

На правах рукописи

САКИБОВ БАЙРАМАЛИ ИЗЗАТОВИЧ

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ
СТАДИЕЙ (VCLC В) ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович)

Научный руководитель

кандидат медицинских наук

Подлужный Данил Викторович

Официальные оппоненты:

Ахаладзе Гурам Германович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории хирургических технологий в онкологии научно-исследовательского отдела хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Алиханов Руслан Богданович, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением трансплантации органов и (или) тканей человека государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы.

Защита состоится «18» июня 2026 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 20__ года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

Гордеев Сергей Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) - (гепатоцеллюлярная карцинома, печеночно-клеточный рак) – самое распространённое первичное злокачественное новообразование печени (>85%), имеющее агрессивное течение и неблагоприятный прогноз, 5-летняя общая выживаемость не превышает 15%. ГЦР занимает 2 место в мире по уровню смертности от онкологических заболеваний (Sharma 2020, Копун, Ahmed et al. 2021, Rungay, Arnold et al. 2022).

При выборе тактики лечения необходим учет четырех главных факторов: стадии опухолевого процесса, функционального состояния паренхимы печени, объективного состояния больного и предполагаемой эффективности лечения. Наиболее полно эти параметры учтены в Барселонской системе стадирования, или BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer, или Барселонская классификация ГЦР), предложенной советом экспертов по ГЦР в 1999 г. на основании анализа результатов нескольких когортных и рандомизированных контролируемых исследований. В соответствии с данной классификацией выделяют 5 стадий ГЦР: (BCLC 0) – очень ранняя, (BCLC A) – ранняя, (BCLC B) – промежуточная, (BCLC C) – распространенная, (BCLC D) – терминальная (Reig, Forner et al. 2022).

Следует отметить прогностическую значимость классификации для пациентов с ГЦР независимо от наличия цирроза печени. В последней редакции этой классификации (2022 г.) вместо классов цирроза А–В по Child – Pugh используется формулировка «сохранная функция печени», что соответствует оценке < 8 баллов по классификации Child – Pugh. Важная особенность этой прогностической шкалы в том, что в ней предложен алгоритм лечения в зависимости от стадии заболевания. С учетом высокой прогностической значимости классификации BCLC настоятельно рекомендуется ее использование как при локализованном, так и распространенном опухолевом процессе (Reig, Forner et al. 2022).

Промежуточная стадия (BCLC В) – случаи изолированного бессимптомного множественного опухолевого поражения печени без макрососудистой инвазии у больных в удовлетворительном состоянии (ECOG 0) при сохранной функции печени. Промежуточную стадию – BCLC В можно рассматривать как отражение современных проблем диагностики и лечения больных ГЦР. Биологическая и клиническая гетерогенность, как правило, мультифокального опухолевого процесса, ограниченного только печенью без признаков инвазии магистральных сосудов, определяет потенциальное многообразие подходов при лечении.

В настоящее время, согласно Барселонской классификации, при этой стадии заболевания стандартными вариантами лечения являются трансплантация печени, трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) и лекарственное лечение. Тем не менее, ряд исследований указывает, что стадия BCLC В включает в себя весьма гетерогенную популяцию больных ГЦР с различной степенью выраженности нарушения функций печени и вариабельной внутripеченочной распространенностью опухолевого процесса (Hyun, Lee et al. 2018, Tsilimigras, Bagante et al. 2019). В клинической практике подобная гетерогенность не может не отразиться на выборе лечебной стратегии в пользу более широкого разнообразия с использованием не только ТАХЭ, но и резекции печени в некоторых случаях.

Однако продолжают активные дискуссии между хирургами, интервенционными радиологами, химиотерапевтами относительно приоритетных вариантов лечения больных ГЦР промежуточной стадии. Не сформулированы основные критерии отбора пациентов для резекции печени.

Цель исследования

Совершенствование хирургического лечения у больных с промежуточной стадией (BCLC В) гепатоцеллюлярного рака.

Задачи исследования

1. Оценить непосредственные результаты хирургического лечения больных с промежуточной стадией ГЦР.

2. Изучить отдаленные результаты хирургического лечения больных с промежуточной стадией ГЦР.
3. Определить факторы, влияющие на непосредственные и отдаленные результаты лечения у больных, подвергшихся резекции печени по поводу ГЦР промежуточной стадии.
4. Разработать алгоритм отбора больных с промежуточной стадией ГЦР на хирургическое лечение.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на основании ретроспективного анализа результатов лечения больных (n=110) с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР, которым выполнена резекция печени с 2000 по 2022 гг., в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России. В ходе проведения научного исследования изучены результаты хирургического лечения больных с промежуточной стадией ГЦР. В рамках однофакторного и многофакторного анализа оценено влияние на непосредственные и отдаленные результаты таких факторов прогноза, как размер опухоли и количество узлов, объем операции, микрососудистая инвазия, дифференцировка опухоли, радикальность операции, функциональное состояние паренхимы печени (Child-Pugh, ALBI, MELD), уровень АФП и др. В заключение нашей работы определена популяция больных, которые имеют наибольший выигрыш от проведения хирургического лечения при промежуточной стадии ГЦР. Статистический анализ данных проведён с использованием программы IBM SPSS.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации на большом клиническом материале проведен ретроспективный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных (n=110) с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР. В рамках исследования были определены параметры, влияющие как на непосредственные, так и на отдаленные результаты лечения, что позволило выявить популяцию больных, которая получила наибольший выигрыш от резекции печени.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведённого анализа подтверждена возможность безопасного выполнения хирургического лечения в виде резекции печени у отобранной группы больных с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР. Исследованы факторы, влияющие на непосредственные и отдалённые результаты лечения, что способствует более глубокому пониманию клинической гетерогенности данной категории больных. Разработка алгоритма отбора пациентов позволяет внедрить персонифицированный подход к хирургическому лечению при промежуточной стадии (BCLC B) ГЦР, что может обеспечить безопасность и способствовать улучшению отдаленных результатов лечения.

Личный вклад

Автор самостоятельно провёл анализ литературных источников, осуществил подбор и последующий анализ клинического материала, а также оценку полученных данных. Все результаты, представленные в диссертации, получены лично автором и являются результатом его самостоятельного и законченного научного исследования. Текст и выводы работы полностью сформулированы и изложены автором.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний».

Положения, выносимые на защиту

1. Возможность проведения резекции печени должна рассматриваться у отобранной группы больных с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР.
2. Наиболее значимыми факторами риска развития тяжёлых послеоперационных осложнений и летальности у больных с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР, перенесших резекцию печени, являются признаки портальной гипертензии и выполнение обширных резекций печени.

3. Наиболее значимым фактором, отрицательно влияющим на ОВ больных с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР, является низкая степень дифференцировки опухоли.

4. При принятии решения о возможности резекции печени у отобранной группы больных с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР, прежде всего следует учитывать наличие признаков портальной гипертензии и низкую степень дифференцировки опухоли.

Внедрение результатов исследования

В результате диссертационного исследования создан алгоритм отбора больных, который позволяет внедрить персонифицированный подход к хирургическому лечению, обеспечивая безопасность процедуры и способствуя улучшению отдалённых результатов. Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в клиническую практику отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт внедрения от «20» сентября 2025 г.).

Апробация

Апробация диссертации состоялась «21» октября 2025 года на совместной научной конференции с участием отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), абдоминальной онкологии №1, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ клинической и экспериментальной радиологии, патологоанатомического отдела консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Материалы диссертации доложены: на Межрегиональной междисциплинарной научно-практической онкологической конференции «Волжские огни VIII», которая проходила (23-25 октября 2025 г., г. Нижний Новгород).

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 2 статьи в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 6 отечественных и 122 иностранных источников. Представленный материал иллюстрирован 23 рисунками и 13 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой ретроспективное клиническое исследование. Материалом для данной работы стали истории болезни больных промежуточной стадией ГЦР, которым было выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции печени в отделении абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2022 гг. В исследование включались больные с ГЦР промежуточной стадии (BCLC B) в возрасте старше 18 лет. Определение стадии заболевания проводилось по классификации BCLC (2022 г.) на основании данных патоморфологического заключения исследования операционного материала. Все пациенты подписывали письменное информированное добровольное согласие на лечение. Критерием невключения было наличие первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗНО). Были проанализированы непосредственные и отдалённые результаты лечения, факторы риска послеоперационных осложнений и факторы, влияющие на ОВ и ВБП. Всем пациентам выполнялась резекция печени через лапаротомный доступ, при этом объём операции выбирался в зависимости от расположения опухолевых узлов. При технической возможности предпочтение отдавалось

анатомическим резекциям печени с учётом состояния сохранённой паренхимы. Клиническая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Клиническая характеристика пациентов

Характеристика	Количество пациентов (N) N=110	Процент (%)
Пол		
• женский	28	25,5
• мужской	82	74,5
Возраст		
• <65 лет	75	68,2
• 65 лет и старше	35	31,8
ECOG		
• 0	80	72,7
• 1	30	27,3
Этиологические факторы		
• вирус гепатита В	25	22,7
• вирус гепатита С	33	30,0
Оценка цирроза по шкале Child–Pugh		
• А	33	30
• В	6	5,5
Противовирусная терапия		
• Да	27	24,5
• Нет	31	28,2
Признаки портальной гипертензии		
• Есть	17	15,5
• Нет	93	84,5
Спленомегалия		
• Есть	17	15,5
• Нет	93	84,5
Оценка по шкале MELD		
• <9	90	81,8
• 10-19	20	18,2
Наличие варикозного расширения вен желудка по классификации S.K. Sarin,		
• GOV 1	8	7,3
• GOV 2	8	7,3
• IGV 1	1	0,9

Критерии up-to-seven	30	27,3
Индекс APRI		
• 1	54	49,1
• 2	42	38,1
• 3	7	6,4
• 4	7	6,4
Шкала ALBI		
• 1	84	76,4
• 2	26	23,6

* MELD (model for end-stage liver disease) – модель терминальной стадии заболевания печени; GOV (gastroesophageal varices) – варикозное расширение вен пищевода; IGV (isolated gastric varices) – изолированные варикозные вены желудка; APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) – индекс соотношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам; ALBI (albumin-bilirubin index) – шкала «альбумин-билирубин»

Медиана возраста составила 61,0 год (от 18 до 83 лет). В исследуемой группе преобладали мужчины (82 пациента, 74,5%). У 72,7% пациентов был статус ECOG 0 (80 пациентов). Гепатит В был диагностирован у 25 пациентов (22,7%), гепатит С – у 33 пациентов (30,0%), при этом, противовирусную терапию получали 27 пациентов (24,5%). Цирроз печени наблюдался у 39 пациентов (35,5%). Характеристика опухолевого процесса исследуемой группы пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика опухолевого процесса пациентов

Характеристика	Количество пациентов (N) N=110	Процент (%)
Степень гистологической дифференцировки опухоли		
• Высокая степень дифференцировки	14	12,7
• Умеренная степень дифференцировки	56	50,9
• Низкая степень дифференцировки	26	23,7
• Смешанный вариант дифференцировки	14	12,7
Количество узлов		
• <5	78	70,9

• ≥ 5	32	29,1
Локализация узлов		
• Правая доля печени	49	44,5
• Левая доля печени	23	21,0
• Билобарное поражение	38	34,5
Врастание в капсулу печени		
• Есть	46	41,8
• Нет	64	58,2
Микрососудистая инвазия		
• Есть	73	66,3
• Нет	37	33,7
Уровень альфа-фетопротеина		
• <400 МЕ/мл	75	68,2
• ≥ 400 МЕ/мл	35	31,8

Умеренная степень дифференцировки опухоли отмечалась у половины больных (56 пациентов, 50,9%). У всех пациентов (110 пациентов, 100,0%) было более 1 узла в печени, при этом у 32 (29,1%) пациентов было 5 и более узлов. Медиана размера наибольшего узла составила 80 мм (от 25 мм до 280 мм).

Результаты исследования

Непосредственные результаты хирургического лечения у больных с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака

Были проанализированы следующие периоперационные показатели у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака (Таблица 3).

По представленным данным, более половины операций были представлены обширными резекциями печени (60 пациентов, 54,5%), из которых большая часть составляла правосторонняя гемигепатэктомия (34 пациента, 30,9%). Частота R1-

резекций составила 2,7% (3 пациента). Граница резекции менее 1 см была более чем у половины больных (72 пациента, 65,4%).

Таблица 3 – Характеристика периоперационных показателей у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака

Характеристика	Количество пациентов (N) N=110	Процент (%)
Объем резекции		
• экономная резекция	50	45,5
• расширенная правосторонняя гемигепатэктомия	6	5,5
• расширенная левосторонняя гемигепатэктомия	4	3,6
• правосторонняя гемигепатэктомия	34	30,9
• левосторонняя гемигепатэктомия	16	14,5
Трансфузия компонентов крови		
• Да	55	50,0
• Нет	55	50,0
Лимфодиссекция		
• Да	53	48,2
• Нет	57	51,8
Маневр Прингла		
• Да	38	34,5
• Нет	72	65,5
Радикальность операции		
• R0-резекция	107	97,3
• R1-резекция	3	2,7

Границы резекции		
• <1 см	72	65,4
• 1-2 см	28	25,5
• >2 см	10	9,1

Медиана продолжительности операции составила 200,0 минут (от 70 до 360 минут). Интраоперационная гемотранфузия проводилась у половины пациентов (55 пациентов, 50,0%), при этом медиана кровопотери составила 1000 мл (от 5 до 7500 мл). Маневр Прингла применялся в 34,5 % случаев (38 пациента), при этом медиана продолжительности пережатия гепатодуоденальной связки составила 15,0 минут (от 3,0 до 60,0 минут). При необходимости пережатия связки более 15 минут выполнялись перерывы для восстановления кровотока. Проанализированы виды послеоперационных осложнений в исследуемой группе (Таблица 4).

Таблица 4 - Характеристика видов послеоперационных осложнений у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака

Вид послеоперационного осложнения	Количество пациентов (N) N=110	Процент (%)
Пневмония	4	3,6
Тромбоз вен нижних конечностей	1	0,9
Асцит	7	6,4
Лимфоррея	2	1,8
Серома послеоперационной раны	3	2,7
Механическая кишечная непроходимость	2	1,8
Инфаркт миокарда	1	0,9
ДВС-синдром*	1	0,9
Билома	4	3,6
Желчный свищ		
• Класс В	8	7,3
• Класс С	1	0,9

Печеночная недостаточность		
• Класс В	6	5,4
• Класс С	2	1,8
Послеоперационное внутрибрюшное кровотечение		
• Класс В	0	0,0
• Класс С	4	3,6

**ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания*

Проведён анализ степени тяжести послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo у пациентов с промежуточной стадией (BCLC В) гепатоцеллюлярного рака. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Характеристика степени тяжести послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo у пациентов с промежуточной стадией (BCLC В) гепатоцеллюлярного рака

Степень послеоперационных осложнений (Clavien-Dindo)	Количество пациентов (N) N=110	Процент (%)
• 0	78	70,9
• I	1	0,9
• II	12	10,9
• IIIA	9	8,2
• IIIB	3	2,7
• IVA	4	3,6
• V	3	2,7

Показано, что общая частота послеоперационных осложнений составила 29,1% (32 пациента), а частота клинически значимых осложнений IIIB и более степени по шкале Clavien-Dindo составила 9,0% (10 пациентов). При этом послеоперационная летальность у пациентов с промежуточной стадией (BCLC В) ГЦР составила 2,7% (3 пациента).

Помимо этого, был проведен однофакторный анализ параметров, потенциально способных влиять на риск развития тяжелых послеоперационных осложнений IIIВ и выше степени по Clavien-Dindo у пациентов с промежуточной стадией ГЦР. Данные однофакторного анализа представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Влияние факторов на риск развития послеоперационных осложнений IIIВ и выше степени по Clavien-Dindo – однофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	P	ОР*	95 % ДИ*
Женский пол	0,679	0,712	0,142-3,569
Возраст >65 лет	0,205	2,333	0,629-8,659
Статус по ECOG 1	0,349	1,897	0,496-7,259
Вирус гепатита В	0,567	1,519	0,363-6,368
Вирус гепатита С	0,180	0,236	0,029-1,944
Оценка В по шкале Child–Pugh	0,516	2,111	0,222-20,094
Количество узлов >1	0,332	48,199	0,000-0,100
Признаки портальной гипертензии	0,005	7,333	1,848-29,107
Оценка по шкале MELD* 10–19	0,491	0,474	0,057-3,968
Локализация узлов в обеих долях печени	0,704	1,294	0,342-4,898
Критерии up-to-seven	0,998	1,112	0,102-6,545
Экономная резекция	0,044	0,116	0,014-0,947
Использование маневра Прингла	0,752	0,796	0,194-3,272
Уровень альбумина менее 40 г/л	0,339	0,524	0,139-1,971
Уровень билирубина более 20 мкмоль/л	0,283	2,528	0,465-13,755
Уровень АЛТ более 40 Ед/мл	0,282	2,071	0,550-7,801
Уровень АСТ более 40 Ед/мл	0,178	2,631	0,643-10,760
Время операции более 240 мин	0,194	0,247	0,030-2,038
Кровопотеря более 500 мл	0,121	5,286	0,644-43,402

*ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, MELD (model for end-stage liver disease) – модель терминальной стадии заболевания печени

Таким образом, при проведении однофакторного анализа выявлено достоверное влияние следующих факторов на риск развития тяжелых послеоперационных осложнений ППВ и выше степени по Clavien-Dindo: признаки портальной гипертензии ($p=0,005$; ОР 7,333; 95%ДИ 1,848–29,107), проведение экономной резекции ($p=0,044$; ОР 0,116; 95%ДИ 0,014–0,947). Данные параметры были включены в многофакторный анализ. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Влияние факторов на риск развития послеоперационных осложнений ППВ и выше степени по Clavien-Dindo – многофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	P	ОР*	95 % ДИ*
Признаки портальной гипертензии	0,003	9,475	2,099-42,775
Экономная резекция	0,031	0,090	0,010-0,805

**ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал*

При многофакторном анализе оба параметра сохранили достоверное влияние на риск развития послеоперационных осложнений ППВ и выше степени по Clavien-Dindo: признаки портальной гипертензии ($p=0,003$; ОР 9,475; 95%ДИ 2,099-42,775), экономная резекция ($p=0,031$; ОР 0,090; 95%ДИ 0,010–0,805). Помимо этого, у пациентов с признаками портальной гипертензии отмечался не только повышенный риск развития послеоперационных осложнений, но и более высокий риск летального исхода в послеоперационном периоде: $p=0,046$; ОР 12,267; 95% ДИ 1,046-143,825. Риск летального исхода не отличался у пациентов после экономных и обширных резекций печени: $p=0,997$; ОР 0,052; 95% ДИ 0,023-3,786.

Можно заключить, что наиболее значимыми показателями риска развития клинически значимых послеоперационных осложнений по данным однофакторного и многофакторного анализов являются признаки портальной гипертензии и выполнение расширенных резекций печени.

Отдалённые результаты хирургического лечения больных с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака

Медиана наблюдения составила 36,0 месяцев. За это время у 65 (59,1%) пациентов отмечено прогрессирование опухолевого процесса, 42 (38,2%) живы без признаков заболевания. Данные анализа ОВ графически представлены на рисунке 1.

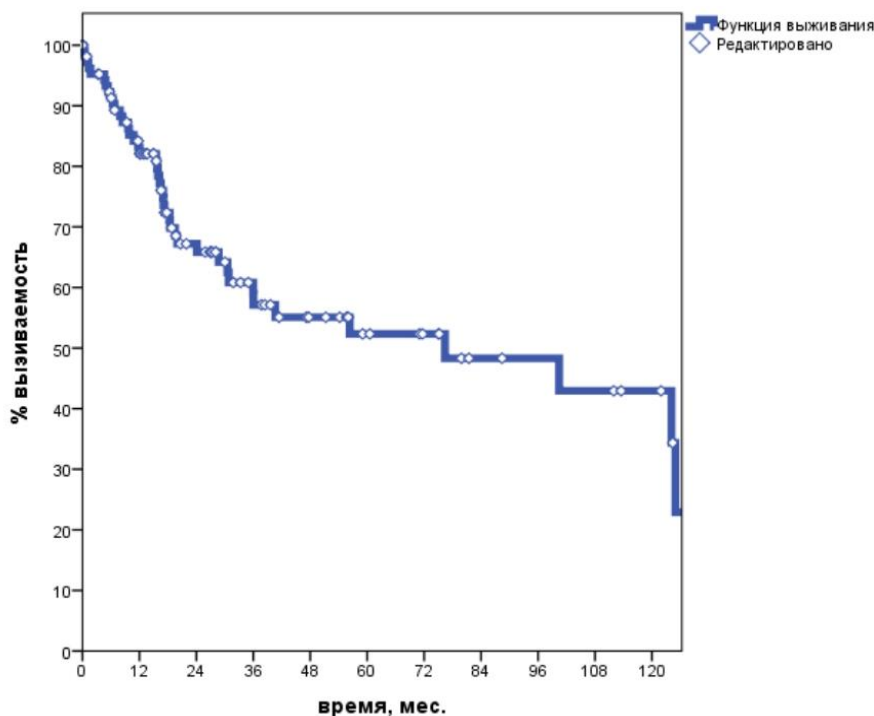


Рисунок 1 - Кривая ОВ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака

В общей когорте пациентов с промежуточной стадией ГЦР 3-летняя ОВ составила 57,1%. В результате проведенного однофакторного анализа на ОВ достоверно влияли следующие показатели: статус по ECOG 1 ($p=0,044$; ОР 1,895; 95%ДИ 1,017–3,532), признаки портальной гипертензии ($p=0,014$; ОР 2,695; 95%ДИ 1,225–5,928), соответствие критериям up-to-seven ($p=0,007$; ОР 0,141; 95%ДИ 0,034–0,583), проведение экономной резекции печени ($p=0,006$; ОР 0,367; 95%ДИ 0,180–0,751), низкая степень гистологической дифференцировки опухоли ($p=0,001$; ОР 2,932; 95%ДИ 1,579–5,444), врастание в капсулу печени ($p=0,020$; ОР 2,224; 95%ДИ 1,132–4,372), уровень альфа-фетопротеина ≥ 400 МЕ/мл ($p=0,009$;

ОР 2,245; 95%ДИ 1,223–4,121), значение шкалы ALBI, равное 2 ($p=0,037$; ОР 2,075; 95%ДИ 1,045–4,122), и индекса APRI более 2 ($p=0,037$; ОР 2,210; 95%ДИ 1,050–4,650). Данные многофакторного анализа факторов, влияющих на ОВ, представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Влияние факторов на общую выживаемость – многофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	p	ОР*	95%ДИ*
Статус по ECOG 1	0,086	1,837	0,917–3,680
Признаки портальной гипертензии	0,066	2,405	0,944–6,131
Локализация узлов в обеих долях печени	0,290	1,477	0,718–3,039
Критерии up-to-seven	0,233	0,287	0,037–2,226
Экономная резекция	0,440	0,722	0,316–1,651
Отсутствие микрососудистой инвазии	0,708	0,865	0,405–1,846
Низкая степень гистологической дифференцировки опухоли	0,017	2,323	1,162–4,644
Максимальный размер узла >5 см	0,489	1,556	0,444–5,449
Врастание в капсулу печени	0,122	1,853	0,848–4,045
Уровень альфа-фетопротейна ≥ 400 МЕ/мл	0,197	1,652	0,771–3,542
Шкала ALBI* = 2	0,793	1,128	0,459–2,773
Индекс APRI* >2	0,133	2,073	0,801–5,368

*ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ALBI (albumin-bilirubin index) – шкала «альбумин-билирубин»; APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) – индекс соотношения аспаратаминотрансферазы к тромбоцитам

По данным проведенного многофакторного анализа, достоверно на ОВ влияло только наличие низкой степени гистологической дифференцировки

опухоли ($p=0,017$; ОР 2,323; 95%ДИ 1,162–4,644). Данные анализа ВБП графически представлены на рисунке 2.

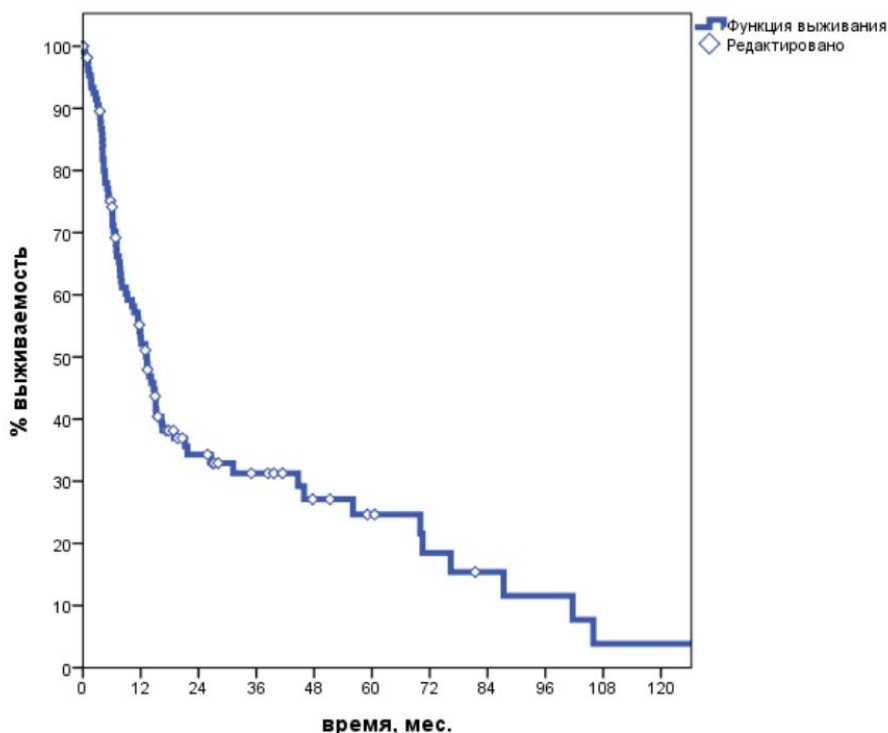


Рисунок 2 - Кривая ВБП Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака

У пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака 3-летняя ВБП составила 31,3 месяца. По данным однофакторного регрессионного анализа достоверно на ВБП влияли следующие факторы: возраст старше 65 лет ($p=0,025$; ОР 0,489; 95%ДИ 0,262–0,914), проведение экономной резекции печени ($p=0,027$; ОР 0,564; 95%ДИ 0,340–0,938), низкая степень гистологической дифференцировки опухоли ($p<0,0001$; ОР 2,658; 95%ДИ 1,569–4,503), уровень альфа-фетопротеина 400 МЕ/мл и более ($p=0,018$; ОР 1,756; 95%ДИ 1,101–2,801), шкала ALBI = 2 ($p=0,023$; ОР 1,889; 95%ДИ 1,091–3,273). Данные многофакторного анализа критериев, потенциально влияющих на ВБП у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака, представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Влияние факторов на выживаемость без прогрессирования – многофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	P	ОР*	95%ДИ*
Возраст >65 лет	0,158	0,648	0,355–1,184
Критерии up-to-seven	0,582	0,582	0,301–1,124
Экономная резекция	0,461	0,809	0,460–1,423
Низкая степень гистологической дифференцировки опухоли	0,023	1,904	1,095–3,311
Уровень альфа-фетопротеина \geq 400 МЕ/мл	0,330	1,295	0,770–2,180
Шкала ALBI* = 2	0,012	2,170	1,186–3,970

*ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ALBI (*albumin-bilirubin index*) – шкала «альбумин-билирубин»

В результате проведения многофакторного анализа, достоверное влияние на ВВП сохранили следующие показатели: низкая степень гистологической дифференцировки опухоли ($p=0,023$; ОР 1,904; 95%ДИ 1,095–3,311) и шкала ALBI, равный 2 ($p=0,012$; ОР 2,170; 95%ДИ 1,186–3,970). Таким образом, эти показатели являются основными факторами, влияющими на ВВП у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака.

При анализе непосредственных и отдалённых результатов хирургического лечения ГЦР BCLC B, было выявлено 2 фактора, достоверно влияющие на риск развития тяжёлых послеоперационных осложнений – выполнение расширенных резекций печени и наличие признаков портальной гипертензии. У пациентов с признаками портальной гипертензии также была выраженная тенденция к худшей ОВ ($p=0,066$). На ОВ достоверно влияла только низкая степень дифференцировки опухоли.

На основании проведённого анализа была выделена более широкая подгруппа пациентов ГЦР BCLC B, у которых возможно достичь высоких отдалённых результатов без риска развития тяжёлых послеоперационных осложнений: это пациенты без признаков портальной гипертензии, с умеренной, высокой или смешанной дифференцировкой опухоли ($n=72$; 65,5%) (Рисунок 3).

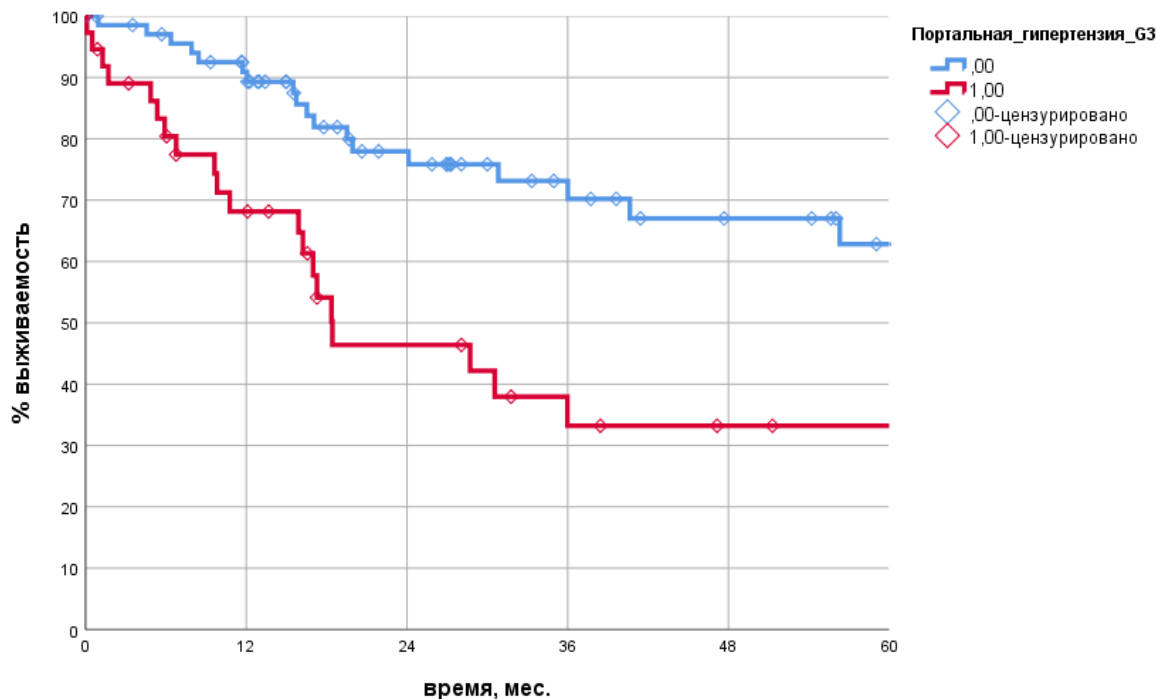


Рисунок 3 – Кривые ОВ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от наличия признаков портальной гипертензии и низкой степени дифференцировки опухоли

В отобранной группе пациентов без признаков портальной гипертензии и с любой степенью дифференцировки опухоли, кроме низкой, 3-летняя ОВ составила 73,1% против 33,2% в группе контроля (ОР 2,821; 95%ДИ 1,523-5,226; $p=0,001$). В этой группе пациентов риск развития осложнений Clavien-Dindo IIIВ степени и выше 3 (4,2%) против 7 (18,4%) в группе сравнения ($p=0,030$).

В подгруппе пациентов, перенесших экономные резекции печени, без признаков портальной гипертензии и с высокой, умеренной или смешанной дифференцировкой опухоли ($n=36$; 32,7%), послеоперационной летальности и осложнений Clavien-Dindo IIIВ степени и выше не отмечено (0 против 10 (13,5%) в группе сравнения ($p=0,029$)). Графики ОВ представлены на рисунке 4.

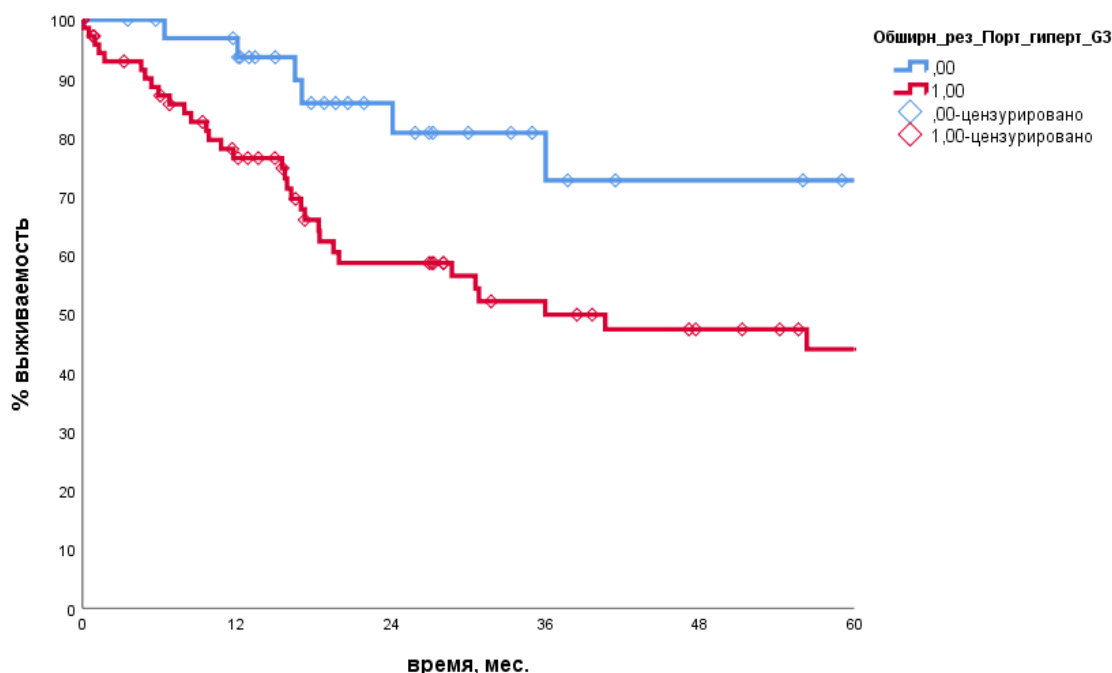


Рисунок 4 – Кривые ОБ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от наличия признаков портальной гипертензии и низкой степени дифференцировки опухоли и выполнения расширенной резекции печени

В отобранной группе пациентов без признаков портальной гипертензии и с любой степенью дифференцировки опухоли, кроме низкой, и после выполнения экономной резекции печени, 3-летняя ОБ составила 80,8% против 49,9% в группе контроля (ОР 2,973; 95%ДИ 1,248-7,085; $p=0,014$).

Таким образом, использование таких критериев отбора, как степень дифференцировки опухоли и наличие признаков портальной гипертензии, позволяет выделить обширную группу пациентов ГЦР BCLC B (65,5%), у которых можно достичь высоких показателей 3-летней ОБ (73,1%) с низким риском развития тяжёлых послеоперационных осложнений (4,2%).

ВЫВОДЫ

1. Проведение хирургического лечения у больных ГЦР промежуточной стадии (BCLC B) с резектабельным опухолевым поражением имеет приемлемый профиль безопасности. Общая частота послеоперационных осложнений составляет 29,1%, послеоперационная летальность 2,7%.

2. Резекция печени у отобранных больных ГЦР промежуточной стадии (BCLC B) позволяет достичь 3-летней общей выживаемости 57,1%, 3-летней выживаемости без прогрессирования 31,3%.

3. Наиболее значимыми негативными прогностическими факторами являются: низкая степень дифференцировки опухоли (ОР 2,323; 95% ДИ 1,162-4,644; $p=0,017$) и наличие у больного признаков портальной гипертензии (ОР 9,475; 95% ДИ 2,099-42,775, $p=0,003$). Риск послеоперационных осложнений достоверно ниже у больных, которым удаётся выполнить экономные резекции печени (ОР 0,090; 95% ДИ 0,010-0,805; $p=0,031$).

4. При определении показаний для проведения резекции печени у больных с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР, помимо основных клинико-инструментальных параметров, следует учитывать наличие низкой степени дифференцировки опухоли и признаков портальной гипертензии.

Практические рекомендации

1. Рекомендуется проведение резекции печени у отобранной группы больных с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР.

2. Основными факторами риска развития послеоперационных осложнений следует считать наличие признаков портальной гипертензии и необходимость выполнения расширенных резекций печени.

3. Низкую степень дифференцировки опухоли следует расценивать как относительное противопоказание для проведения резекции печени у больных с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Настоящая работа основана на ретроспективном одноцентровом анализе. Для повышения уровня доказательности полученных результатов целесообразно проведение проспективных, в том числе многоцентровых исследований.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Сакибов, Б. И.** Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения у больных с ранней (BCLC A) и промежуточной (BCLC B) стадией гепатоцеллюлярного рака / Б. И. Сакибов, Д. В. Подлужный, Ю. И. Патютко, Е. А. Мороз, О. А. Егенов, Н. Е. Кудашкин // Хирургия и онкология. – 2025. – Т.15. – №2. – С. 52-61.

2. **Сакибов, Б. И.** Отдаленные результаты хирургического лечения больных гепатоцеллюлярным раком промежуточной стадии (BCLC B): одноцентровое ретроспективное исследование / Б. И. Сакибов, Д. В. Подлужный, Ю. И. Патютко, О. А. Егенов, Н. Е. Кудашкин // Хирургия и онкология. – 2025. – Т.15. – №2. – С. 62-73.