

**Портовонозная эмболизация в хирургии
злокачественных новообразований печени**

DOI: 10.16931/1995-5464.2016347-55

**Хирургические методы профилактики
печеночной недостаточности
после обширной резекции печени**

Мелехина О.В.¹, Ефанов М.Г.², Алиханов Р.Б.², Цвиркун В.В.³, Кулезнёва Ю.В.¹,
Старостина Н.С.¹, Ким П.П.², Казаков И.В.², Ванькович А.Н.²

¹ Отдел лучевых методов диагностики и лечения, ²отдел гепатопанкреатобилиарной хирургии,
ГБУЗ “Московский клинический научный центр” Департамента здравоохранения г. Москвы;
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация

³ ГБУЗ “Московский клинический научный центр” Департамента здравоохранения г. Москвы;
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация

Цель. Анализ первого опыта различных хирургических методов профилактики пострезекционной печеночной недостаточности после обширной резекции печени при прогнозируемом малом объеме будущего фрагмента печени.

Материал и методы. Для профилактики пострезекционной печеночной недостаточности у 31 пациента с прогнозируемым малым будущим фрагментом печени применяли различные варианты двухэтапных вмешательств. Портовонозную эмболизацию с последующей обширной резекцией печени выполнили в 23 наблюдениях, ALPPS – в 1, миниинвазивные методы ALPPS с частичной радиочастотной деструкцией паренхимы печени в плоскости будущей резекции без разделения паренхимы (RALPPS) с портовонозной эмболизацией – в 5, лигирование правой долевой воротной вены – в 2.

Результаты. При ALPPS прирост объема будущего фрагмента печени составил 71%, однако в связи с тяжелыми осложнениями и летальным исходом метод в дальнейшем не применяли. Сроки достижения гипертрофии будущего фрагмента печени после первого этапа RALPPS – 14 дней, после портовонозной эмболизации – 29 дней ($p < 0,05$). Средний прирост объема будущего фрагмента печени после RALPPS составил 66,3%, после портовонозной эмболизации – 27,2%. Прогрессирование заболевания после портовонозной эмболизации отмечено у 7 (30%) пациентов, после RALPPS – у 2 (29%; $p > 0,05$). Прогрессирование не повлияло на выполнение второго этапа RALPPS (100%) в отличие от портовонозной эмболизации (70%). Печеночная недостаточность после обширной резекции печени по ISGLS развилась у 7 (26%) пациентов: после предшествующей портовонозной эмболизации – у 5 (22%) (степень А и В), после ALPPS – у 1 (степень С), после RALPPS – у 1 (14%) (степень В) ($p > 0,05$). Осложнения II–V степени (Clavien–Dindo) после резекции с предварительной портовонозной эмболизацией развились у 8 (35%) пациентов, после второго этапа RALPPS – у 2 (22%; $p > 0,05$).

Заключение. Миниинвазивные варианты ALPPS обладают меньшей травматичностью, сопоставимой с портовонозной эмболизацией и последующей резекцией, обеспечивают более быстрый и выраженный прирост объема будущего фрагмента печени по сравнению с традиционными двухэтапными вмешательствами.

Ключевые слова: печень, резекция, печеночная недостаточность, ALPPS, двухэтапная резекция, осложнения, эмболизация.

**Surgical Methods for Liver Failure Prevention
after Advanced Hepatectomies**

Melekhina O.V.¹, Efanov M.G.², Alikhanov R.B.², Tsvirkun V.V.³,
Kuleznyova Yu.V.¹, Starostina N.S.¹, Kim P.P.², Kazakov I.V.², Van'kovich A.N.²

¹ Department of Radiological Diagnosis and Treatment, ²HPB Surgery Department, Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department; 86, Sh. Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation

³ Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department; 86, Sh. Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation

Aim. To compare different surgical methods for liver failure prevention after major hepatectomies with small future liver remnant.

Material and Methods. For prevention of post-resection liver failure, different variants of two-stage procedures were applied in 31 pts with small future liver remnant. The following methods were used: portal vein embolization with subsequent major hepatectomy (23), ALPPS (1), minimally invasive variants of ALPPS with partial radio-frequency

destruction of the liver parenchyma in the plane of the future resection without separation of the parenchyma (RALPPS) and portal vein embolization (5), right portal vein ligation (2).

Results. ALPPS led to hypertrophy rate of the future remnant liver of 71%, however, due to severe complications and fatal outcome method was not used further. Intervals to achieve hypertrophy of the future liver remnant after first stage of RALPPS and portal vein embolization were 14 and 29 days respectively ($p < 0.05$). The average increase of the future liver remnant after RALPPS and portal vein embolization consisted of 66.3% and 27.2% respectively. The progression of the disease after portal vein embolization was observed in 7 (30%) pts, after RALPPS – in 2 pts (29%; $p > 0.05$). Nevertheless, tumor progression did not influence the rate of complete resection (completeness of the second stage) in RALPPS (100%) in contrast to portal vein embolization (70%). Liver failure according to ISGLS criteria was revealed in 7 (26%) pts including 5 (22%) pts after portal vein embolization (grade A, B), 1 patient after ALPPS (grade C), 1 (14%) patient after RALPPS (grade B) without significant differences ($p > 0.05$).

Conclusion. Minimally invasive variants of ALPPS can lead to lower rate of morbidity comparable with two-stage hepatectomies with the same high rate and short term hypertrophy as for classical ALPPS.

Key words: ALPPS, major liver resection, liver failure, two stage liver resection.

● Введение

Лечение больных местнораспространенным первичным раком печени или метастазами в печень, как правило, требует выполнения обширных резекций, что зачастую связано с высоким риском пострезекционной печеночной недостаточности. Основной задачей операции остается достижение объема резекции R0 как одного из основных условий достижения длительной выживаемости. Существует несколько методов, позволяющих увеличить объем остающейся паренхимы печени. Это портовонозная эмболизация (ПВЭ), лигирование долевой воротной вены, в том числе при выполнении двухэтапных резекций, а также набирающее популярность сочетание окклюзии воротной вены с разделением ткани печени и последующей резекцией печени

(ALPPS). Последний вариант двухэтапных вмешательств позволяет достигать значительной гипертрофии (до 40–160%) остающейся паренхимы за короткий срок (5–10 дней) [1, 2]. По некоторым публикациям, частота завершенных резекций при ALPPS увеличивается и превышает таковую при классических двухэтапных резекциях печени – вынужденный отказ от второго этапа в силу прогрессирования заболевания достигает 15–25% [3]. Тем не менее операция ALPPS сопряжена с высокой частотой осложнений (до 65%) и летальностью (12–25%). В связи с этим проводится активный поиск методов уменьшения травматичности операции [1, 2].

Цель работы. Оценка первого опыта применения хирургических методов профилактики печеночной недостаточности после обширной резек-

Мелехина Ольга Вячеславовна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела лучевых методов диагностики и лечения Московского клинического научного центра (МКНЦ). **Ефанов Михаил Германович** – доктор мед. наук, руководитель отдела гепатопанкреатобилиарной хирургии МКНЦ. **Алиханов Руслан Богданович** – канд. мед. наук, заведующий отделением гепатопанкреатобилиарной хирургии МКНЦ. **Цвиркун Виктор Викторович** – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник МКНЦ. **Кулезнева Юлия Валерьевна** – доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела лучевых методов диагностики и лечения МКНЦ. **Старостина Наталья Сергеевна** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела лучевых методов диагностики и лечения МКНЦ. **Ким Павел Петрович** – научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии МКНЦ. **Казаков Иван Вячеславович** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии МКНЦ. **Ванькович Андрей Николаевич** – научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии МКНЦ.

Для корреспонденции: Ефанов Михаил Германович – 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация. Тел.: 8-916-105-88-30. E-mail: m.efanov@mknc.ru

Melekhina Olga Vyacheslavovna – Cand. of Med. Sci., Senior Researcher of the Department of Radiological Diagnosis and Treatment, Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department. **Efanov Mikhail Germanovich** – Doct. of Med. Sci., Head of the HPB Surgery Department, Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department. **Alikhanov Ruslan Bogdanovich** – Cand. of Med. Sci., Head of the HPB Surgery Division, Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department. **Tsvirkun Victor Victorovich** – Doct. of Med. Sci., Professor, Chief Researcher of Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department. **Kuleznyova Yuliya Valer'yevna** – Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Department of Radiological Diagnosis and Treatment, Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department. **Starostina Nataliya Sergeevna** – Cand. of Med. Sci., Senior Researcher of the Department of Radiological Diagnosis and Treatment, Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department. **Kim Pavel Petrovich** – Researcher of the HPB Surgery Division, Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department. **Kazakov Ivan Vyacheslavovich** – Cand. of Med. Sci., Senior Researcher of the HPB Surgery Division, Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department. **Vankovich Andrey Nikolaevich** – Researcher of the HPB Surgery Division, Moscow Clinical Research Center of Moscow Healthcare Department.

For correspondence: Efanov Mikhail Germanovich – 86, Sh. Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Phone: +7-916-105-88-30. E-mail: m.efanov@mknc.ru

ции при прогнозируемом малом объеме будущего фрагмента печени (БФП).

● Материал и методы

С 2014 г. применяли различные методы окклюзии воротной вены, в том числе в составе различных вариантов ALPPS. Число наблюдений — 31: 28 больным выполнена чрескожная эмболизация долевой воротной вены, в том числе 7 — в сочетании с частичной радиочастотной термоабляцией (РЧА) планируемой плоскости рассечения печени (RALPPS); в 1 наблюдении выполнена перевязка воротной вены во время первого этапа ALPPS; в 2 наблюдениях правая долевая ветвь воротной вены была лигирована в сочетании с РЧА планируемой плоскости рассечения паренхимы (RALPPS, открытый и лапароскопический варианты). Показаниями к применению различных вариантов хирургической профилактики печеночной недостаточности после обширной резекции считали необходимость достижения гипертрофии БФП при расчетном объеме культи менее 40% от общего объема функционирующей ткани печени при изначально сниженном функциональном резерве печени и менее 35% — при отсутствии данных о диффузном поражении печени. Относительный объем БФП в % рассчитывали по формуле: $[\text{объем БФП} / (\text{общий объем печени} - \text{объем опухоли})] \times 100$. Абсолютные показатели объема печени, ее фрагментов и опухоли получали на основании данных КТ-волюметрии. Прирост объема БФП в % рассчитывали по формуле: $[(\text{объем БФП после ОВВ} - \text{объем БФП до ОВВ}) / \text{объем БФП до ОВВ}] \times 100$, где ОВВ — вариант окклюзии воротной вены (ПВЭ или лигирование воротной вены) [4]. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Средний расчетный объем БФП перед чрескожной ПВЭ составил 32% (24–43%), ALPPS — 28%, RALPPS с перевязкой воротной вены — 29%, RALPPS с ПВЭ — 31% (27–43%).

Чрескожную ПВЭ выполняли ипсилатеральным доступом. Под контролем УЗИ иглой 18G

пунктировали правую сегментарную воротную вену, устанавливали интродьюсер 5Fr. Эмболизацию выполняли селективно через катетер Reut 5Fr смесью масляного рентгенконтрастного раствора и желатиновой губки, после введения которых в правую долевую ветвь воротной вены (или в секторальные ветви) устанавливали спирали для редукции кровотока.

ALPPS предложенным А.А. Schnitzbauer и соавт. (2012) способом выполнена 1 больному с внутripеченочной холангиокарциномой, распространявшейся на IV сегмент печени. Первым этапом выполнили перевязку правой долевой ветви воротной вены, полное пересечение паренхимы печени вдоль пупочной фиссуры до нижней полой вены. Этап дополнили резекцией вовлеченной в опухоль средней печеночной вены. В связи с неудовлетворительными результатами операцию ALPPS в классическом варианте в дальнейшем не применяли. Использовали миниинвазивные варианты вмешательства, основное отличие которых заключалось в замене полного разделения паренхимы печени частичной (менее 50%) радиочастотной деструкцией паренхимы по планируемой плоскости разделения паренхимы печени (RALPPS). Среднюю печеночную вену сохраняли (рис. 1, 2).

При RALPPS с ПВЭ первый этап выполняли в условиях рентгеноперационной под внутривенным наркозом. РЧА проводилась электродами Cool Tip с рабочим отрезком 3 см по 5 мин с постепенным подтягиванием электрода с трех точек, используя для ультразвукового контроля два основных анатомических ориентира: среднюю печеночную вену и ложе желчного пузыря.

При RALPPS с лигированием воротной вены лапароскопическим или открытым доступом выделяли правую долевую ветвь воротной вены, выполняли ее перевязку и клипирование с последующей частичной радиочастотной деструкцией паренхимы по плоскости будущего разделения ткани печени с веерообразным расположением электрода.

Таблица 1. Характеристика выполненных вмешательств

Вариант операции	Диагноз	Число наблюдений, абс.	Всего наблюдений, абс.
Чрескожная ПВЭ + обширная резекция печени	Воротная холангиокарцинома	13	23
	Метастазы колоректального рака	3	
	Рак желчного пузыря	4	
	Внутripеченочная холангиокарцинома	3	
ALPPS	Внутripеченочная холангиокарцинома	1	1
RALPPS, открытый и лапароскопический варианты	Метастазы колоректального рака	2	2
RALPPS с ПВЭ	Воротная холангиокарцинома	2	5
	Метастазы колоректального рака	2	
	Внутripеченочная холангиокарцинома	1	



Рис. 1. Компьютерная томограмма. Печень после первого этапа RALPPS. Отчетливо видна гипертрофия левой доли печени. 1 – правая доля печени после ПВЭ в состоянии атрофии; 2 – зона радиочастотной деструкции по плоскости планируемого рассечения печени.

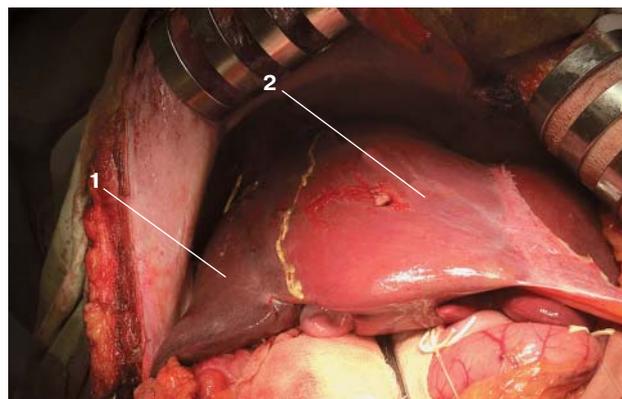


Рис. 2. Интраоперационное фото. Печень перед вторым этапом RALPPS. 1 – правая доля печени в состоянии атрофии; 2 – гипертрофия левой доли печени.

Оценку пострезекционной печеночной недостаточности проводили на основании критериев ISGLS [5]. Изменения опухоли после различных методов окклюзии воротной вены оценивали при КТ и МРТ согласно критериям RECIST [6]. Статистическую обработку проводили с помощью программного пакета Statistica 7. Применяли непараметрические методы (χ^2 , тест Манна–Уитни). Достоверными считали различия при вероятности $p < 0,05$.

● Результаты

Сравнивали результаты двухэтапных вмешательств с ПВЭ на первом этапе и миниинвазивных вариантов ALPPS (RALPPS) в связи с необходимостью оценить эффективность и безопасность миниинвазивных методов ALPPS. Результаты одной операции ALPPS в классическом варианте не учитывались. Зависимость скорости гипертрофии планируемого остатка печени от вида

опухоли и варианта окклюзии воротной вены представлена в табл. 2.

Выявлено достоверное ($p < 0,05$) сокращение сроков достижения гипертрофии будущего остатка печени после первого этапа RALPPS (14 дней) по сравнению с ПВЭ (29 дней).

Соотношение исходных размеров БФП, рассчитанных при КТ-волюметрии, до и после окклюзии воротной вены в зависимости от варианта вмешательства и нозологии приведено в табл. 3.

Отмечено достоверное увеличение прироста объема БФП после первого этапа RALPPS ($p < 0,05$). Средний прирост объема БФП составил 27,2% после ПВЭ и 66,3% после первого этапа RALPPS.

Прогрессирование заболевания после первого этапа операции в зависимости от вида двухэтапного хирургического лечения и нозологии представлено в табл. 4. При сравнении частоты завер-

Таблица 2. Зависимость скорости гипертрофии планируемого остатка печени от вида двухэтапного хирургического лечения и нозологической формы опухоли

Вариант операции	Диагноз	Число наблюдений, абс.	Средний интервал между этапами, дни	
			в зависимости от нозологии	в зависимости от объема операции
Чрескожная ПВЭ + обширная резекция печени	Воротная холангиокарцинома	13	22	29
	Метастазы КРР	3	27	
	Рак желчного пузыря	4	31	
	Внутрипеченочная холангиокарцинома	3	32	
ALPPS	Внутрипеченочная холангиокарцинома	1	10	10
RALPPS с перевязкой ВВ	Метастазы КРР	2	15	14
RALPPS с ПВЭ	Воротная холангиокарцинома	2	12	
	Метастазы КРР	2	20	
	Внутрипеченочная холангиокарцинома	1	7	

Примечание: здесь и далее ВВ – воротная вена, КРР – колоректальный рак.

Таблица 3. Зависимость степени гипертрофии будущего остатка печени от вида двухэтапного хирургического лечения и нозологической формы

Вариант операции	Диагноз	Число наблюдений, абс.	Средний объем БФП, %		Прирост объема, %	Средний прирост объема, %
			до окклюзии ВВ	после окклюзии ВВ		
Чрескожная ПВЭ + обширная резекция печени	Воротная холангиокарцинома	13	32,6	41,3	27,0	27,2
	Метастазы КРР	3	33,0	45,3	36,6	
	Рак желчного пузыря	4	31,2	38,0	23,0	
	Внутрипеченочная холангиокарцинома	3	32,6	39,6	22,3	
ALPPS	Внутрипеченочная холангиокарцинома	1	28,0	48,0	71,0	71,0
RALPPS с перевязкой ВВ	Метастазы КРР	2	29,5	53,0	79,6	66,3
RALPPS с ПВЭ	Воротная холангиокарцинома	2	30,0	54,0	80,0	
	Метастазы КРР	2	35,5	48,0	39,5	
	Внутрипеченочная холангиокарцинома	1	26,0	37,0	42,0	
Итого		31	32,3	42,0	44,5	54,8

Таблица 4. Частота прогрессирования заболевания в зависимости от вида двухэтапного хирургического лечения

Вариант операции	Диагноз	Число больных с прогрессированием заболевания, абс.	Число больных, прошедших второй этап лечения	
			в зависимости от нозологии, абс.	в зависимости от вида операции, %
Чрескожная ПВЭ + обширная резекция печени	Воротная холангиокарцинома	4	9	70
	Метастазы КРР	0	3	
	Рак желчного пузыря	2	2	
	Внутрипеченочная холангиокарцинома	1	2	
ALPPS	Внутрипеченочная холангиокарцинома	0	1	100
RALPPS с перевязкой ВВ	Метастазы КРР	0	2	100
RALPPS с ПВЭ	Воротная холангиокарцинома	1	2	
	Метастазы КРР	1	2	
	Внутрипеченочная холангиокарцинома	0	1	
Итого:		9	24	77

шенности двухэтапного лечения (выполнение второго этапа) после ПВЭ (70%) и первого этапа RALPPS (100%) получены отличия, которые не носили достоверного характера. Общая частота завершения двухэтапного лечения за счет относительно низкой частоты второго этапа после ПВЭ уменьшилась до 77%. Прогрессирование заболевания после ПВЭ отмечено у 7 (30%) пациентов, после RALPPS – у 2 (29%) ($p > 0,05$). Тем не менее прогрессирование заболевания после первого этапа RALPPS не отразилось на частоте выполнения второго этапа в отличие от ПВЭ.

После ПВЭ осложнения III степени по Clavien–Dindo развились у 4 (17%) пациентов. Других осложнений не отметили. Осложнений

II–V степени у пациентов, перенесших первый этап RALPPS, не отмечено. Частота осложнений по Clavien–Dindo после второго этапа лечения в зависимости от его вида и нозологии приведена в табл. 5.

После обширных резекций печени печеночная недостаточность, согласно критериям ISGLS, развилась у 7 (26%) пациентов. После ПВЭ печеночная недостаточность отмечена у 5 (22%) пациентов (класс А и В), после ALPPS – у 1 (класс С), после RALPPS – у 1 (14%) больного (класс В). Достоверных отличий нет ($p > 0,05$).

Осложнения II–V класса после обширных резекций с предварительной ПВЭ имели место у 8 (35%) пациентов. После второго этапа RALPPS

Таблица 5. Частота осложнений по Clavien–Dindo после обширной резекции печени (второй этап) в зависимости от вида двухэтапного лечения и нозологической формы

Вариант операции	Диагноз	Число больных с осложнениями, абс.				
		II степень	III степень	IV степень	V степень	Всего
Чрескожная ПВЭ + обширная резекция печени	Воротная холангиокарцинома	1	4	2		7
	Метастазы КРР	2				2
	Рак желчного пузыря	1				1
	Внутрипеченочная холангиокарцинома		2			2
ALPPS	Внутрипеченочная холангиокарцинома				1	1
RALPPS, открытый вариант	Метастазы КРР		1			1
RALPPS, чрескожный вариант	Воротная холангиокарцинома	1				1
	Метастазы КРР Внутрипеченочная холангиокарцинома				1	1
Итого		5	7	2	2	17

осложнения II–V классов развились у 2 (22%) пациентов, отличий не выявлено ($p > 0,05$).

Во всей серии двухэтапных операций было 2 летальных исхода. Пациентка 50 лет оперирована в объеме ALPPS с полным разделением паренхимы печени и пересечением средней печеночной вены на первом этапе по поводу внутрипеченочной холангиокарциномы, занимавшей IV–VIII сегменты печени. Исходный объем БФП составил 28%. Послеоперационный период осложнился развитием тяжелой печеночной недостаточности на фоне интоксикации и фебрильной лихорадки. Проводили экстракорпоральную детоксикацию (продленная веновенозная ультрагемодиализация). Объем БФП на 8-е сутки после операции составил 48% (прирост 71%). Второй этап выполнен на 10-е сутки на фоне стабильно тяжелого состояния пациентки. Целью второго этапа являлось также удаление источника интоксикации, представлявшего собой частично деваскуляризованную крупную опухоль, поскольку системная воспалительная реакция и печеночная недостаточность не были устранены интенсивной терапией. В послеоперационном периоде сохранялась тяжелая печеночная недостаточность (билирубин 346 мкмоль/л) с последующим развитием полиорганной недостаточности и летальным исходом на 11-е сутки после второго этапа ALPPS.

Второй летальный исход наступил у пациентки, перенесшей чрескожный вариант RALPPS. Получен существенный прирост объема БФП при отсутствии признаков печеночной недостаточности. Осложнений первого этапа не отмечено. Резекция печени выполнена на фоне выраженного спаечного процесса после многократных предшествующих лапаротомий, что потребовало

длительного адгезиолизиса. После второго этапа отсутствовали признаки печеночной недостаточности. Причиной летального исхода стал распространенный перитонит на фоне перфоративных стрессовых язв подвздошной кишки, по поводу которого выполняли санационные релапаротомии.

● Обсуждение

Несмотря на то что лигирование воротной вены как первый этап двухэтапных обширных резекций печени впервые было описано в 1965 г., рутинное применение ПВЭ для профилактики развития пострезекционной недостаточности началось с 80-х годов прошлого столетия после публикаций М. Макуuchi [7, 8]. До недавнего времени ПВЭ оставалась наиболее популярным и технически стандартизованным вмешательством, направленным на достижение гипертрофии будущего остатка печени. Рутинное применение ПВЭ показало ее эффективность в качестве самостоятельного этапа перед обширной резекцией или как составляющей двухэтапных резекций наравне с лигированием воротной вены при билобарном поражении печени. В метааналитическом обзоре К.Р. van Lienden и соавт. на примере 1791 ПВЭ было показано, что частота неэффективной ПВЭ составила 3,9%. Отсутствие гипертрофии печени отмечено у 2,8% пациентов. Технически ПВЭ была невозможна только в 0,7% наблюдений. Прогрессирование опухоли, приведшее к отказу от резекции печени, наступило у 6,1% больных. Частота тяжелых осложнений составила 2,5%, летальность – 0,1% [9].

В 2012 г. колоссальный интерес вызвала публикация А.А. Schnitzbauer и соавт., в которой впервые были представлены неоднозначные

результаты операции лигирования воротной вены с разделением печени на первом этапе перед обширной резекцией (ALPPS). Несмотря на крайне высокую летальность (25%), операция получила распространение в силу возможности достижения выраженной гипертрофии будущего остатка печени (в среднем 71%, 21–192%) в короткие сроки (9 дней) [1]. В результате быстрого накопления опыта во многих странах в 2013 г. был создан международный регистр ALPPS (Швейцария). Один из первых метаанализов, основанных в том числе на данных участников регистра (2014), включал 541 пациента и подтвердил высокую степень гипертрофии будущего остатка печени (84%). Отмечена высокая степень завершенности лечения (выполнение второго этапа резекции), достигшая 97%, уменьшение 90-дневной летальности до 11% и частоты тяжелых осложнений (IIIa степени и более) до 44% [2].

В нашей серии RALPPS получена достоверно большая степень гипертрофии БФП (66,3%) по сравнению с ПВЭ, выполненной при двухэтапных резекциях (27,2%). Завершенность RALPPS составила 100%. Операция ALPPS, выполненная в классическом варианте, привела к летальному исходу вследствие развития тяжелой печеночной недостаточности, несмотря на большой прирост объема БФП. Это послужило поводом для отказа от классической техники ALPPS в пользу миниинвазивной технологии RALPPS.

До появления ALPPS основным вмешательством при билобарном поражении с исходно малым объемом будущего остатка печени была двухэтапная резекция, предложенная R. Adam и соавт. (2000), как новый метод разделенной во времени резекции печени, которая позволяла печени регенерировать между двумя этапами операции [10]. Двухэтапные резекции отличаются от ALPPS отсутствием деления паренхимы печени на первом этапе. В связи с этим многие авторы, анализируя результаты ALPPS, сравнивают их с результатами двухэтапных резекций. В одном из крупных метаанализов (2015), оценивавших эффективность и безопасность ALPPS ($n = 48$) и двухэтапных резекций печени ($n = 234$), авторы подтвердили высокую частоту завершенности ALPPS (100%), достоверно отличавшуюся от более низкой частоты выполнения второго этапа при двухэтапных резекциях (79,1%) [11]. Такие же данные приводят V.W. Lam и соавт. в метаанализе, включавшем результаты 459 двухэтапных резекций. Частота выполнения второго этапа составила 77% [3]. В нашей серии двухэтапных резекций завершенность операции составила 70%. Возможную причину уменьшения частоты второго этапа лечения некоторые авторы усматривают в прогрессировании опухоли, что может произойти между двумя этапами [2]. Среди оперированных нами пациентов прогрессирова-

ние опухоли отмечено у 30% пациентов после ПВЭ и у 29% – после RALPPS. Тем не менее прогрессирование опухоли стало причиной отказа от второго этапа операции только в группе двухэтапных резекций. Сторонники ALPPS подчеркивают, что меньшее время достижения гипертрофии, позволяющее приблизиться к 100% завершенности операции, позволяет достичь онкологических результатов, не отличающихся от результатов двухэтапных резекций, но с большей частотой завершенных резекций [2]. Однако, по справедливому замечанию критиков ALPPS, это утверждение на сегодняшний день является гипотезой, не подтвержденной фактами.

Некоторые исследователи не нашли преимуществ в степени гипертрофии будущей культы печени после первого этапа ALPPS по сравнению с двухэтапными резекциями печени. В метаанализе Z. Sun и соавт. (2015) гипертрофия культы печени после ALPPS и двухэтапных резекций печени составила 56,4 и 52,8% соответственно [11].

В нашей серии наблюдений RALPPS позволила получить достоверно больший прирост объема БФП по сравнению с двухэтапными резекциями.

Большинство публикаций подчеркивает высокую частоту осложнений после ALPPS, апеллируя к менее травматичным двухэтапным резекциям. В метаанализе Z. Sun и соавт. частота осложнений была достоверно больше при ALPPS – 56,3% по сравнению с двухэтапной резекцией – 36,1% [11]. В нашей серии наблюдений частота осложнений после двухэтапных резекций составила 35%.

Наиболее благоприятные ближайшие результаты ALPPS были продемонстрированы в метаанализе E. Schadde и соавт. Исследователи отметили уменьшение частоты тяжелых осложнений (IIIa и более) до 44%. Однако показатели 90-дневной летальности, составившие 11%, явно превышают показатели летальности после двухэтапных резекций. В метаанализе результатов 459 двухэтапных резекций, проведенном V.W. Lam и соавт., летальность составила 3%. Осложнения после двухэтапных резекций отмечены у 40% больных [2, 3].

Сравнение ALPPS, приводящей к быстрой и более выраженной гипертрофии БФП, и двухэтапных резекций, отличающихся меньшей травматичностью, не может быть полным без анализа онкологических результатов. Онкологические результаты ALPPS в силу относительной новизны технологии изучены недостаточно. Мнение сторонников ALPPS, утверждающих, что высокая частота завершенности операции ALPPS позволяет гипотетически предположить наличие онкологических преимуществ этой операции по сравнению с традиционными двухэтапными вмешательствами, не подтверждается первыми сведениями об отдаленных результатах ALPPS.

По данным международного регистра ALPPS, медиана выживаемости после этой операции у пациентов с метастазами КРР составляет 25 мес. В то же время выживаемость после двухэтапных резекций выглядит существенно лучше. В мета-анализе V.W. Lam и соавт. медиана выживаемости после второго этапа двухэтапных резекций (459 больных) составила 37 мес. У пациентов с незавершенным вторым этапом этот показатель составил 16 мес, трехлетняя безрецидивная выживаемость – 20% [3].

В метаанализ [12] включили 33 исследования. Двухэтапную операцию выполнили 1050 пациентам, одноэтапное лечение в сочетании с конверсионной химиотерапией по поводу изначально нерезектабельных колоректальных метастазов – 602. Трехлетняя безрецидивная выживаемость после двухэтапных резекций составила 27%, пятилетняя общая выживаемость – 34%. Еще больше контрастируют с ALPPS результаты отдельных крупных центров, широко применяющих двухэтапные резекции. По данным Центра гепатобилиарной хирургии Hôpital Paul Brousse (Франция), медиана общей выживаемости после двухэтапных резекций достигла 48 мес при пятилетней выживаемости 44,2% [13]. Публикации из MD Anderson Cancer Center демонстрируют возможность достижения медианы выживаемости в 50–57 мес после двухэтапных резекций при пятилетней выживаемости пациентов с метастазами КРР в печень 49–51% [14, 15].

Таким образом, можно предположить, что классическая технология ALPPS обладает большим числом недостатков, к которым, помимо высокой частоты тяжелых осложнений и летальности, вероятнее всего, в ближайшее время будет отнесена и сомнительная онкологическая целесообразность. Идея о необходимости поиска путей уменьшения частоты осложнений и летальности ALPPS прозвучала на 1-й Международной согласительной конференции по ALPPS (Гамбург, февраль 2015 г.), в том числе за счет уменьшения травматичности первого этапа. Поиск менее травматичной модификации ALPPS, способной в короткие сроки вызывать достаточную гипертрофию при меньшей частоте осложнений и летальности, происходил параллельно с накоплением опыта применения классической ALPPS. В 2015 г. T.M. Gall и соавт. предложили лапароскопически лигировать правую воротную вену и выполнять РЧА паренхимы печени вдоль плоскости предстоящей резекции без разделения паренхимы. При необходимости выполняли атипичную резекцию левой доли. Авторы сообщили о достижении увеличения БФП до 62% в течение 21 дня при частоте осложнений 20% и отсутствии летальности. Метод получил название RALPP [16]. В том же году U. Cillo и соавт. сообщили о 90% приросте объема БФП в течение 9 дней

при использовании той же технологии, но с заменой РЧА на микроволновую абляцию (LAPS) [17]. В обоих предыдущих вариантах предлагалось лигировать воротную вену. F. de Hong и соавт. (2016) опубликовали результаты полностью чрескожного первого этапа, включающего ПВЭ и микроволновую абляцию у пациентов с ГЦР. Прирост левой доли составил 41% за 10 дней [18]. Публикаций, предлагающих использовать чрескожную ПВЭ в сочетании с РЧА в проекции будущей плоскости разделения ткани печени, не обнаружили. В нашей серии наблюдений метод применен 3 пациентам. Средний прирост объема БФП составил 54%. Тяжелых осложнений, связанных со способом достижения гипертрофии, в том числе со стороны печени, не выявили. У 2 пациентов с билобарным поражением печени, которым на первом этапе было необходимо выполнить атипичную резекцию левой доли печени, выполнено лигирование воротной вены в сочетании с частичной РЧА будущего среза печени. У этих пациентов прирост объема БФП составил 79,6%. Осложнение III степени (печеночная недостаточность, степень V) развилось у 1 пациента с исходно малым объемом БФП (20%).

В этой публикации использовано общее название RALPPS (R – radiofrequency ablation) для сочетания частичной РЧА планируемой плоскости рассечения печени с ПВЭ или лигированием воротной вены, подчеркивая важность именно РЧА как основного метода, позволяющего уменьшить повреждение органа на первом этапе операции без ущерба гипертрофии БФП. Ввиду небольшого числа наблюдений RALPPS можем высказать лишь предварительные суждения о возможных перспективах метода. Необходимо дальнейшее накопление материала для изучения ближайших и отдаленных результатов минимально инвазивных вариантов ALPPS.

● Заключение

Очевидно, что уменьшение травматичности первого этапа ALPPS позволяет уменьшить частоту тяжелых осложнений и летальность без ущерба ключевым преимуществам метода – объему и скорости гипертрофии БФП. Результаты проведенного изучения RALPPS подтверждают эту гипотезу, демонстрируют перспективность выбранного направления поиска новых способов эффективной и безопасной профилактики печеночной недостаточности после обширной резекции печени.

● Список литературы / References

1. Schnitzbauer A.A., Lang S.A., Goessmann H., Nadalin S., Baumgart J., Farkas S.A., Fichtner-Feigl S., Lorf T., Goralcyk A., Hörbelt R., Kroemer A., Loss M., Rümmele P., Scherer M.N., Padberg W., Königsrainer 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. *Ann. Surg.* 2012; 255 (3): 405–414. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
2. Schadde E., Schnitzbauer A.A., Tschuor C., Raptis D.A., Bechstein W.O., Clavien P.A. Systematic review and meta-analysis of feasibility, safety, and efficacy of a novel procedure: associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22 (9): 3109–3120. doi: 10.1245/s10434-014-4213-5.
3. Lam V.W., Laurence J.M., Johnston E., Hollands M.J., Pleass H.C., Richardson A.J. A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2013; 15 (7): 483–491. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00607.x.
4. Shindoh J., Vauthey J.N., Zimmiti G., Curley S.A., Huang S.Y., Mahvash A., Gupta S., Wallace M.J., Aloia T.A. Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant volume, including a comparison with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy approach. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 217 (1): 126–133. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.004.
5. Rahbari N.N., Garden O.J., Padbury R., Brooke-Smith M., Crawford M., Adam R., Koch M., Makuuchi M., Dematteo R.P., Christophi C., Banting S., Usatoff V., Nagino M., Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J.N., Greig P., Rees M., Yokoyama Y., Fan S.T., Nimura Y., Figueras J., Capussotti L., Büchler M.W., Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011; 149 (5): 713–724. doi: 10.1016/j.surg.2010.10.001.
6. Nishino M., Jagannathan J.P., Ramaiya N.H., van den Abbeele A.D. Revised RECIST Guideline Version 1.1: What Oncologists Want to Know and What Radiologists Need to Know. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 195 (2): 281–289. doi: 10.2214/AJR.09.4110.
7. Honjo I., Kozaka S. Extensive resection of the liver in two stages. *Rev. Int. Hepatol.* 1965; 15: 309–319.
8. Makuuchi M., Takayasu K., Takuma T., Yamazaki S., Hasegawa H., Nishimura S., Shimamura Y. Preoperative transcatheter embolization of the portal venous branch for patients receiving extended lobectomy due to the bile duct carcinoma. *J. Jpn. Soc. Clin. Surg.* 1984; 45 (12): 14–20.
9. van Lienden K.P., van den Esschert J.W., de Graaf W., Bipat S., Lameris J.S., van Gulik T.M., van Delden O.M. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2013; 36 (1): 25–34. doi: 10.1007/s00270-012-0440-y.
10. Adam R., Laurent A., Azoulay D., Castaing D., Bismuth H. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann. Surg.* 2000; 232 (6): 777–785.
11. Sun Z., Tang W., Sakamoto Y., Hasegawa K., Kokudo N. A systematic review and meta-analysis of feasibility, safety and efficacy of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) versus two-stage hepatectomy (TSH). *BioScience Trends*. 2015; 9 (5): 284–288. doi: 10.5582/bst.2015.01139.
12. Ibrahim-zada I., Reid-Lombardo K., Murad M.H. Comparison of two-stage hepatectomy and single-stage hepatectomy after downstaging by chemotherapy for the treatment of initially unresectable colorectal liver metastases: A meta-analysis. *J. Am. Coll. Surg.* 2015; 28 (2): 55–62.
13. Imai K., Benitez C.C., Allard M.A., Vibert E., Cunha A.S., Cherqui D., Castaing D., Bismuth H., Baba H., Adam R. Failure to achieve a 2-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: how to prevent it? *Ann. Surg.* 2015; 262 (5): 772–778. doi: 10.1097/SLA.0000000000001449.
14. Passot G., Chun Y.S., Kopetz S.E., Zorzi D., Brudvik K.W., Kim B.J., Conrad C., Aloia T.A., Vauthey J.N. Predictors of safety and efficacy of 2-stage hepatectomy for bilateral colorectal liver metastases. *J. Am. Coll. Surg.* 2016; 18. pii: S1072-7515(16)00042-9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.057.
15. Brouquet A., Abdalla E.K., Kopetz S., Garrett C.R., Overman M.J., Eng C., Andreou A., Loyer E.M., Madoff D.C., Curley S.A., Vauthey J.N. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (8): 1083–1090. doi: 10.1200/JCO.2010.32.6132.
16. Gall T.M., Sodergren M.H., Frampton A.E., Fan R., Spalding D.R., Habib N.A., Pai M., Jackson J.E., Tait P., Jiao L.R. Radio-frequency-assisted liver partition with portal vein ligation (RALPP) for liver regeneration. *Ann. Surg.* 2015; 261 (2): e45–46. doi: 10.1097/SLA.0000000000000607.
17. Cillo U., Gringeri E., Feltracco P., Bassi D., D'Amico F.E., Polacco M., Boetto R. Totally laparoscopic microwave ablation and portal vein ligation for staged hepatectomy: a new minimally invasive two-stage hepatectomy. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22 (8): 2787–2788. doi: 10.1245/s10434-014-4353-7.
18. Hong de F., Zhang Y.B., Peng S.Y., Huang D.S. Percutaneous microwave ablation liver partition and portal vein embolization for rapid liver regeneration: a minimally invasive first step of ALPPS for hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.* 2016; 264 (1): 1–2. doi: 10.1097/SLA.0000000000001707.

Статья поступила в редакцию журнала 27.07.2016.

Received 27 July 2016.