучевой диагностики кистозных очаговых образований печени.

Вызывает интерес изучение патогенетических механизмов опухолей печени с помощью морфологической и иммуногистохимической диагностики путем поиска биомолекулярных маркеров билиарных цистаденом. Выделение этих маркеров позволит улучшить диагностику билиарных цистаденом и получить новые данные, подтверждающие механизм онкогенеза злокачественных кистозных опухолей печени.

Учитывая склонность кистозных опухолей печени к малигнизации, хирургическое удаление опухоли - единственный радикальный метод лечения, как при злокачественных, так и при доброкачественных образованиях [Вишневский В.А. с соавт., 2008]. Учитывая различные локализации, размеры и формы кистозных опухолей печени, не могут быть одинаковыми подходы к определению объема оперативного лечения. В связи с чем актуальным представляется изучение различий между атипичными и анатомическими резекциями печени при кистозных очаговых образованиях печени.

Проведение всего комплекса лечебно-диагностических мероприятий позволит улучшить периоперационную диагностику кистозных опухолей печени и выбрать оптимальную тактику хирургического лечения. В связи с этим проблема совершенствования дифференциальной диагностики кистозных образований печени и определения тактики их лечения представляется актуальной и требующей дальнейшего изучения.

Цель исследования – оптимизация дифференциальной диагностики и лечебной тактики при кистозных опухолях печени.

Задачи исследования:

1. Изучить дифференциально-диагностические критерии при кистозных опухолях печени.
2. Разработать алгоритм диагностики и оптимизировать тактику лечения кистозных опухолей печени.

3. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения в зависимости от объема хирургического вмешательства.

4. Изучить отдаленные результаты в зависимости от биомолекулярных факторов кистозных опухолей печени.

Положения, выносимые на защиту:

1. Одним из диагностических критериев кистозных опухолей печени является повышение уровня СА 19-9 в крови.

2. Наиболее чувствительными методами лучевой диагностики являются МСКТ, УЗИ с ЦДК и МРТ с МР-холангиографией.

3. Применение цитологического и срочного морфологического исследования в совокупности с данными дооперационной диагностики позволит определить рациональный объем хирургического лечения.

4. Уровень экспрессии опухолью биомолекулярных маркеров коррелирует с прогнозом рецидива заболевания.

Научная новизна исследования

1. Впервые дана оценка роли уровня онкомаркеров в крови и содержимого кистозных опухолей.

2. Изучена диагностическая ценность иммуногистохимического исследования и биомолекулярных маркеров кистозных опухолей печени.

Практическая значимость работы

Результаты дифференциальной диагностики кистозных опухолей и методика определения объема и способа хирургического лечения печени внедрены в работу отделения хирургии печени и поджелудочной железы.

Реализация результатов работы

Разработанная схема периоперационной дифференциальной диагностики, тактика хирургического лечения при кистозных опухолях печени и оценка прогноза заболевания применяется в отделе абдоминальной хирургии ФГБУ «Институт хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава РФ.

Апробация работы

Результаты проведенного исследования доложены на Московской городской научно-практической конференции «Лечение опухолей печени» (Москва, 2012); II съезде Общероссийской общественной организации «Российское общество хирургов гастроэнтерологов»: актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии (Геленджик, 2012); XXII международном конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Ташкент, 2015); XXIII международном конгрессе Ассоциации

гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Минск, 2016).

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии с участием сотрудников отдела абдоминальной хирургии, клинико-диагностического отделения с группой клинической иммунологии, отдела лучевой диагностики, эндоскопического и патологоанатомического отделения ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава РФ 22 июня 2016г.

Публикации

Материал исследований, вошедших в диссертацию, опубликованы в центральной печати в 6 научных статьях по теме работы.

Структура и объем работы

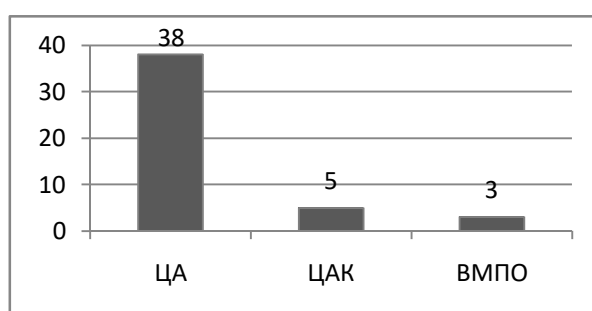
Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, изложена на 113 листах, включает 29 таблиц и 20 рисунков. Библиографический указатель включает 163 источников литературы, из них 24 отечественных и 139 иностранных автора.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В основу работы положен анализ результатов лечения 46 больных с первичными доброкачественными и злокачественными кистозными опухолями печени, проходивших обследование и лечение в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с января 2000 года по июль 2015 года.

Больные были разделены на три группы (рис. 1): пациенты с цистаденомами – 38 (82,6%), цистаденокарциномами – 5 (10,8%) и внутрипротоковыми папиллярными муцинозными опухолями билиарного типа – 3 (6,5%).

Рисунок 1. Распределение больных по диагнозу.



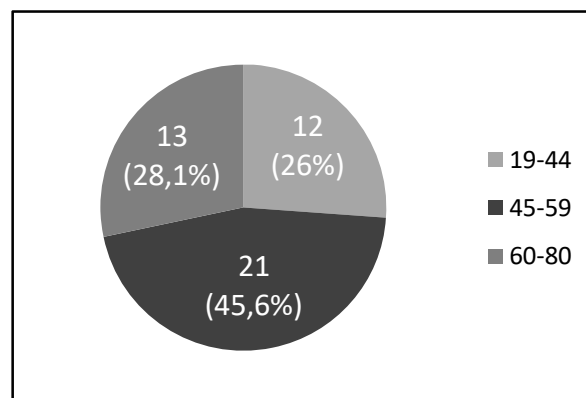
Восемь больных с КОП были исключены из исследования, т.к. после удаления опухоли при проведении морфологического исследования были выявлены: непаразитарные кисты печени и кистозная форма метастазов рака яичника по 3 пациента, ангиомиолипома - в 1 случае и тератома у 1 пациента, при этом диагноз до операции указывал на принадлежность заболеваний к цистаденомам.

На дооперационном этапе всем больным проводилось комплексное обследование,

включающее сбор анамнеза (пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, наличие ранее проведенных хирургических вмешательств по поводу кистозных образований печени); клиническое обследование, лабораторные (клинический, биохимический анализы крови, коагулограмма, определение уровня онкомаркеров) и инструментальные (УЗИ брюшной полости с доплерографией, СКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием и МРТ органов брюшной полости с МР-холангиографией) методы исследования, а так же было оценено содержимое кистозных опухолей печени (цитологическое исследование с определением уровня онкомаркеров) и морфологические характеристики КОП с применением иммуногистохимического анализа.

Учитывая редкую встречаемость КОП, анализ описанных в литературе наблюдений показывает, что 80-90% заболеваемости ЦА и ЦАК относятся к женщинам [Regev A. et al., 2001]. Достоверных различий по возрасту (рис. 2), физическому статусу по шкале ASA, сопутствующим заболеваниям, характеру образований в группах не отмечено. Следует отметить, что из 46 пациентов, женщин было 45 (97,8%), мужчин - 1 (2,1%).

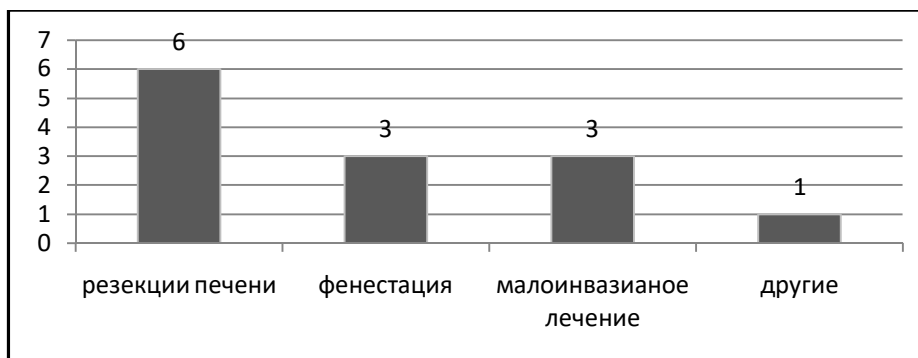
Рисунок 2. Распределение больных по возрасту.



Осложненное течение основного заболевания наблюдалось у 15 (32,6%) больных. В группе ЦА осложненное течение было у 8 (21%) больных, в группе ЦАК – у 4 (80%) пациентов и группе ВПМО во всех наблюдениях ($p > 0,05$). В основном была билиарная гипертензия, механическая желтуха и острый холангит в 5 (15,2%) наблюдений. Средний уровень общего билирубина у 4 (7,2%) пациентов с механической желтухой составил $53,5 \pm 23,5$ мкмоль/л. У троих больных (1 с ЦА и 2 с ВПМО) был выявлен частичный разрыв опухоли и проведены экстренные хирургические лечения. В сравниваемых параметрах также достоверных отличий не отмечено.

У 13 (28,2%) человек были выполнены предшествующие операции по поводу кистозных образований печени (рис. 3)

Рисунок 3. Характеристика ранее выполненных операций.



В группе ЦА у 7 (46,1%) пациентов ранее выполнены резекции печени, в 3 (23%) случаях - малоинвазивные вмешательства (пункционно-дренажное лечение с этапами химической абляции 95% спиртом или склерозированием) и в 1 случае - холецистэктомия, холедохотомия, дренирование холедоха по-Керу ($p>0,05$). В группе ЦАК у 1 (46,1%) пациента ранее выполнена резекции печени и у 1 (23%) - малоинвазивное лечение. Достоверных различий по количеству и виду ранее перенесенных операций в группах не получено ($p>0,05$).

В настоящее время в литературе описана серия наблюдений, где 60% пациентов предъявляли жалобы на боли или дискомфорт в области правого подреберья и эпигастрия и 1/3 из них отмечала увеличение размеров живота и пролабирование опухолевого образования через переднюю брюшную стенку [Voltaggio L. et al., 2010]. Другие авторы представляют серию наблюдений, где 74% пациентов предъявляли жалобы на боли по всему животу, не имеющей определенной локализации [Thomas K.T. et al., 2005]. Ряд авторов описывают выраженную потерю массы тела у большинства пациентов с гепатобилиарными неоплазиями [Delis S.G. et al., 2008].

Клиническая симптоматика была отмечена у 38 (82,6%) больных (таб. 1).

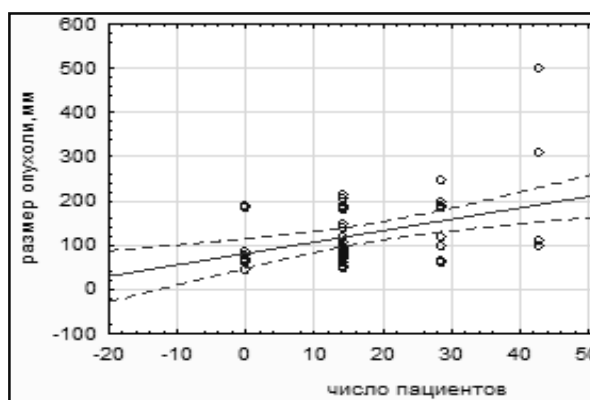
Таблица 1. Клинические проявления заболевания.

Характер проявлений	Число пациентов, n (%)			
	ЦА (n=38)	ЦАК (n=5)	ВПМО (n=3)	Всего
Боли и тяжесть в правом подреберье	29 (76,3)	5 (100)	3 (100)	37 (80,4)
Потеря массы тела	-	1 (20)	-	1 (2,1)
Слабость	5 (13,1)	2 (40)	1 (33)	8 (17,3)
Кожный зуд	4 (10,5)	-	-	4 (8,6)
Холангит (гипертермия с ознобом)	2 (5,2)	1 (20)	1 (33)	4 (8,6)
Пальпируемая опухоль	1 (2,6)	4 (80)	-	5 (10,8)
Желтуха	2 (5,2)	1 (20)	1 (33)	4 (8,6)
Бессимптомное течение	8 (21)	0	0	8 (17,3)

В основном это были боли и тяжесть в правом подреберье – 37 (80,4%), нарастающая общая слабость - 8 (17,3%), пальпируемая опухоль – 5 (10,8%), механическая желтуха - у 4

(8,6%) больных. При оценке зависимости размеров опухоли от прогрессирования симптомов заболевания (рис. 4) выявлено, что при минимальных размерах образования (до 60мм) симптомы заболевания были выражены ($r = 0,45$; $p=0,03$).

Рисунок 4. Взаимосвязь клинических проявлений и диаметра опухоли.



В лабораторных показателях крови во всех группах отклонения в клиническом и биохимическом анализах крови указывали на наличие осложнений заболевания и у 43 (93,4%) больных отмечается нарушения выработки факторов коагуляции ($p=0,02$).

Как описано в литературе, уровень онкомаркера СА 19-9 в крови может периодически превышать референсные значения, в то время как уровень канцероэмбрионального антигена (СЕА) и альфафетопротеина (АФП), по мнению ряда авторов, всегда остается в норме [Coimbari R. et al., 1995].

В рамках проведенного исследования производилась оценка онкомаркеров крови. В группе ЦА отмечено превышение уровня РЭА – у 2 (8,6%) пациентов, СА 19-9 – у 7 (28 %) и АФП у 1 (5%) больного. В группе ЦАК отмечено превышение уровня РЭА – у 3 (60%) пациентов и СА 19-9 у 4 (80%) больных, а в группе ВПМО – РЭА и СА 19-9 – по 2 (66%) больных и АФП у 1 (33%) пациента (таб.2). Достоверных различий уровня онкомаркеров и структурой КОП в группах не получено ($p>0,05$).

Таблица 2. Уровень онкомаркеров в крови у больных с КОП.

Опухоль	СА 19-9, ед/мл	
	Превышение, n (%)	Среднее
ЦА (n=25)	7 (28)	82,59±51,10
ЦАК (n=5)	4 (80)	409,22±252,25
ВПМО (n=3)	2 (66)	11062,77
	АФП, нг/мл	
	Превышение, n	Среднее
ЦА (n=20)	1 (5)	12,19±6,42
ЦАК (n=5)	0	3,61±2,99
ВПМО (n=3)	1 (33)	14,30±10,10

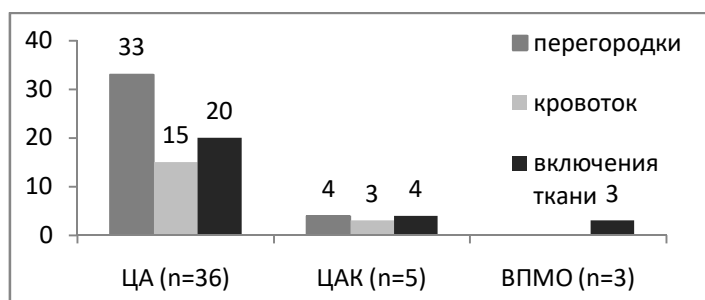
	РЭА,нг/мл	
	Превышение, n (%)	Среднее
ЦА (n=23)	2 (8,6)	1,12±1,03
ЦАК (n=5)	3 (60)	5,35±3,55
ВПМО (n=3)	2 (66)	39,63±63,82

В настоящее время существует множество ошибок в диагностике и лечении кистозных опухолей печени, несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению критериев данной патологии [Vogt D.P. et al., 2005]. Это обусловлено отсутствием специфических клинических проявлений кистозных опухолей печени. При ошибочном диагнозе пациенты направляются на миниинвазивное лечение (фенестрация или пункционная химическая абляция) или проводится динамическое наблюдение до появления осложнений. Впоследствии неадекватное и нерадикальное хирургическое лечение заканчивается малигнизацией цистаденом либо рецидивом заболевания.

Принимая во внимание низкую роль клинических проявлений в дифференциальной диагностике кистозных образований печени, приоритетное значение имеет применение УЗИ брюшной полости с доплерографией, СКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием и МРТ органов брюшной полости с МР-холангиографией. Больным было выполнено комплексное обследование для уточнения характера образований печени (выявление внутриполостных опухолевых изменений, локализации опухолей и количество пораженных сегментов, связи с магистральными сосудисто-секреторными структурами печени) и исключение метастатического поражения в случае злокачественных КОП.

При УЗИ брюшной полости с доплерографией в группе ЦА у 33 (75%) больных были внутренние перегородки и у 15 (41%) пациентов артериальный и венозный кровотоки, у 20 (55%) пациентов – включения ткани (рис. 5); в группе ЦАК у 4 (80%) больных были внутренние перегородки и у 3 пациентов артериальный и венозный кровотоки, у 4 (80%) пациентов – включения ткани, а в группе ВПМО у всех больных были выявлены только включения ткани (p=0,01). Чувствительность УЗИ брюшной полости с ЦДК составила 84,3%, специфичность –70%, общая точность 86,4%.

Рисунок 5. Результаты УЗИ органов брюшной полости.



При СКТ брюшной полости в группе ЦА у 32 (91,4%) больных были внутренние перегородки и у 12 (37,5%) пациентов артериальный и венозный кровоток, у 12 (34,2%) - кальцинаты в опухоли и у 3 (8,5%) пациентов – включения ткани; в группе ЦАК у всех больных были внутренние перегородки и у 3 (60%) пациентов артериальный и венозный кровоток, у 4 (80%) пациентов – включения ткани, а у 3 (54%) – кальцинаты в опухоли; в группе ВПМО у 1 больного были выявлены только включения ткани. Как отмечено в таблице 3 у 33 (71,7 %) пациентов выявлено прилежание магистральных сосудисто-секреторных структур к опухоли ($p=0,0002$).

Таблица 3. Прилежание опухолей к магистральным структурам.

Структуры	Число больных (n (%))		
	ЦА (n=35)	ЦАК (n=5)	ВПМО (n=2)
Чревный ствол и общая печеночная артерия	2 (3,9)	2 (40)	
Левая, средняя печеночная вены и нижняя полая вена	3 (5,8)		1 (50)
Средняя и правая печеночная вены	2 (3,9)		
Средняя печеночная и воротная вены	2 (3,9)		
Воротная вена и конfluence желчных протоков	8 (15,6)	1 (20)	
Левая, правая печеночная и воротная вены	4 (7,8)	2 (40)	1 (50)
Нижняя полая вена	4 (7,8)		
Левая воротная вена	1 (2,8)		

Достоверных различий выявленных изменений при СКТ брюшной полости и структурой КОП в группах не получено ($p>0,05$). Чувствительность метода исследования составила 88,2%, специфичность – 76,9%, общая точность - 85,9%.

При МРТ органов брюшной полости с МР-холангиографией в группе ЦА у 19 (90,4%) больных были внутренние перегородки, у 12 (57,1%) - включения ткани (солидный, геморрагический компонент и смешанный тип по 3 (9,6%) наблюдения (таб. 4), в 2 (6,4%) - белковые и жировые включения и в 1 (4,7%) наблюдении – дочерние кисты); в группе ЦАК у всех больных были внутренние перегородки и у 4 (80%) - включения ткани (в 3 (60%) наблюдениях – смешанный тип и у 1 (20%) пациента – солидный компонент).

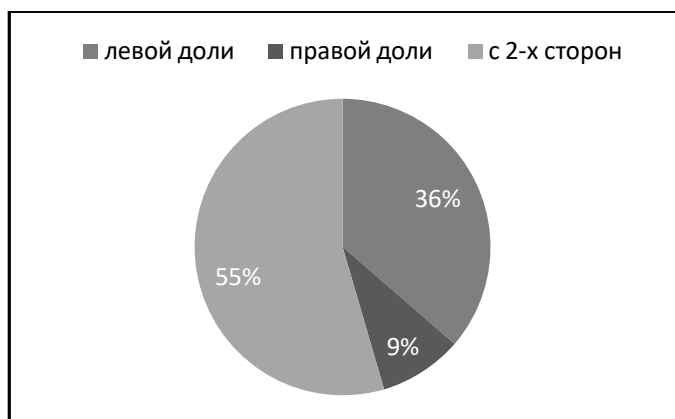
Таблица 4. Включения тканей при МРТ-исследовании.

Характер включений	Число больных (n (%))		
	ЦА (n=21)	ЦАК(n=5)	ВПМО (n=1)
Солидный компонент	3 (9,6)	1 (20)	0
Белок и жир	2 (6,4)	0	0
Кровь	3 (9,6)	0	0
Дочерние кисты	1 (4,7)	0	0
Смешанные	3 (9,6)	3 (60)	0
Всего	12 (57)	4 (80)	0

Достоверное различие отмечено в количестве внутриполостных скоплений и злокачественным процессом ($r = 0,79$; $p = 0,06$).

Билиарная гипертензия проксимальнее опухоли (рис. 6) выявлена у 11 (23,9%) пациентов (у 3 из 5 пациентов в группе ЦАК и у 2 из 3 пациентов в группе ВПМО билиарного типа).

Рисунок 6. Билиарная гипертензия у больных с КОП.



Следует отметить, что связи опухолей с внутрипеченочными желчными протоками выявлено не было. При оценке результатов МР-диагностики чувствительность составила 87%, специфичность – 80%, общая точность - 86,1%. Исходя из полученных данных, выявляемость злокачественной кистозной опухоли наиболее высока при использовании гепатотропных контрастных препаратов.

В литературе встречаются мнения, что более половины (около 60%) диагностируемых кистозных опухолей локализуются в правой доле печени, 1/3 - в левой, и в обеих долях – около 15% наблюдений [Manouras A. et al., 2006].

При анализе данных по локализации было отмечено прямое соотношение с локализацией в IV ($r = 0,99$) и в V-VI сегментах печени ($r = 0,96$), а так же с полным замещением левой доли печени ($r = 0,91$) в группе ЦАК (таб. 5).

Таблица 5. Локализация выявленных опухолей.

Опухоли	Сегменты печени							Левая доля	Правая доля
	I	II-III	III-V	IV	V-VI	VI-VIII			
ЦА (n=38)	3	1	5	16	4	2	5	2	
ЦАК (n=5)							1	4	
ВПМО (n=3)		1		1				1	
Всего, n (%)	3(6,5)	3(6,5)	6(13)	18(39,1)	3(6,5)	2(4,3)	9(19,5)	7(15,2)	

Достоверное различие отмечено в размере кистозных образований печени в группах ЦА и ЦАК. Средний размер образований в группе ЦА составил $105,2 \pm 47,5$ мм (50 - 216), а в группе ЦАК - $298,6 \pm 144,1$ мм (101 - 500), т.е. у 54,3% больных с доброкачественными

опухолями диаметр был менее 100 мм, а при злокачественном процессе в 60% - более 300 мм в диаметре ($p=0,009$).

Наиболее трудные для дифференциальной диагностики КОП представляют непаразитарные кисты, абсцессы и эхинококковые кисты печени, а так же кистозная форма метастаза рака яичника в печень, т.к. указанные патологии по данным клинко-инструментальных методов исследования могут напоминать ЦА и ЦАК, однако при комплексном клиническом анализе заболевания данные нозологии можно исключить. Так как кистозный компонент иногда может выявляться у более распространенных первичных злокачественных опухолей печени, например у гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного рака, то данные нозологии могут имитировать гепатобилиарную цистаденокарциному [Klaassen Z. et al., 2010]. При оценке контрастирования вышеуказанных заболеваний по МСКТ и МРТ с внутривенным контрастным усилением, эти нозологии можно будет исключить [Del Poggio P. et al., 2000].

Как показано в некоторых публикациях, высокоинформативным методом дифференциальной диагностики кистозных образований печени является тонкоигольная аспирационная биопсия содержимого кист с дальнейшим проведением цитологической диагностики содержимого кистозных опухолей [Logrono R. et al., 2002]. Другие авторы подвергают сомнению данный метод диагностики, т.к. имеется риск диссеминации опухолевых клеток [Hai S. et al., 2003].

При анализе данных цитологического исследования содержимого кистозных было отмечено прямое соотношение выявляемых клеток кубического и цилиндрического эпителия с КОП ($p=0,21$). С другой стороны достоверных различий выявления атипичных клеток в группах ЦА, ЦАК и ВПМО не получено ($p>0,05$).

В группах ЦА и ЦАК отмечено превышение уровня онкомаркеров РЭА и СА 19-9 в содержимом кистозной опухоли во всех наблюдениях (таб. 6).

Таблица 6. Уровень онкомаркеров содержимого КОП.

Онкомаркер		ЦА (n=18)	ЦАК (n=2)	ВПМО (n=1)
РЭА, нг/мл	превышение, n	18	2	1
	среднее	1088,89±1696,65	9134,6±8294,9	113,3
СА 19-9, ед/мл	превышение, n	18	2	1
	среднее	23199 279,5±1653655	185633,9±143263	32557,5

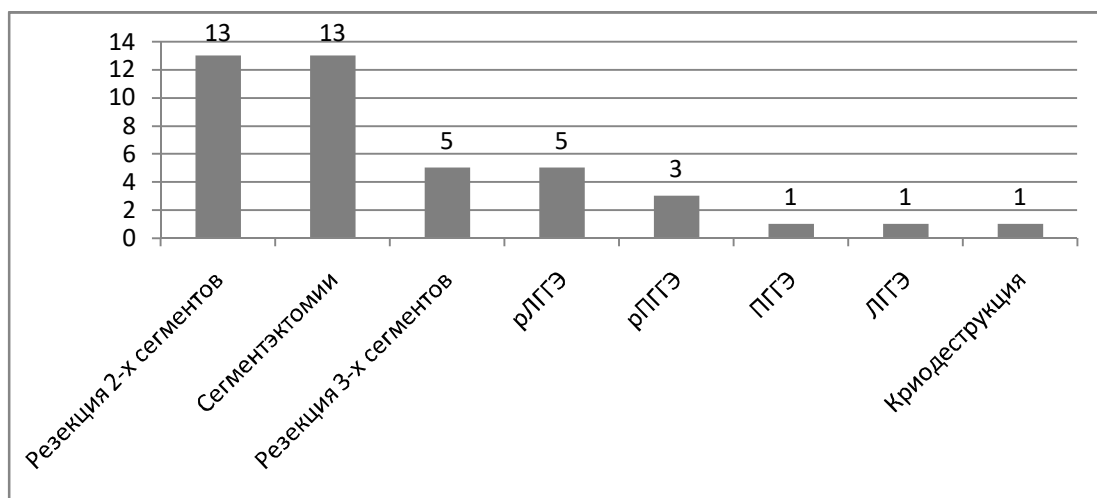
Однако достоверных различий уровня онкомаркеров в группах ЦА, ЦАК и ВПМО не получено ($p>0,05$).

При выявлении кистозно-солидного образования печени - хирургическое лечение единственный радикальный метод лечения. С целью профилактики возможного оставления резидуального участка опухоли по краю среза, рядом зарубежных авторов рекомендуется

выполнение резекции печени в пределах здоровых тканей [Delis S.G. et al., 2008]. Другие авторы считают, что в случае кистозных опухолей печени, даже при больших размерах образования, достаточно выполнения энуклеации [Daniels J.A. et al., 2006]. Оптимальным вариантом операций в проведенном исследовании являлись атипичные и анатомические резекции печени [Вишневский В.А. с соавт., 2003].

Хирургическое лечение в группе ЦА выполнено 36 (94,7%) больным, а в группах ЦАК и ВПМО по 3 (60%) пациента (рис. 7). Среди выполненных оперативных вмешательств преобладали доля сегментэктомии и бисегментэктомии - 30,9 % ($p=0,16$), а так же трисегментэктомии – 11,9% ($p=0,01$).

Рисунок 7. Объемы выполненных операций.



Наиболее частой операцией была полное удаление или резекция 4 сегмента печени, которая проводилась у 10 (23,8 %) пациентов ($p<0,05$).

В группе ЦАК во всех наблюдениях были выполнены только большие резекции печени, а при ВПМО в 33% наблюдений ($p<0,05$). Среди выполненных операций доля атипичных и анатомических резекций составили 54,7 и 42,8% соответственно (таб. 7).

Таблица 7. Варианты резекций печени.

Опухоль	Число больных, n (%)	
	Анатомическая	Атипичная
ЦА (n=35)	15 (42,8)	20 (57,1)
ЦАК (n=3)	2 (66)	1 (33)
ВПМО (n=3)	1 (33)	2 (66)
Всего	18 (42,8)	23 (54,7)
p - критерий	0,27	0,17

Достоверных различий в способе хирургического лечения между доброкачественными и злокачественными опухолями печени ($p>0,05$).

Если радикальное удаление опухоли невозможно по причине распространения опухолевого процесса на магистральные сосуды и другие органы, рекомендуется иссечение

максимально возможной части кистозной неоплазии, обработав остаточную полость 96% этанолом, биполярной и/или аргоно-плазменной электрокоагуляцией [Koffron A. et al., 2004]. При выявлении нерезектабельных опухолей у пациентов определялась аналогичная тактика хирургического лечения, однако в одном наблюдении была выполнена криодеструкция опухоли.

Достоверное различие отмечено в объеме содержимого кистозных образований печени в группах ЦА, ЦАК и ВПМО. Средний объем содержимого в группе ЦА составил 308 мл, в группе ЦАК – 7500 мл и ВПМО – 2075 мл, т.е. у всех больных с злокачественными опухолями объеме составлял более 650 мл ($p=0,004$).

Основным преимуществом интраоперационного УЗИ является исключение оставление резидуального участка или стенки опухоли, а так же минимизация травмы магистральных сосудисто-секреторных структур и возможность выполнения срочного морфологического исследования в наиболее выступающей части кистозной опухоли позволяет исключить злокачественный процесс и выбрать оптимальный объем хирургического лечения. Однако в сравниваемых параметрах срочного морфологического исследования (проведенное 21 (58,3%) больному в группе ЦА и 3 (60%) при ЦАК) а так же интраоперационного УЗ-исследования (проведенное 7 (19,4%) больному в группе ЦА и 2 (40%) при ЦАК) достоверных отличий не отмечено ($p>0,05$).

Как известно, после каждого хирургического лечения существует риск развития послеоперационных осложнений. Послеоперационные осложнения отмечены у 16 (38%) больных (таб. 8).

Таблица 8. Характеристика послеоперационных осложнений.

Ранние осложнения				
Выявленные осложнения	Структура опухоли, n			Степень осложнения по Dindo-Clavien
	ЦА(n=36)	ЦАК (n=3)	ВПМО (n=3)	
Желчеистечение по дренажу	4 (11)	1 (33)		IIIa
Распространенный серозно-фибринозный перитонит, полиорганный недостаточность			1 (33)	IVb
Поздние осложнения				
Билома области резекции печени	1 (2,7)	2 (66)		IIIa
Внутрибрюшное кровотечение из зоны резекции	1 (2,7)			IIIb

Острая почечная недостаточность	1 (2,7)			IVa
Стриктура ОЖП			1 (33)	IIIa d
Отсроченные осложнения				
Стриктура ОЖП	2 (5,5)			IIIa d
Билома области резекции печени	1 (2,7)	1 (33)		IIIa
p-критерий	0,32	0,34		

В группе ЦА преобладали жидкостные скопления брюшной полости – у 7 (19,4%) больных: из них у 4 (57%) пациентов - желчеистечение по дренажу, у 2 (28%) – билома в области резекции и у одного (14%) внутрибрюшное кровотечение, а так же были у 2 (28%) больных диагностирована стриктура терминального отдела холедоха и у 1 (14%) - острая почечная недостаточность. В группе ЦАК у 3 больных была выявлена билома в области резекции и у 1 (33%) больного желчеистечение по дренажу. В группе ВПМО у 1 (33%) пациента выявлена стриктура терминального отдела холедоха и у 1 (33%) больного распространенный серозно-фибринозный перитонит вследствие разрыва опухоли. При анализе послеоперационных осложнений в обеих группах достоверных различий ни по одному из исследуемых критериев не получено ($p>0,05$).

Для устранения послеоперационных осложнений у 6 (37,5%) пациентов проводились пункции или дренирования жидкостных скоплений брюшной полости под контролем УЗИ (по 3 пациента в группах ЦА и ЦАК), в 2 (12,5%) случаях выполнены повторные оперативные вмешательства (по 1 пациенту в группах ЦА и ВПМО), а так же в 1 (6,25%) наблюдении (в группе ЦА) выполнено ЭРХПГ со стентированием желчных протоков и чрескожная чреспеченочная холангиостомия так же в 1 (6,25%) наблюдении (в группе ЦА). Остальным больным - 5 (31,2%), никаких дополнительных лечебных мероприятий не потребовалось. Между сравниваемыми группами не выявлено достоверных отличий по таким показателям, как количество, характер, тяжесть и распределение послеоперационных осложнений ($p>0,05$).

Учитывая возможности современных методов морфологической и иммуногистохимической диагностики доказана роль биомолекулярных маркеров для окончательной постановки диагноза и прогнозирования рецидива заболевания. Считается, что при кистозно-солидных образования печени определяется ряд биомолекулярных маркеров, таких как эпителиальный мембранозный антиген (ЕМА), раковоэмбриональный антиген (СЕА) и муцин-продуцирующие антигены, что позволит окончательно подтвердить диагноз и спрогнозировать отдаленные результаты [Pallesen L.T. et al., 2002].

В рамках проведенного исследования использовались следующие биомолекулярные маркеры КОП (таб. 9): СК7, СК19, ER, PR, MUC1, S100p, CDX2, p53, Ki67 (у 16 больных в

группе ЦА, по 3 больных в группах ЦАК и ВПМО).

Таблица 9. Уровень экспрессии антител*.

Маркер	Цистаденомы (n=16)		Цистаденокарциномы (n=3)			ВПМО (n=3)	
	Строма	Эпителий	Строма	Эпителий	Опухоль	Строма	Эпителий
CK7	-	+++	-	+++	+++		+++
CK19	-	+++	-	+++	+++		+++
PR	++	-	+++	-	-		-
ER	++	-	+	-	-		-
CDX2	-	+	-	++	++	-	++
p53	+	++	-	++	++	-	+
MUC1	-	++	-	++	++	-	++
MUC2	-	++	-	+++	-	-	+++
S100p	-	+	-	+	+	-	++

*+ - низкий, ++ - умеренный, +++ - высокий уровень экспрессии.

Выявлено достоверное различие и положительная взаимосвязь отмечена в экспрессии антител CK 7 ($r = 0,11$; $p = 0,00001$), CK 19 ($r = 0,10$; $p = 0,00001$), ER ($r = 0,10$; $p = 0,04$), и рецидивом опухоли (таб.10). С другой стороны не выявлено достоверных отличий с экспрессией антител PR, S100p, CDX2, p53, MUC1 и MUC2 и рецидивом опухоли ($p = 0,00001$).

Таблица 10. Уровень экспрессии антител CK7, CK19, MUC1, MUC2, S100p, CDX2, p53, ER, PR, Ki67 у больных с КОП (n=22).

Биомолекулярный маркер	Корреляция опухоли с рецидивом	Уровень достоверности p
CK7	0,11	0,00001
CK19	0,11	0,00001
PR	0,005	0,000003
ER	0,10	0,04
CDX2	-0,28	0,1
p53	-0,12	0,000006
MUC1	-0,21	0,001
MUC2	-0,23	0,46
S100p	0,07	0,53
Ki67	0,06	0,001

Вследствие медленного прогрессирования роста кистозных опухолей печени, прогноз, после радикального хирургического лечения, благоприятный. В случае цистаденокарциномы и внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли билиарного типа, наилучшая выживаемость была достигнута при условии, что на момент выявления опухоли и проведения хирургического лечения не было отдаленных метастазов и

произведено полное удаление всех стенок образования.

Анализируя отдаленные результаты лечения у 5 (11,9%) пациентов (у 3 в группе цистаденом через 4,8 и 9 месяцев, у 1 пациентки в группе ЦАК через 5 месяцев и у одной внутривнутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли билиарного типа через 2 месяца) был выявлен рецидив или проложенный рост опухоли. При этом достоверных отличий анатомических и атипичных резекций печени с рецидивом кистозных опухолей печени не выявлено ($p=0,07$).

Таким образом, следует отметить, что несмотря на многочисленные клинические наблюдения, существуют значительные трудности дифференциальной диагностики кистозных опухолей печени, даже в специализированных хирургических центрах. Поэтому с целью наиболее точного подтверждения диагноза на периоперационном этапе необходимо применять весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий, а своевременный выбор оптимального объема хирургического лечения позволит достичь благоприятного прогноза и безрецидивного течения отдаленного послеоперационного периода.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее достоверными критериями кистозных опухолей печени являются: превышение уровня СА 19-9 в крови, наличие перегородок с кровотоком в просвете опухоли, внутривнутриполостные включения смешанного характера, билиарная гипертензия, локализация опухоли в левой доли печени и наличие овариоподобной стромы.
2. Алгоритм диагностики должен включать: анализ крови на СА 19-9, УЗИ брюшной полости с доплерографией, СКТ органов брюшной полости, МРТ с МР-холангиографией, морфологическое и иммуногистохимическое исследования с определением экспрессии антител СК 7, СК 19, ER, CDX2, p53, MUC1 и MUC2, а так же цитологическое исследование содержимого опухолей с определением уровня СА 19-9.
3. Рецидив заболевания или развитие послеоперационных осложнений не зависит от объема резекций печени. При злокачественных опухолях без отдаленного метастатического поражения, полное удаление опухоли сопровождается благоприятным прогнозом.
4. Рациональная тактика хирургического лечения кистозных опухолей печени должна включать резекцию печени в пределах здоровых тканей (как анатомическую, так и атипичную) с использованием интраоперационного УЗИ и срочного гистологического исследования.
5. При повышенной экспрессии антител СК 7, СК 19, ER отмечается высокий риск рецидива опухоли, а превышение экспрессии антител CDX2, p53, MUC1 и MUC2

позволяет исключить возникновение рецидива заболевания. При превышении уровня СА 19-9 в крови высокий риск рецидива опухоли.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении солитарного кистозного образования печени необходима оценка клинико-инструментальной и лучевой семиотики заболевания. Особое значение в подтверждении диагноза имеют: оценка уровня онкомаркеров крови и нарушение выработки факторов коагуляции, определение размера образования, его локализацию с количеством пораженных сегментов печени, наличие перегородок в просвете опухоли с кровотоком, внутрисполостные включения различного характера, билиарная гипертензия проксимальнее опухоли. Дополнительными факторами риска являются пациенты, оперированные ранее по поводу кистозных образований печени.

2. Выявление вышеперечисленных критериев дает основание для подтверждения диагноза кистозной опухоли печени и рекомендовано выполнение хирургического лечения. Доступ может быть как традиционный, так и с применением лапароскопической или робот-ассистированной техники.

3. Перед определением объема хирургического лечения необходимо применять интраоперационное УЗИ с маркированием печеночных вен остающейся доли печени и оценки пораженных сегментов, что позволит снизить риск травматизации сосудистых структур, снизить объем кровопотери и уменьшить риск оставления части кистозной опухоли.

4. Интраоперационно необходимо выполнять срочное морфологическое исследование стенок кистозной опухоли, при этом наиболее информативный результат может быть достигнут при исследовании солидного компонента и месте наибольших разрастаний внутрисполостных включений.

5. После вскрытия кистозной опухоли необходимо исключить наличие атипичных клеток в содержимом и определить уровень онкомаркеров РЭА и СА 19-9, а также оценить наличие клеток кубического и цилиндрического эпителия, которые указывают на кистозную опухоль.

6. Проведение микробиологического исследования содержимого кистозной опухоли и профилактика антибактериальной терапии на его основе, позволит уменьшить количество инфекционных осложнений.

7. Оптимальным вариантом операций являются резекции печени в пределах здоровых тканей (как анатомической, так и атипичной). Если радикальное удаление опухоли невозможно, проводится удаление максимально возможной части образования, обработка

остаточной полости 96% этанолом, биполярной и/или аргоно-плазменной электрокоагуляцией (с криодеструкцией).

8. После полного удаления опухоли необходимо проводить иммуногистохимическое исследование с определением биомолекулярных маркеров СК 7, СК 19, ER, MUC1, S100p, CDX2, p53 и Ki67, что позволит окончательно подтвердить диагноз, оценить риск возникновения рецидива кистозных опухолей печени и продолжительность

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Икрамов Р.З., Ионкин Д.А., Усякий П.В., Степанова Ю.А., Макеева-Малиновская Н.Ю., Филиппова Е.М., Гусейнов Э.К. Тератома печени. Анналы хирургической гепатологии. 2014. № 4. С.115-120.

2. Усякий П.В., Кубышкин В.А., Коваленко Ю.А., Калинин Д.В. Кистозные образования печени. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015. № 8. С.58-63.

3. Кубышкин В.А., Усякий П.В. Доброкачественные опухоли и кисты печени. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». 2016. С.602-619.

4. Усякий П.В., Кубышкин В.А., Вишневский В.А., Коваленко Ю.А., Карельская Н.А., Калинин Д.В., Демидова В.С., Варламов А.В. Муцинозные кистозные опухоли печени – диагностика и хирургическое лечение. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016. № 10. С.27-40.

5. Демидова В.С., Усякий П.В., Кучейник А.Ш., Вишневский В.А. Роль онкомаркеров в дифференциальной диагностике кистозных опухолей печени. Журнал Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2016. № 3. С.30-31.

6. Демидова В.С., Усякий П.В., Вишневский В.А. Исследование онкомаркеров в содержимом муцинозных кистозных опухолей. Журнал Клиническая лабораторная диагностика. 2016. № 9. С.27-28.