Предоперационное прогнозирование и интраоперационная профилактика острой печеночной недостаточности после обширных резекций печени по поводу метастатического колоректального рака

А.Д. Каприн ¹, Д.В. Сидоров ¹, Н.А. Рубцова ¹, А.В. Леонтьев ¹, М.В. Ложкин ¹, Л.О. Петров ¹, Т.Н. Лазутина ¹, Н.А. Гришин ¹, И.В. Пылова ¹, А.Г. Исаева ²

¹ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России; Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Леонид Олегович Петров leonid petrov@mail.ru

Цель исследования — улучшение результатов лечения больных метастатическим раком печени за счет снижения риска развития пострезекционной печеночной недостаточности на основании оценки функциональных резервов печени.

Материалы и методы. Исследование включало 2 независимые выборки пациентов, оперированных по поводу метастатического поражения печени в отделении абдоминальной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена. В 1-ю были включены 47 пациентов, которым помимо стандартного алгоритма обследования проводили ¹³С-метацетиновый дыхательный тест и динамическая сцинтиграфия печени на предоперационном этапе.

Больным 2-й группы (n = 30) выполняли стандартные клиническое и лабораторное обследования, но не проводили предоперационной оценки функционального резерва печени; показатели общего билирубина, альбумина и протромбинового времени не выявили снижения функции печени. Пострезекционная печеночная недостаточность устанавливалась на основании критерия 50/50 при оценке на 5-й день после операции.

Результаты. Анализ операционных характеристик функциональных тестов показал абсолютную чувствительность 13 С-метацитинового дыхательного теста ($SE \ge 100~\%$) и прогностическую ценность отрицательного результата ($-VP \ge 100~\%$) при комплексном применении 2 диагностических методов.

Частота возникновения пострезекционной острой печеночной недостаточности в исследуемой группе достоверно в 2,2 раза ниже, чем в контрольной, -10,6 и 23,3 % соответственно (p < 0,001).

Заключение. Сочетание предоперационной динамической сцинтиграфии печени с проведением ¹³С-метацетинового дыхательного теста позволяет провести комплексную оценку функционального резерва печени и может значительно улучшить предоперационную оценку и послеоперационные результаты анатомических резекций у больных с метастатическим поражением печени.

Ключевые слова: резекция печени, пострезекционная печеночная недостаточность, функциональные тесты

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-2-35-39

Preoperative prediction and prevention of intraoperative acute liver failure after major liver resection for metastatic colorectal cancer

A.D. Kaprin¹, D.V. Sidorov¹, N.A. Rubtsova¹, A.V. Leont'ev¹, M.V. Lozhkin¹, L.O. Petrov¹, T.N. Lazutina¹, N.A. Grishin¹, I.V. Pylova¹, A.G. Isaeva²

¹P.A. Herzen Moscow Oncological Research Institute of the Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Objective: improve the results of treatment of patients with metastatic cancer of liver by reducing the risk of post-resection liver failure based on the assessment of liver functional reserve.

Materials and methods. The study included 2 independent samples of patients underwent surgery for liver metastases in the department of abdominal oncology at the P.A. Herzen Moscow Oncological Research Institute. Group 1 included 47 patients: in addition to the standard treatment algorithm they underwent ¹³C methacetin breath test and dynamic scintigraphy of liver in the preoperative stage.

Patients from the group 2 (n = 30) underwent standard clinical and laboratory examination, without preoperative evaluation of liver functional reserves; the level of total bilirubin, albumin and prothrombin time showed no decrease in liver function. Post-resection liver failure was established based on 50/50 criterion when evaluated on the 5th postoperative day.

Results. The analysis of operational characteristics of functional tests showed absolute sensitivity of 13 C methacetin breath test ($SE \ge 100\%$) and negative predictive value ($-VP \ge 100\%$) in case of integrated application of 2 diagnostic methods.

An incidence of post-resection acute liver failure in the study group was significantly 2.2-fold lower than in the control group -10.6% and 23.3%, respectively (p < 0.001).

Conclusion. Combination of preoperative dynamic scintigraphy of liver with ¹³C methacetin breath test allows to perform comprehensive assessment of liver functional reserves, and it can greatly improve preoperative assessment and postoperative results of anatomic resections in patients with liver metastases.

Key words: liver resection, post-resection liver failure, functional tests

Введение

Полные циторедуктивные операции при резектабельных и потенциально резектабельных метастазах колоректального рака в печень позволяют излечить до половины пациентов [1-3]. Обширные резекции печени (ОРП) в сочетании с современными режимами химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком являются наиболее эффективными методами лечения с ожидаемой 5-летней продолжительностью жизни в 20-58 % наблюдений [2, 4, 5] и безрецидивной выживаемостью около 22-42 % [4, 5]. При этом, выполняя ОРП, необходимо учитывать вариант повторной операции при внутрипеченочном рецидиве заболевания [6]. По результатам ряда исследований [2, 5], при рецидивах метастазов колоректального рака в печень, повторные резекции ассоциированы с вполне удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами.

Возможность обширных резекций основана на уникальной регенеративной способности печени [1, 3, 5, 6], позволяющей удалять до 85 % ее объема, в связи с чем особую важность приобретает оценка функционального состояния и функциональных резервов печени в целях предупреждения послеоперационной печеночной недостаточности, являющейся наиболее частой причиной летальных исходов после обширных резекции печени (18—80 %) [6].

С учетом активного развития хирургической гепатологии (во многом на фоне достижений современной лекарственной терапии опухолей) можно предположить, что число пациентов, попадающих в группу риска развития пострезекционной острой печеночной недостаточности (ПРОПН), будет прогрессивно увеличиваться. В этой связи необходимо дальнейшее совершенствование как методов предоперационной оценки анатомической и функциональной состоятельности остающейся паренхимы печени, так и методов интра- и послеоперационной профилактики возникновения печеночной недостаточности.

Материалы и методы

В период с 2011 по 2014 г. в отделении абдоминальной онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена предоперационная оценка функциональных резервов печени была выполнена 98 пациентам с метастазами колоректального рака в печень.

В исследуемую группу вошли 47 пациентов, прошедших комплексную предоперационную оценку функции печени с помощью гепатосцинтиграфии в сочетании с ¹³С-метацетиновым дыхательным тестом. Средний возраст больных составил $58,6\pm8,7$ (38-76) года, медиана — 59 лет. Распределение по полу было следующим: 24 женщины и 23 мужчины. Всем пациентам планировали выполнение анатомических резекций печени по поводу метастазов колоректального рака в печень.

Каждый больной проходил стандартные клиническое и лабораторное обследования, при этом показатели общего билирубина, альбумина и протромбинового времени не выявили снижения функции печени.

Предоперационная профилактика пострезекционной острой печеночной недостаточности

При планировании ОРП в алгоритм обследования пациентов была включена динамическая сцинтиграфиия печени и ¹³С-метацетиновый дыхательный тест. Исследование проводили в рамках научного протокола.

Динамическая сцинтиграфия позволяет оценить количественно как общую, так и локальную функции печени в остаточном объеме по результатам волюметрии. Этот метод исследования используется также для оценки состояния ретикулоэндотелиальной системы и барьерной функции печени, ее формы, размеров и нарушений анатомо-морфологической структуры при опухолях, циррозах, гепатитах и других заболеваниях органа.

Специальной медикаментозной и/или диетологической подготовки не требуется. Используемый препарат — 99 mTc-Технефит. Исследование выполняется в положении пациента лежа на спине неподвижно по отношению к детекторам. Внутривенно вводится препарат 99 mTc-Технефит, после чего проводят динамическую запись в течение 15 мин, далее — запись статических изображений в передней, задней, и правой боковой проекциях в течение 30 мин. Поглощение радиофармпрепарата (РФП) остаточным объемом печени (FRL-F) просчитывается путем деления поглощения внутри очерченного остаточного объема на общепеченочное и представления полученного результата в виде процента в минуту на площадь (%/мин/м²).

Дыхательный ¹³С-метацетиновый тест является динамическим экскреционным методом оценки функционального объема печени, как у пациентов со здоровой печенью, так и у пациентов со злокачественными новообразованиями при наличии сопутствующего заболевания печени. Принцип метода состоит в том, что ¹³С-метацетин подвергается в печени ферментативному диметилированию и декарбоксилированию при участии микросомальных ферментов цитохрома P450. Конечным продуктом метаболизма ¹³С-метаце-

тина является ¹³СО₂, интенсивность элиминации которого через легкие позволяет судить о функциональном состоянии микросомальных энзимных систем гепатоцитов. В ходе теста необходимо получить 10 дыхательных проб: исходную (до приема тестового завтрака – 75 мг 13С-метацетина, растворенного в дистиллированной воде), еще 6 проб в течение 1-го часа (каждые 10 мин) и 3 — в течение 2-го часа (каждые 20 мин). Дыхательные пробы анализируют на инфракрасном спектрометре Iris Wagner (Германия). Результаты представляются в графической форме. Выводы о наличии или отсутствии нарушения функции печени делают на основании сопоставления кривой суммарной концентрации ¹³СО, к исходу 120-й минуты исследования с кривыми, полученными при обследовании здоровых добровольцев, показатели которых отражают верхнюю и нижнюю границы нормы [7].

Дефиниция пострезекционной острой печеночной недостаточности

ПРОПН устанавливали как отношение протромбинового индекса < 50~% и общего билирубина > 50 ммоль/л на 5-й день после операции.

Техника оперативных вмешательств

Резекции печени в исследуемой группе проводили с использованием модифицированного воротного доступа прицельным выделением и обработкой глиссоновых ножек. В ходе выполнения обширных анатомических резекций печени ключевыми моментами операции являются выделение гилюсных и глиссоновых элементов (в том числе — интрапаренхиматозно), а также последующее уверенное, но деликатное разделение паренхимы печени по линии резекции. Выполнение сегментарных резекций по истинным анатомическим границам сегментов также невозможно без выделения и интрапаренхиматозной обработки отдельных глиссоновых пучков. Диссекцию паренхимы печени проводили в плоскости глиссоновой ножки резецируемой доли печени. При необходимости выполнения сегментных резекций печени осуществляли доступ к секторальным ножкам. Маневр Прингла не применяли.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с применением пакетов прикладных программ Statistical Package for Social Sciences (version 20.02; SPSS Inc) и Statistica 12.5. При сравнении разнородных данных (гепатосцинтиграфии и ¹³С-метацетинового дыхательного теста) использовали унифицированную балльную шкалу оценки результатов. Определение эффективности диагностических методов и ее количественную оценку проводили посредством построения характеристический кривых (ROC, Receiver Operating Characteristic) и расчета площади под ними (AUC, Area Under Curve). Корреляционный анализ переменных выпол-

няли с применением коэффициента корреляции Пирсона. Двусторонняя корреляция считалась значимой при p < 0.01. Согласованность измерений описана с помощью метода Блэнда—Алтмана. Характеристики пациентов были отражены как значение \pm стандартное отклонение и сравнивались с помощью U-критерия Манна—Уитни и простого t-критерия Стьюдента, значимость критериев считалась достоверной при p < 0.05.

Результаты

В исследуемой группе у 33 (70,2 %) пациентов установлено нарушение функции печени по данным ¹³С-метацетинового теста. Результаты сцинтиграфии обнаружили снижение выделительно-поглотительной функции печени у 20 (42,5 %) обследованных. Следует отметить, что у всех 11 (23,4 %) больных со стойким снижением аккумуляции РФП и признаками печеночной недостаточности по данным сцинтиграфии было выявлено значительное снижение кумулятивной дозы ¹³С-метацетинового теста.

По данным обоих исследований зарегистрированы 10 (21,3 %) пациентов без нарушения печеночной функции.

Во время статистической обработки выявлена прямая высокая корреляционная зависимость (r = 0.81; p < 0.001) между показателями ¹³С-метацетинового дыхательного теста и результатами динамической сцинтиграфии печени у больных с метастатическими опухолями.

Операционные характеристики функциональных тестов таковы: метацетиновый тест показал абсолютную чувствительность (SE \geq 100 %), сцинтиграфия печени — высокую специфичность (SP \geq 73 %), комплексное применение обоих диагностических методов обеспечивало абсолютную прогностическую ценность отрицательного результата ($-VP \geq$ 100 %) (табл. 1).

На основании данных чувствительности и специфичности построена ROC-кривая, которая показывает зависимость количества верно установленных случаев снижения выделительно-поглотительной функции печени от количества неверно диагностированных отрицательных случаев. Количественная оценка ROC-кривой путем расчета площади под ней (AUC) продемонстрировала высокое и хорошее качество метацетинового теста и сцинтиграфии печени (AUC = 0.85 и 0.7; 95 % доверительный интервал 0.7-0.98 и 0.5-0.86 соответственно).

Сравнение результатов тестов методом Блэнда— Алтмана показало среднюю разность между измерениями, равную -0.02, что говорит об отсутствии систематического расхождения. Оценки функционального резерва печени, полученные обоими способами, хорошо согласуются друг с другом.

Послеоперационный период

ПРОПН развилась у 5 (10,6 %) из 47 пациентов исследуемой группы. У них зарегистрирован достоверно

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ 2' 2016 Colorectal ONGOLOGY

Таблица 1. Информативность диагностических методов в оценке риска возникновения пострезекционной печеночной недостаточности

Показатель	Метацетиновый тест	Сцинтигра- фия печени
Чувствительность (SE, sensitivity)	100 %	68 %
Специфичность (SP, specificity)	45 %	73 %
Диагностическая точность (AC, accuracy)	47 %	71 %
Прогностичность положительного результата (+VP, positive predictive value)	26 %	27 %
Прогностичность отрицательного результата (–VP, negative predictive value)	100 %	93 %
LR+ likelihood ratio for positive test result	1,7	1,9
LR- likelihood ratio for negative test result	0	0,4

более высокий уровень общего билирубина (p=0,006) и низкий протромбиновый индекс (p=0,007) на 5-е послеоперационные сутки. Возникновение ПРОПН не было ассоциировано с индексом массы тела и возрастом обследованных (p=0,09).

По данным van den Broek и соавт., к факторам, достоверно влияющим на пострезекционную печеночную недостаточность, относят также продолжительность операции и увеличенный объем кровопотери [8]. Представленное исследование выявило отсутствие зависимости ПРОПН от интраоперационной кровопотери и длительности хирургического вмешательства у наблюдаемой когорты пациентов (p = 0.001).

Контрольная группа

Для сравнения эффективности результатов комплексного лечения у пациентов с метастатическим раком печени в исследование также была включена контрольная группа (n = 30).

В период с 2005 по 2009 г. больных контрольной группы наблюдали и проводили им лечение по поводу метастатического поражения печени. Все пациентам проводили стандартные клиническое и лабораторное обследования, но не проводили предоперационную оценку функционального резерва печени, при этом показатели общего билирубина, альбумина и протромбинового времени не выявили снижения функции печени.

Пациентам, в отношении котрых применяли традиционные методики оперативных вмешательств, выполнены обширные резекции печени (21 (66 %) — гемигепатэктомия, 8 (31 %) — анатомическая бисегментэктомия, 1 (3 %) — множественная атипичная резекция печени).

У контрольной группы пациентов применялся традиционный воротный доступ. После выполнения со-

судистой изоляции резецируемой части печени (в подавляющем большинстве случаев — доли печени) проводили диссекцию паренхимы в пределах ишемизированной зоны (5—10 мм от линии демаркации). В случае невозможности достижения адекватного гемостаза непосредственно в момент диссекции паренхимы использовали маневр Прингла. Пострезекционая печеночная недостаточность развилась у 7 (23,3 %) из 30 пациентов контрольной выборки.

Обсуждение

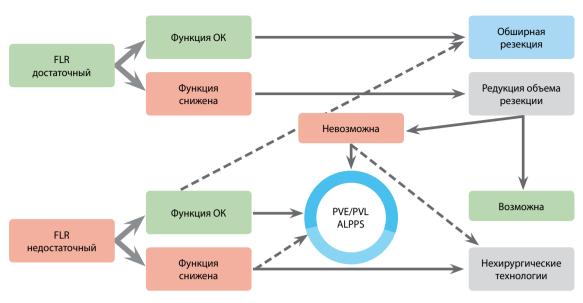
В исследуемой группе достигнуто снижение частоты развития ПРОПН в 2,2 раза по сравнению с контрольной (10,6 и 23,3 % соответственно). Оценка влияния техники выполнения ОРП на объем интраоперационной кровопотери продемонстрировала статистически значимое снижение среднего объема кровопотери в группе больных, оперированных по модифицированной методике (табл. 2). Помимо этого, в данной группе пациентов удалось исключить использование маневра Прингла по сравнению с контрольной группой (30,0 %).

Таблица 2. Сравнение пост- и интраоперационных параметров у пациентов в исследуемой и контрольной группах

Показатель	Исследуемая группа (n = 47)	Контрольная группа (n = 30)	p
Пострезекционные лабораторные показатели			
Общий билирубин	$21,3 \pm 20,3$	$50,3 \pm 28,3$	0,022
Протромбиновый индекс	$59,6 \pm 17,6$	$40,1 \pm 21,2$	0,67
Международное нормализованное отношение	$1,3 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,2$	0,3
Интраоперационные показатели			
Кровопотеря, мл	$814,5 \pm 824,7$	$5109,0 \pm 5411,4$	< 0,001
Длительность операции, мин	$284,9 \pm 94$	$403,0 \pm 108,4$	< 0,001
Маневр Прингла, да/нет	0/53	9/30	-
ПРОПН (критерий 50/50)	5 (10,6 %)	7 (23,3 %)	< 0,001
	5 (10,6 %)	7 (23,3 %)	< 0,001

По результатам проведенного исследования был выработан алгоритм хирургического лечения пациентов с метастатическим раком печени (см. рисунок), неотъемлемыми этапами которого являются комплексная дооперационная оценка как анатомической, так и функциональной состоятельности остающейся паренхимы печени с дальнейшей выработкой стратегии хирургического лечения.

Согласно полученным результатам и накопленному опыту решение в пользу анатомических бисегментэктомий с возможностью онкологически оправданной



Стратегия хирургического лечения пациентов с метастатическим раком печени

редукции объема резекции печени у пациентов со сниженным функциональным резервом и выполнение двухэтапных резекций печени с лигированием/эмболизацией правой ветви воротной вены (PVL/PVE) и ALPPS ("in situ split") у пациентов с недостаточным объемом остающейся паренхимы печени при нормальной и нарушенной функциях печени позволяют предупредить и исключить развитие послеоперационной печеночной недостаточности.

Выводы

По результатам исследования установлена высокая прямая корреляция между результатами ¹³С-метацетинового дыхательного теста и гепатосцинтиграфии у больных с метастатическими злокачественными опухолями печени. Анализ информативности дыха-

тельного теста и динамической сцинтиграфии печени у больных с метастазами колоректального рака в печень показал высокое качество данных диагностических методов.

Уровень прогностической ценности и диагностической точности повышается при комплексном применении ¹³С-метацетинового дыхательного теста и динамической сцинтиграфии печени.

Внедрение комплексной предоперационной оценки функции печени в алгоритм хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением печени с последующей выработкой персонализированной стратегии в выборе объема и методов оперативного вмешательства позволили предупредить возникновение пострезекционной печеночной недостаточности у больных с метастатическим раком печени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1. Lin T.Y., Lee C.S., Chen C.C. et al. Regeneration of human liver after hepatic lobectomy studied by repeated liver scanning and repeated needle biopsy. Ann Surg 1979;190(1):48–53.
- 2. Vauthey J.N., Ellis L.M., Ellis V. et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg 2004;239(6):818–25.
 3. Pawlik T.M., Schulick R.D., Choti M.A. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. Oncologist 2008;13(1):51–64.
 4. de Haas R.J., Wicherts D.A., Flores E. et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg 2008;248(4):626–37.
- 5. Donohue J.H., Que F.G., Farnell M.B. et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? Ann Surg 2007;246(2):183-91. 6. Shoup M., Gonen M., D'Angelica M. et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. J Gastrointest Surg 2003;7:325-30. 7. Сидоров Д.В., Рубцова Н.А., Леонтьев А.В. и др. Методы оценки функционального статуса печени при планировании анатомических резекций по поводу первичных и метастатических опухолей: современное состояние проблемы, собственный опыт и перспективы.

Исследования и практика в медицине

2015;2(1):13-20. [Sidorov D.V., Rubtsova N.A., Leontiev A.V. et al. Methods of evaluation of the functional status of the liver when planning anatomic resections in case of initial and metastatic tumors: modern status of the problem, own experience and prospects. Issledovaniya i praktika v meditsine = Studies and Practice in Medicine 2015;2(1):13-20. (In Russ.)]. 8. van den Broek M.A., Olde Damink S.W., Dejong C.H. et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver. Liver International 2008;28(6):767-80.