Новый подход к двухэтапным операциям на печени (In Situ Splitting)

О.Г. СКИПЕНКО, А.Л. БЕДЖАНЯН, Н.Н. БАГМЕТ, Г.А. ШАТВЕРЯН, Л.О. ПОЛИЩУК, Н.К. ЧАРДАРОВ

Novel approach to two-stage hepatic surgery (In Situ Splitting)

O.G. SKIPENKO, A.L. BEDZHANYAN, N.N. BAGMET, G.A. SHATVERYAN, L.O. POLISHCHUK, N.K. CHARDAROV

Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского (дир. — проф. С.Л. Дземешкевич) РАМН, Москва

Двухэтапные вмешательства с предварительной окклюзией правой ветви воротной вены (перевязка или эмболизация) прочно укрепились в клинической практике и позволяют выполнять резекции печени 60—82% больных, которые изначально считались неоперабельными. Перевязка правой ветви воротной вены в сочетании с разделением печени *in situ* является новаторским и многообещающим подходом. Перевязка правой ветви воротной вены с разделением печени *in situ* выполнена мужчине, 40 лет, с двумя метахронными метастазами рака прямой кишки в правой доле и малым объемом левой доли печени (22%). МРТ, выполненная на 7-е сутки после первого этапа, продемонстрировала рост левой доли печени на 77%, а объем левой доли по отношению к общему объему печени увеличился с 22 до 33,5%. На 8-е сутки после первого этапа произведено удаление правой доли печени. В послеоперационном периоде не отмечено явлений печеночной недостаточности. Новый подход к двухэтапным операциям (ISS) позволяет сократить число пациентов, у которых хирургическое лечение невозможно из-за малого объема планируемого остатка печени и высокого риска послеоперационной печеночной недостаточности.

Ключевые слова: опухоли печени, хирургическое лечение, двухэтапные операции.

Two-stage liver surgery with preliminary right portal vein occlusion procedure (ligation or embolisation) became standard in clinical practice and allows liver resections in 60—82% of initially inoperable patients. Right portal vein ligation with concomitant liver partition in situ (in situ splitting, ISS) is innovatory and promising approach. Right portal vein ligation and in situ splitting was performed in 40 years old male with two metachronous rectal metastases in right liver lobe and insufficient volume of future liver remnant (22%). MRI on 7th postoperative day showed left liver lobe hypertrophy rate of 77% and left liver lobe volume increase from 22 to 33.5%. Right hemihepatectomy was performed on day 8 after the first stage. There were no signs of postoperative liver failure. Conclusion. New two-stage surgery approach (ISS) can decrease number of patients who were inoperable because of insufficient volume of future liver remnant and high risk of postoperative liver failure.

Key words: surgical treatment, two-stage liver surgery, liver tumor.

Введение

Хирургическое удаление остается приоритетным способом лечения первичных и вторичных опухолей печени, несмотря на успехи химиотерапии, появление нового класса таргетных препаратов и развитие методов локальной деструкции. К сожалению, на момент выявления заболевания хирургия способна помочь лишь небольшой доле больных. Одной из причин нерезектабельности является малый объем остающейся после резекции паренхимы, что приводит к развитию печеночной недостаточности. Установлено, что объем пострезекционного остатка должен быть не менее 25% общего при отсутствии сопутствующих диффузных поражений, т.е. нормальной функции печени. Предоперационная химиотерапия ухудшает «качество» паренхимы, приводит к развитию стеатогепатита. Это требует увеличения объема оставляемой паренхимы до 30—40% [1, 13]. Для решения проблемы малого объема разработаны методы, основанные на способности печени к регенерации: двухэтапная резекция, окклюзия правой ветви воротной вены (путем перевязки или чрескожной эмболизации). Окклюзирующие вмешательства приводят к увеличению объема левой доли печени на 10—62% в течение 2—8 нед [7, 10, 19, 22, 23].

В 2011 г. группа исследователей из Германии опубликовала сообщение об успешном применении нового метода индукции гипертрофии планируемого остатка печени у 3 больных: перевязка правой ветви воротной вены с одновременным пересечением паренхимы на границе II—III и IV сегментов с сохранением артериального притока и венозного оттока правой доли — in situ splitting (ISS). Авторы наблюдали увеличение латерального сектора (II—III сегменты) на 62, 75 и 80% исходного объема в течение 6—7 сут. Это позволило выполнить второй этап (удаление правой доли печени) всего через неделю после первого этапа [8]. В марте 2012 г. было опубликовано многоцентровое исследование, включавшее 25 пациентов, которым выполнили подобное двухэтапное лечение [26]. Были получены обнадеживающие результаты: увеличение объема левого латерального сектора на 74% (21—192%) в течение короткого времени: 9 сут (5—28 сут). В работе высказано предположение, что столь быстрый и

© Коллектив авторов, 2013

e-mail: nchardarov@gmail.com

значительный рост обусловлен пересечением паренхимы и предотвращением образования сосудистых коллатералей между левым латеральным сектором и правой долей печени. Достижение таких выдающихся результатов воодушевило нас на выполнение аналогичного вмешательства.

Материалы и методы

Приводим клиническое наблюдение.

Больному 40 лет была выполнена низкая передняя резекция прямой кишки по поводу низкодифференцированной аденокарциномы T3N0M0. В послеоперационном периоде проведено 8 курсов химиотерапии капецитабином. Через 15 мес после удаления первичной опухоли при магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлено 2 очага диаметром 8 и 35 мм в VII и VIII сегментах печени соответственно **(рис. 1, а и далее на цв. вклейке)**, в связи с чем больной был госпитализирован в наше отделение. При обследовании признаков местного рецидива заболевания или наличия внепеченочных метастазов не выявлено. Уровень онкомаркеров РЭА и СА 19-9, а также показатели общего и биохимического анализов крови находились в пределах нормы. Неблагоприятное расположение метастаза в VIII сегменте вблизи от стенки правой печеночной вены исключало возможность выполнения радиочастотной аблации этого очага **(см. рис. 1, б)**.

Правосторонняя гемигепатэктомия рассматривалась как единственный способ хирургического лечения, однако измерение объемов печени выявило недостаточный объем левой доли: общий объем печени 1430 см^3, объем левой доли 320 см^3 (22% общего). В связи с этим было принято решение о двухэтапном вмешательстве. Интраоперационное УЗИ во время первого этапа подтвердило наличие метастаза диаметром 4 см в VIII сегменте печени. Других очагов в печени не выявлено. После холецистэктомии выделены элементы печеночно-двенадцатиперстной связки. Правая ветвь воротной вены перевязана. После пересечения связок правой доли печени клипированы дополнительные вены между VII сегментом печени и нижней полой веной. Дополнительная правая нижняя печеночная вена пересечена линейным сшивающим аппаратом. Правая печеночная вена выделена и взята на держалку. По границе между правой и левой долями печени выполнено пересечение паренхимы методом раздавливания зажимом. Правая печеночная «ножка» выделена внутрипеченочно и взята на держалку. Кровопотеря составила 300 мл, продолжительность операции 240 мин. Держалки в виде коротких отрезков нитей на правой печеночной «ножке» и правой печеночной вене оставлены в брюшной полости для облегчения выявления данных структур во время второго этапа. Окончательный вид операционного поля представлен на **рис. 2**.

На следующий день после операции больной был переведен из отделения интенсивной терапии в палату. Послеоперационный период протекал без осложнений. С первых суток отмечена гиперферментемия (АСТ 425 Е/л, АЛТ 809 Е/л) с последующим снижением к 5-м суткам (АСТ 70 Е/л, АЛТ 205 Е/л). На 7-е сутки после первой операции выполнена МРТ брюшной полости, при которой установлено увеличение объема левой доли печени с 320 до 566 см^3, т.е. на 77%. Объем левой доли по отношению к общему объему печени составил 33,5% **(рис. 3)**.

На 8-е сутки после первого этапа произведено второе вмешательство. После релапаротомии и разделения рыхлых спаек между двумя долями печени обнаружено скопление желчи объемом около 100 мл, которое было эвакуировано. По оставленным во время первого этапа держалкам выделены правая печеночная «ножка» и правая печеночная вена **(рис. 4)**.

Указанные структуры пересечены и ушиты. Правая доля печени извлечена из брюшной полости. Операция завершена дренированием правого поддиафрагмального пространства. Интраоперационная кровопотеря составила 200 мл, продолжительность операции — 120 мин. Окончательный вид операционного поля и фотография удаленного макропрепарата представлены на **рис. 5**.

Послеоперационный период осложнился формированием наружного желчного свища, который функционировал 32 дня и закрылся без каких-либо дополнительных вмешательств. Пациент выписан на 22-е сутки после второй операции с дренажем.

Обсуждение

Радикальное хирургическое удаление опухолей (первичных или метастазов) печени является единственным методом лечения, позволяющим надеяться на хорошие отдаленные результаты. Размер опухоли или билобарное поражение органа может стать препятствием для такого подхода вследствие малого объема остающейся паренхимы. Печень является органом с поразительной способностью к регенерации за счет гиперплазии и гипертрофии гепатоцитов. Тем не менее в раннем послеоперационном периоде при малом объеме паренхимы может развиться печеночная недостаточность, которая является потенциально летальным осложнением. Для снижения риска печеночной недостаточности необходимо оставлять не менее 25% ткани печени. В тех ситуациях, когда операции предшествовала химиотерапия или имеются заболевания, функционально компрометирующие орган (цирроз, сахарный диабет, стеатоз, холестаз и др.), необходимый минимальный объем увеличивается до 30—40% [1, 13]. Для преодоления этой проблемы разработано несколько решений. В 80-х годах прошлого века M. Makuuchi и соавт. [22] предложили выполнять

Исследования, изучавшие эффективность ISS

Авторы	Число наблюдений	Увеличение объема левой доли, %	Период до второго этапа, сут	Число больных, которым выполнен второй этап	Летальность, *n* (%)	Осложнения, *n* (%)	Продолжительность наблюдения, сут
A. Schnitzbauer и соавт. [26]	25	74 (21—192)	9 (5—28)	25	3 (12)	16 (64)	180 (50—776)
S. Sala и соавт. [25]	10	82 (31—140)	7	10	Нет	4 (40)	187 (77—343)
J. Baumgart и соавт. [8]	3	62, 75, 80	6—7	3	» »	Н.д.	Н.д.
C. Conrad и соавт. [11]	1	45	9	1	» »	Нет	» »
M. Machado и соавт. [20]	1	88	7	1	» »	» »	» »
F. Alvarez и соавт. [6]	1	40	6	1	» »	» »	» »
Данное исследование	1	77	7	1	» »	Желчный свищ	60

Примечание. Н.д. — нет данных.

портальную венозную эмболизацию, которая позволяет добиться увеличения контралатеральной доли печени. В 2000 г. R. Adam и соавт. [4] ввели в клиническую практику последовательные двухэтапные резекции печени, что дало возможность регенерировать органу в промежутке между двумя вмешательствами. Позже внедрена методика двухэтапных операций: удаление очагов из левой доли печени с окклюзией (эмболизация или перевязка) правой ветви воротной вены на первом этапе и удаление правой доли печени на втором этапе [14].

По данным разных авторов, методы портальной окклюзии (эмболизация или лигирование) приводят к увеличению планируемого остатка печени на 35—62% в течение 3—6 нед [7, 9, 10]. Во избежание методологических ошибок следует отметить, что имеется в виду увеличение на 35—62% от исходного объема планируемого остатка. Некоторые авторы учитывают разницу отношения объема планируемого остатка к общему объему органа до и после окклюзирующего вмешательства. В таком случае описывают увеличение на 8—27% [3]. Аргументов в пользу большей эффективности того или иного метода на сегодняшний день не существует [17]. Эффективность окклюзирующих вмешательств (доля больных, у которых достигнута необходимая гипертрофия планируемого остатка и выполнен второй этап лечения) составляет 60—82%. Это хороший результат, учитывая, что изначально опухоли у всех больных этой группы считались нерезектабельными. Второй этап хирургического лечения не проводят у 18—40% больных. Прогрессия заболевания (до 80% наблюдений) и недостаточная гипертрофия планируемого остатка являются основными причинами отказа от второго вмешательства [17]. Многими исследователями установлено, что окклюзия правой ветви воротной вены сопровождается увеличением размеров опухолей печени в промежуток времени между двумя этапами лечения [2, 18, 24]. Выделяют две возможные причины такого неблагоприятного эффекта. Одна из них — компенсаторное увеличение притока артериальной крови после редукции портального кровотока [12]. Это создает благоприятные условия для роста опухолей, которые имеют преимущественно артериальное кровоснабжение. Второй причиной являются многочисленные цитокины и факторы роста, которые продуцируются после окклюзии ветви воротной вены и стимулируют не только процессы регенерации, но и опухолевые клетки [15, 16].

В 2012 г. A. Schnitzbauer и соавт. [26] представили результаты многоцентрового исследования новой двухэтапной методики наращивания планируемого остатка печени (перевязка правой ветви воротной вены с разделением паренхимы печени). Ретроспективному анализу подвергли результаты лечения 25 больных, которых изначально относили к условно резектабельной группе по причине распространенности опухолевого процесса (множественное поражение, за исключением II—III сегментов) и недостаточного объема левой латеральной секции. В исследование включили разнородную группу больных со следующими заболеваниями: гепатоцеллюлярный рак (*n*=3), внутрипеченочная холангиокарцинома (*n*=2), внепеченочная холангиокарцинома (*n*=2), злокачественная эпителиоидная гемангиоэндотелиома (*n*=1), рак желчного пузыря (*n*=1), метастатические опухоли: колоректальный рак (*n*=14), рак яичника (*n*=1), рак желудка (*n*=1). Во время первого этапа производили перевязку правой ветви воротной вены с одновременным пересечением паренхимы на границе левой латеральной секции (II—III сегменты) и IV сегмента, так называемый in situ splitting. Для профилактики образования спаек мобилизованную правую долю печени помещали в стерильный пластиковый пакет. Объемы печени оценивали перед первым этапом и через 9 дней (от 5 до 28 дней) после него путем КТ-волюметрии. Медиана прироста левой латеральной секции составила 74% (от 21 до 192%). Всем больным на следующий день после КТ выполнили второй этап — удаление правой доли печени.

В течение последнего года опубликовано несколько работ, оценивающих эффективность новой методики **(см. таблицу)**. Только две из них анализируют более или менее многочисленные группы наблюдений (*n*=25 и 10). Остальные имеют характер клинических наблюдений.

Исходя из сводных данных в таблице, к очевидным преимуществам нового метода двухэтапного лечения можно отнести значительную степень прироста планируемого остатка (от 21 до 192%), что, безусловно, превышает результат окклюзирующих вмешательств. Предполагается, что основной причиной такого эффекта является пересечение паренхимы печени, т.е. разобщение сосудистых бассейнов правой и левой половин органа. Вероятно, это препятствует образованию внутриорганных сосудистых коллатералей, появление которых продемонстрировано в эксперименте [27]. Тем не менее существуют данные, согласно которым сходных результатов можно добиться при выполнении эмболизации правой ветви воротной вены совместно с ветвями, питающими IV сегмент печени (69±30,7) [21].

Второй момент, на который следует обратить внимание, это короткий промежуток времени (от 6 до 28 дней), в течение которого происходит бурный рост планируемого остатка, вместо 3—6 нед при лигировании/перевязке правой ветви воротной вены. Выше было указано, что основной причиной отказа от второго этапа лечения после окклюзирующих вмешательств является прогрессия заболевания в промежутке между двумя этапами. Вероятно, сокращение времени ожидания до 1 нед минимизирует вероятность прогрессии заболевания и обеспечивает завершение лечения всем больным, т.е. эффективность метода достигает 100%.

Указав на преимущества нового метода лечения, необходимо отметить и его недостатки. Показатели летальности и частоты осложнений после двухэтапных операций с предварительной окклюзией правой ветви воротной вены составляют соответственно 0—4 и 5—50% [17]. Первый опыт операций ISS в наибольшей серии сопровождался пока еще высокими летальностью (12%) и частотой осложнений (64%) [26], хотя в других публикациях летальных исходов не отмечено. Существует мнение, согласно которому короткий промежуток времени между двумя этапами и является основной причиной послеоперационных неудач [5]. Есть предположение, что с увеличением количества таких вмешательств результаты улучшатся.

Нельзя также не указать на то, что на сегодняшний день не представлены отдаленные онкологические результаты новой методики. Пока не известно, как столь быстрая и значительная регенерация печени влияет на течение заболевания, прежде всего на общую и безрецидивную выживаемость.

Подводя итоги, можно отметить следующее. Новая методика двухэтапного лечения представляет интерес, так как позволяет добиться выраженного и быстрого увеличения планируемого остатка печени и, следовательно, помочь больным, которые считались неоперабельными. Необходимы новые данные, которые позволят сравнить эффективность перевязки правой ветви воротной вены и разделения паренхимы печени in situ с другими известными и хорошо изученными методами. Очевидна необходимость тщательного отбора больных для этой технологии и проведение дальнейших исследований в специализированных отделениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Полищук Л.О., Багмет Н.Н., Поляков Р.С., Скипенко О.Г.* Технологии увеличения объема левой доли печени в хирургической гепатологии. Хирургия 2011; 3: 59—66.
2. *Полищук Л.О., Скипенко О.Г., Абдуллаев А.Г., Поляков Р.С., Секачева М.И., Шатверян Г.А., Бирюков А.Ю., Скипенко Т.О.* Прогрессирование метастатического колоректального рака после окклюзии правой ветви воротной вены. Хирургия 2011: 10: 4—11.
3. *Abulkhir A., Limongelli P., Healey A.J., Damrah O., Tait P., Jackson J., Habib N., Jiao L.R.* Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. Annals of surgery 2008; 247: 1: 49—57.
4. *Adam R., Laurent A., Azoulay D., Castaing D., Bismuth H.* Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. Annals of surgery 2000; 232: 6: 777—785.
5. *Aloia T.A., Vauthey J.N.* Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): what is gained and what is lost? Annals of surgery 2012; 256: 3: 9: 16—19.
6. *Alvarez F.A., Iniesta J., Lastiri J., Ulla M., Bonadeo Lassalle F., de Santibanes E.* New method of hepatic regeneration. Cir Esp 2011; 89: 10: 645—649.
7. *Aussilhou B., Lesurtel M., Sauvanet A., Farges O., Dokmak S., Goasguen N., Sibert A., Vilgrain V., Belghiti J.* Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract 2008; 12: 2: 297—303.
8. *Baumgart J., Lang S., Lang H.* A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy: a report of three cases. HPB (Oxford) 2011; 13: Suppl 2: 71—72.
9. *Broering D.C., Hillert C., Krupski G., Fischer L., Mueller L., Achilles E.G., Schulte am Esch J., Rogiers X.* Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract 2002; 6: 6: 905—913.
10. *Capussotti L., Muratore A., Baracchi F., Lelong B., Ferrero A., Regge D., Delpero J.R.* Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. Archives of surgery 2008; 143: 10: 978—982.
11. *Conrad C., Shivathirthan N., Camerlo A., Strauss C., Gayet B.* Laparoscopic portal vein ligation with in situ liver split for failed portal vein embolization. Annals of surgery 2012; 256: 3: 14—15.
12. *Denys A.L., Abehsera M., Leloutre B., Sauvanet A., Vilgrain V., O'Toole D., Belghiti J., Menu Y.* Intrahepatic hemodynamic changes following portal vein embolization: a prospective Doppler study. Eur Radiol 2000; 10: 11: 1703—1707.
13. *Ferrero A., Vigano L., Polastri R., Muratore A., Eminefendic H., Regge D., Capussotti L.* Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: where is the limit? Results of a prospective study. World J Surg 2007; 31: 8: 1643—1651.
14. *Jaeck D., Oussoultzoglou E., Rosso E., Greget M., Weber J.C., Bachellier P.* A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. Annals of surgery 2004; 240: 6: 1037—1049.
15. *Kokudo N., Tada K., Seki M., Ohta H., Azekura K., Ueno M., Ohta K., Yamaguchi T., Matsubara T., Takahashi T., Nakajima T., Muto T.,*

Ikari T., Yanagisawa A., Kato Y. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. Hepatology 2001; 34: 2: 267—272.

16. *Kollmar O., Corsten M., Scheuer C., Vollmar B., Schilling M.K., Menger M.D.* Tumour growth following portal branch ligation in an experimental model of liver metastases. Br J Surg 2010; 97: 6: 917—926.
17. *Lim C., Farges O.* Portal vein occlusion before major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases: rationale, indications, technical aspects, complications and outcome. J Visc Surg 2012; 149: 2: 86—96.
18. *Lindner P., Cahlin C., Friman S., Hafstrom L., Klingenstierna H., Lonn L., Olausson M., Rizell M.* Extended right-sided liver resection for colorectal liver metastases-impact of percutaneous portal venous embolisation. Eur J Surg Oncol 2006; 32: 3: 292—296.
19. *Liu H., Zhu S.* Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization. Am J Surg 2009; 197: 5: 686—690.
20. *Machado M.A., Makdissi F.F., Surjan R.C.* Totally laparoscopic ALPPS is feasible and may be worthwhile. Annals of surgery 2012; 256: 3: 13: 16—19.
21. *Madoff D.C., Abdalla E.K., Gupta S., Wu T.T., Morris J.S., Denys A., Wallace M.J., Morello F.A., Jr., Ahrar K., Murthy R., Lunagomez S., Hicks M.E., Vauthey J.N.* Transhepatic ipsilateral right portal vein embolization extended to segment IV: improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils. Journal of vascular and interventional radiology. JVIR 2005; 16: 2 Pt 1: 215—225.
22. *Makuuchi M., Thai B.L., Takayasu K., Takayama T., Kosuge T., Gunven P., Yamazaki S., Hasegawa H., Ozaki H.* Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. Surgery 1990; 107: 5: 521—527.
23. *Mueller L., Hillert C., Moller L., Krupski-Berdien G., Rogiers X., Broering D.C.* Major hepatectomy for colorectal metastases: is preoperative portal occlusion an oncological risk factor? Annals of surgical oncology 2008; 15: 7: 1908—1917.
24. *Pamecha V., Levene A., Grillo F., Woodward N., Dhillon A., Davidson B.R.* Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. Br J Cancer 2009; 100: 4: 617—622.
25. *Sala S., Ardiles V., Ulla M., Alvarez F., Pekolj J., de Santibanes E.* Our initial experience with ALPPS technique: encouraging results. Updates Surg 2012; 64: 3: 167—172.
26. *Schnitzbauer A.A., Lang S.A., Goessmann H., Nadalin S., Baumgart J., Farkas S.A., Fichtner-Feigl S., Lorf T., Goralcyk A., Horbelt R., Kroemer A., Loss M., Rummele P., Scherer M.N., Padberg W., Konigsrainer A., Lang H., Obed A., Schlitt H.J.* Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. Annals of surgery 2012; 255: 3: 405—414.
27. *Wilms C., Mueller L., Lenk C., Wittkugel O., Helmke K., Krupski-Berdien G., Rogiers X., Broering D.C.* Comparative study of portal vein embolization versus portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant using a mini-pig model. Annals of surgery 2008; 247: 5: 825—834.

Поступила 19.11.12