

МЕТАСТАТИЧНИЙ РАК ПЕЧІНКИ

1. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ

Понад 90 % усіх злоякісних новоутворень печінки становлять вторинні або метастатичні, злоякісні пухлини. За локалізацією метастатичний рак печінки посідає 1-е місце серед злоякісних пухлин усіх органів, 2-е місце після цирозу печінки в структурі смертності від захворювань печінки. Вважається, що загальна кількість хворих із метастазами в печінку становить приблизно одну третину всіх хворих зі злоякісними пухлинами. На аутопсії метастази в печінці виявляють у 30—50 % померлих від злоякісних пухлин. Метастатичні пухлини печінки трапляються дуже часто, у США – у 20 разів частіше від первинних.

Клініко-патологічні особливості вторинних пухлин печінки. За частотою ураження метастазами печінка займає 2-е місце після лімфатичних вузлів. Це пояснюється її великими розмірами, високим печінковим кровоплином, подвійним кровопостачанням (через печінкову артерію і ворітну вену) і наявністю клітин Купфера (фагоцитів). Окрім цього, до осідання в печінці пухлинних клітин призводять низка місцевих гуморальних чинників і властивості мембран ендотеліальних клітин. У печінку метастазують злоякісні пухлини усіх видів, за винятком первинних пухлин мозку.

Найчастішою локалізацією первинної пухлини при метастазах у печінку є товста кишка, легені, шлунок, підшлункова залоза, грудна залоза. Рідшими локалізаціями первинної пухлини, що метастазує в печінку, є жовчовивідні шляхи, яечник, передміхурова залоза, нирки. Метастази раку підшлункової залози в печінці трапляються в 50 % випадків, колоректального раку – від 20 до 50 %, раку шлунка – у 35 %, раку грудної залози – у 30 %, раку стравоходу – у 25 % випадків. Зазвичай метастазування відбувається по печінковій артерії, ворітній вені.

Гістологічна будова метастазів у печінці. Метастази у печінці найчастіше нагадують за гістологічною будовою первинні пухлини. Часом відрізняються від первинних пухлин ступенем диференціювання. Труднощі виникають під час визначення утворень у печінці метастатичного характеру при первинних пухлинах, що мають складний гістогенез (наприклад, холангіоцелюлярний рак печінки і метастази у печінку, аденокарцинома товстої кишки). На сьогодні уточнити органну належність метастазів можна за допомогою імуногістохімічних досліджень з використанням моноклональних антитіл за цитокератинами 7 і 20. Пухлинним клітинам холангіокарциноми властива експресія цитокератину 7 і цитокератину 20 у 96 і 70 % випадків відповідно, чого не спостерігають при метастазах колоректального раку. Метастатичні пухлини в печінці рідко виявляють у хворих на цироз печінки. Це можна пояснити поганими умовами для фіксації і розмноження пухлинних клітин у циротично зміненому органі.

Обґрунтованим є поділ усіх хворих із метастазами в печінці на 2 групи незалежно від джерел метастазування (О.О. Шалімов, 1993):

- 1- а група – хворі солітарними й поодинокими метастазами в печінці (2 або 3);
- 2- а хворі із множинними метастазами в печінці (більше трьох).

У пацієнтів 1-ї групи симптоми захворювання дещо нагадують прояви масивної форми ПРП. У невеликої кількості пацієнтів пальпується пухлина печінки і є скарги на тупий тиснучий біль у правому підребер'ї за рахунок значних розмірів пухлини.

У пацієнтів 2-ї групи локальні і загальні симптоми вираженіші. Клінічна картина характеризується наростаючою печінковою недостатністю і ускладненнями у вигляді механічної жовтяниці, некрозу пухлинних вузлів і розриву їх. набряк нижніх кінцівок і розширення вен передньої черевної стінки свідчать про стиснення нижньої порожнистої вени.

Діагностика. Метастатичний рак печінки характеризується швидким прогресуванням і відсутністю специфічної клініко-лабораторної симптоматики. Найчастіше доклінічна діагностика метастазів у печінці забезпечує задовільні наслідки лікування. Лабораторний і інструментальний моніторинг хворих, що раніше отримували лікування з приводу злоякісних новоутворень, дає можливість відносно рано виявляти метастази в печінці і

проводити відповідне лікування. Для підтвердження наявних метастазів використовують визначення онкомаєкерів у динаміці.

До основних імунологічних онкомаркерів належать: СА 19—9 – у хворих із метастазами раку підшлункової залози, раку жовчних і позапечінкових жовчних проток, великого дуоденального сосочка і жовчного міхура; α -фетопротейн – при метастазах печінково-клітинного раку, герміногенних пухлинах яєчка і яєчника, гепатобластомі; СА 125 – у більшості хворих метастазами серозної карциноми яєчників; РЕА – у хворих із метастазами раку органів травлення і дихання, раку грудної залози; SCC (антиген плоскоклітинних пухлин) – у хворих із метастазами плоскоклітинного раку шийки матки, плоскоклітинного раку носоглотки й вуха, плоскоклітинної карциноми легень; СА 15—3 – у хворих із метастазами раку грудної залози; NSE (нейроспецифічна ендолізаза) – у хворих із метастазами раку легень, пухлин нейроектодермального і нейроендокринного походження, при нейробластомі; ПСА – у хворих метастазами раку передміхурової залози; ХГЛ – у хворих із метастазами герміногенних пухлин статевих залоз, при гепатобластомі, у хворих на рак легень, у хворих із метастазами раку травного тракту, раку органів сечової і статевої систем.

Для своєчасної діагностики використовують інструментальні методи:

УЗКТ

- біопсію пухлини для її верифікації.
- ангиографію;
- РКТ і/або МРТ;

УЗКТ дає змогу диференціювати від навколишніх тканин печінки вогнища розміром від 2 до 3 мм. Ехогенність вторинних пухлин печінки дуже поліморфна і залежить від багатьох чинників, зокрема від розмірів вогнищ. У великих вогнищах нерідко виявляються гіпоехогенні ділянки, що свідчать про розпад пухлинних вузлів.

Інтраопераційна УЗКТ дає змогу виявити додаткові метастази, визначити у паренхімі печінки відповідні гілки ворітної вени і печінкових вен для їх транспарен-хіматозного оброблення, забезпечити інтраопераційне застосування методів локальної аблятивної і циторедуктивної дії на метастази в товщі паренхіми печінки.

Біопсія показана в усіх випадках, коли природа вогнищ у печінці викликає сумніви: при множинному білобарному ураженні печінки метастазами, що унеможливує резекцію печінки; при поодиноких метастазах у печінці у хворих – кандидатів на проведення локальної циторедуктивної або іншої протипухлинної терапії.

Ангиографія навіть при малих розмірах пухлини (менше 1 см) надзвичайно інформативна: дає змогу встановити пухлинну природу вогнищ, вказати точну локалізацію і взаємозв'язок пухлини з глісоновими і кавальними воротами органа, отримати вичерпні уявлення про судинну анатомію печінки.

Рентгенівська комп'ютерна томографія. При нативній РКТ не можна виявити метастази розміром до 1 см, а також більші вогнища, що мають щільність печінкової тканини. Диференціально-діагностичним симптомом, що відрізняє метастази від доброякісних утворень печінки, є нечіткість контурів метастазів. Внутрішньовенне посилення дає змогу поліпшити візуалізацію метастазів, що добре постачаються кров'ю (при печінково-клітинному раку, раку нирки, меланомі, хоріонепітеліомі).

Спіральна і спіральна динамічна РКТ з болюсним контрастуванням найбільш ефективні при метастазах у печінку пухлин, що добре кровопостачаються, за рахунок їх гіперденсивності в артеріальній фазі контрастування.

Замість РКТ може бути виконана МРТ. Для метастазів раку коло ректальної локалізації характерна низька інтенсивність сигналу, що є відмінністю його метастазів від доброякісних новоутворень печінки. МРТ – якісний метод неінвазивної візуалізації печінкових вен і нижньої порожнистої вени.

Діагностичний комплекс УЗД + за потреби РКТ або МРТ + результати імунохімічних аналізів сироватки крові на онкомаркери + пункційна біопсія достатній, щоб отримати точні уявлення про морфологічну структуру, кількість і локалізацію метастазів у печінці.

Клінічна картина і лікування. У більшості хворих перебіг метастатичного ураження печінки безсимптомний. Іноді ураження печінки характеризується неспецифічними

симптомами – загальною слабкістю, схудненням, гарячкою, пітливістю, погіршенням апетиту. Біль у животі, гепатомегалія і асцит спостерігаються дуже рідко. У разі обширного метастатичного ураження печінки симптоматика зазвичай різноманітніша. Можливі гепатомегалія, локальні ущільнення печінки, її болючість, іноді шум тертя над болючою ділянкою.

Усі методи лікування метастатичних пухлин печінки малоефективні, і лікування зазвичай носить паліативний характер. Лише зрідка великі поодинокі метастази вдається видалити хірургічним шляхом. Системна хіміотерапія може тимчасово уповільнити пухлини і полегшити стан хворих, проте на прогноз вона суттєво не впливає. Хіміоемболізація, регіонарна хіміотерапія і черезшкірна деструкція метастазів етанолом – теж лише паліативні методи. Великі надії покладають на нові протипухлинні засоби, поліхіміотерапію й імунотерапію.

Лікування з приводу метастазів колоректального раку в печінку

1. Хірургічне лікування – резекція печінки з приводу ураження її метастазами колоректального раку.

2. Автотрансплантація печінки. Майже поодинокі спостереження не лають змогу оцінити і визначити місце цього виду хірургічного лікування при метастатичному ураженні печінки.

3. Локальне аблятивне і циторедуктивне лікування метастазів колоректального раку в печінку.

4. Радіочастотна термодеструкція, кріодеструкція, ін'єкції етанолу в пухлину й інші види локального аблятивного і циторедуктивного лікування метастазів колоректального раку в печінку застосовуються у таких випадках:

- за наявності солітарних і поодинокими метастазів (кожен не більший ніж 5 см), коли резекція печінки становить невиправдано високий ризик для життя;
- за наявності після резекції печінки в частках, що залишилися, поодиноких метастазів розміром не більше ніж 5 см кожен.

При первинно нерезектабельних метастазах колоректального раку печінки можлива комбінована системна або регіонарна хіміотерапія, яка включає оксаліплатин, фторурацил з кальцію фолінатом (неoad'ювантна хіміотерапія).

Внутрішньосудинне черезкатетерне лікування метастазів коло ректального раку в печінку застосовують у хворих з ізольованим білобарним ураженням печінки множинними метастазами.

Лікування неколоректальних метастазів у печінку. Хірургічне лікування – резекція печінки з приводу неколоректальних метастазів. Клінічна класифікація неколоректальних метастазів у печінку ґрунтується на віддалених наслідках хірургічного лікування. Виділено три групи хворих:

— 1-а група – хворі, яким показане виконання резекції печінки з приводу солітарних і поодиноких метастазів у печінку первинних пухлин таких локалізацій: нирка, надниркова залоза, шлунок, нейроендокринні пухлини будь-якої локалізації;

— 2-а група – хворі, яким показана резекція печінки у складі комбінованого лікування з приводу солітарних і поодиноких метастазів у печінку первинних пухлин таких локалізацій: яєчник, яєчко, грудна залоза;

— 3-я група – хворі з метастазами в печінку раку підшлункової залози, великого дуоденального сосочка, легень, меланоми шкіри, яким резекція печінки непоказана.

Неодмінною умовою резекції печінки з приводу метастазів є повне видалення первинної пухлини. За наявності позапечінкових метастазів не колоректального раку, окрім резектабельних метастазів у печінці, резекція печінки також допустима за умови видалення позапечінкових метастазів. Аутоотрансплантація печінки виконана поки в незначній кількості хворих.

Різні методи і види локального циторедуктивного лікування хворих неколоректальними метастазами в печінку, кріодеструкція, мікрохвильова гіпертермічна коагуляція, внутрішньопухлинне введення етанолу, оцтової кислоти, ультразвукова фокусна, лазерна, радіочастотна термодеструкція метастазів у печінці самостійно, у комбінації з паліативною

резекцією печінки, регіонарна або системна хіміотерапія – носять виключно циторедуктивний характер і практично не впливають на подовження життя хворих.

Системне лікування хворих із метастазами неколоректального раку в печінку. При метастазах у печінку плоскоклітинного раку легень застосовують: цисплатин, доксорубіцин, метотрексат, етопозид, іфосфамід, циклофосфамід, вінкрисдин, ломустин, вінбластин, чіндезин, вінорелбін, фторурацил, прокарбазин, гемцитабін, доцетаксел, паклітаксел.

При метастазах у печінку аденокарциноми легені застосовують цисплатин, іфосфамід, мітоміцин, циклофосфамід, доксорубіцин, ломустин, етопозид, вінорелбін, фторурацил, гемцитабін, паклітаксел, доцетаксол, іринотекан.

При метастазах у печінку раку шлунка використовують фторурацил, мітоміцин, цисплатин, етопозид, ломустин, метотрексат, тегафун, доксорубіцин, кармустин, епірубіцин, стрептозоцин, іринотекан.

При метастазах у печінку раку підшлункової залози застосовують фторурацил, мітоміцин, стрептозоцин, доксорубіцин, іфосфамід, гемцитабін.

При метастазах у печінку раку грудної залози застосовують циклофосфамід, метотрексат, фторурацил, доксорубіцин, епірубіцин, мітоксантрон, тіогепу, цисплатин, мітоміцин, вінорелбін, вінкрисдин, мелфалан. Для ендокринної терапії – тамоксифен, аміноглутетимід, а також естрогени, андрогени, прогестини, препарати глюкокортикоїдів, препарати класу ЛГ – РГ. Перевагу віддають комбінаціям препаратів.

Рекомендована література

Основна

1. *Онкологія: Підручник – 3-тє видання, перероб. і доп.* / Б. Т. Білінський, Н. А. Володько, А. І. Гнатюшак, О. О. Галай та ін.; За ред. Б. Т. Білінського – К. Здоров'я, 2004, 2007 – 528 с. <http://bookshare.net/index.php?id1=4&category=med&author=bilinskiy-bt&book=2004>
2. *Онкологія: підручник* / Ю. В. Думанський, А. І. Шевченко, І. Й. Галайчук, ...та ін. ; за ред. Г. В. Бондаря, А. І. Шевченка, І. Й. Галайчука. — 2-е вид., переробл. та допов. — К. : ВСВ «Медицина», 2019. — 520 с. <http://kingmed.info/media/book/5/4093.pdf>
3. *Онкологія: Вибрані лекції з клінічної онкології* / За ред. Г. В. Бондаря, В. С. Антіпової. Луганськ, ВАТ „Луганська обласна друкарня”. 2009. – 589 с.
4. *Атлас онкологических операций* Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга, А.И. Пачеса. ГЭОТАР-Медиа, 2008 – 624 с. https://www.studmed.ru/chissov-vitrahtenberg-ah-paches-ai-red-atlas-onkologicheskikh-operaciy_e41164afda7.html
5. Білінський Б.Т. *Медичні помилки в онкології*. Львів: Афіша, 2013. –324 с. <https://www.twirpx.com/file/1832133/>
6. Бондар Г. В., Попович О. Ю., Думанський Ю. В., Яковець Ю. І. та ін. *Лекції з клінічної онкології. Том 1; Том 2.* – Донецьк, 2006-7. – 442 с.
7. Антіпова С.В., Радомський В.Т. *Первинні злоякісні пухлини печінки. Метастатичні пухлини печінки // Вибрані лекції з клінічної онкології /За заг. ред. Бондаря Г.В., Антіпової С.В. – Луганськ, 2009. – 560 с.– С. 298-350.*
8. Шевченко А.І., Попович О.Ю., Колесник О.П. *Онкологія. Електронний підручник.* – Запоріжжя: ЗДМУ, 2009. – 309 с.

Додаткова

1. Онкологія: Клинические рекомендации / Под. ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. – Москва, 2006. – 720 с.
2. Ташчиев Р.К. *Первичный и метастатический рак печени: Учебное пособие.* – Донецк, 2008. – 331 с.
3. [Рак в Україні.: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби](#) /За ред. С. О. Шалімова. Бюлетень національного канцер-реєстру України. (дивитися щорічні №№ 20-21 бюлетенів)

Матеріали для самоконтролю

Теоретичні Запитання до заняття

1. Захворюваність на метастатичний рак печінки в Україні та світі.
2. Патоморфологія: гістологічні форми, макроскопічні форми, шляхи метастазування.
3. Клінічна класифікація метастатичного раку печінки.
4. Клініко-анатомічна класифікація метастатичного раку печінки.
5. Особливості клінічного перебігу метастатичного раку печінки.
6. Вкажіть основні та додаткові методи діагностики раку печінки.
7. Проведіть диференціальну діагностику метастатичного раку печінки з первинним та іншими захворюваннями печінки.
8. Принципи та види лікування хворих на метастатичний рак печінки.
9. Методи вторинної профілактики метастатичного раку печінки, моніторинг.

Тестові завдання

1. Найбільш інформативним з перерахованих методів діагностики метастатичної ураження паренхіми печінки є

1. лапароскопія
2. ангіографія
3. біохімічне дослідження крові
4. сканування печінки
5. всі перераховані методи володіють однаковою інформативністю

2. До хірургічних методів діагностики метастазів раку легень в печінку відносяться: 1) радіоізотопна гематографія 2) ультразвукова біолокація 3) рентгенівська комп'ютерна томографія 4) лапароскопія 5) діагностична лапаротомія

1. всі відповіді вірні
2. вірно 1 і 2
3. вірно 2 і 3
4. вірно 3 і 4
5. вірно 4 і 5

3. Найбільшою інформативністю в діагностиці метастазів раку шлунка в печінку володіє

1. лапароскопія
2. ультразвукова томографія
3. рентгенівська комп'ютерна томографія
4. сканування печінки
5. ангіографічне дослідження

4. У хворого 48 років неоперабельний рак шлунка, метастази по очеревині, в печінку, в кістки, асцит. Стан середньої важкості. Протипухлинного лікування не проводилося. Йому показані

1. системна хіміотерапія з використанням антрациклінів
2. імунотерапія
3. променева терапія
4. симптоматична терапія

5. Хворому 45 років. Три роки тому проведена гастректомія з приводу раку шлунка. В даний час виявлені множинні метастази в печінку. Стан хворого задовільний. Йому показані

1. симптоматична терапія
2. променева терапія
3. системна хіміотерапія
4. імунотерапія
5. внутрішньоартеріальна хіміотерапія

Ситуаційні задачі

1. Хворий Б., 43 років, Три роки тому переніс резекцію сигмоподібної кишки з приводу раку. Під час контрольного УЗД у поліклінічному відділі онкологічного центру, яке проводилось кожні три місяці виявлено: в проекції 5 та 6 сегментів печінки два пухлиноподібних утвори, розміром від 2,5 до 4,5см.

1. Попередній діагноз?

2. Ви є онколог-хірург, визначте подальшу діагностичну та лікувальну тактику.

2. Хвора В., 56 років, обстежувалась у районній поліклініці з приводу загальної слабкості та втрати ваги. При огляді хворої особливих змін зі сторони систем та органів не виявлено. Було проведено додаткові інструментальні обстеження, а саме: загальний аналіз крові – анемія, УЗД черевної порожнини - три пухлиноподібні утвори у 2 та 3 сегментах печінки, ФКС – у висхідній ободовій кишці пухлина 2 см в діаметрі, звужує просвіт на 1/3, кровить. Гістологічне дослідження – високодиференційована аденокарцинома кишки. Хвора скерована у онкологічний центр для подальшого обстеження. За даними КТ виявлено два метастази у 2 та 3 сегментах печінки розміром 2,5 та 2 см. Гістологічне дослідження біоптату з пухлини печінки – метастаз високодиференційованої аденокарциноми кишки. Інших метастазів не виявлено.

1. Діагноз?

2. Тактика лікування?

3. Хворий Ф., 67 років, 1 рік тому переніс передню резекцію прямої кишки з приводу раку. При контрольному УЗД в проекції 5, 8 та 3 сегментів печінки виявлені два пухлиноподібні утвори, розміром 4,5 та 2 см.

1. Визначте діагностичну тактику.

2. Визначте лікувальну тактику.

4. Дитині 13 років. При обстеженні (проведена аортографія, є позитивна реакція Абелева-Татарінова) встановлений діагноз: злоякісна пухлина лівої частки печінки з внутрішньоорганними метастазами в праву частку.

Що дитині слід рекомендувати?