

ISPITIVANJE EFEKTIVNOSTI SUPRAHILARNE VASKULARNE KONTROLE U ODNOSU NA HILARNI PRISTUP PRILIKOM IZVOĐENJA RESEKCIJA JETRE KOD PACIJENATA SA TUMORIMA JETRE

UVOD

Resekcije jetre predstavljaju jedinu terapijsku opciju koja pruža mogućnost za izlječenje kod selektovanih pacijenata sa benignim i malignim, primarnim i sekundarnim tumorima jetre (1). Operacija treba da bude izbalansirana između potrebe da se sačuva adekvatna količina funkcionalnog parenhima jetre i da se ispoštuje onkološki princip resekcije kod malignih tumora. Uvid u funkciju jetre i njen biološki integritet možemo dobiti praćenjem biohemijskih parametara koji odražavaju njenu sintetsku moć (koagulacioni profil, albumin), stanje hepatocita (alanin aminotransferaza ALT; aspartat aminotransferaza AST), žučnih vodova (alkalna fosfataza ALP, gama glutamil transferaza GGT, bilirubin) i predstavljaju tzv. biomarkere jetre. Krvarenje tokom resekcije jetre i primena transfuzije krvi, povećavaju postoperativni morbiditet i mortalitet ovih pacijenata (1,2). Ishemična priprema (IP) jetre se odnosi na koncept stvaranja endogenih samozaštitnih mehanizma, prema kome, pre transekcije jetre, nakon kratkog perioda ishemije od 10 ili 5minuta sledi period reperfuzije jetre od 10 ili 5minuta (oblik 10/10 ili 5/5) što stvara stanje protekcije protiv ishemijsko-reperfuzionog oštećenja jetre (3,4). Intermitentna vaskularna okluzija (IVO) je efikasna i bezbedna za redukciju krvavljenja u toku hepatektomije i podrazumeva periode prekida dotoka u jetru („inflow clamping”) od 15-20 minuta, koji su potom praćeni periodima slobodnog protoka („declamping”) od 5 minuta (oblik 15/5 ili 20/5) (5).

U suštini postoje dve osnovne tehnike pre-resekcione „inflow“ vaskularne kontrole: klasičan-ekstrahepatični (intrafascijalni) pristup, kao i alternativni-ekstrafascijalni pristup koji je popularisan od strane Takasaki-a, Galperin-a, Launois-a i Jamieson-a, označen kao „glisonski“ odnosno „ekstra-glisonski“ pristup (6-11).

Klasični intrafascijalni ekstrahepatični pristup ili hilarna disekcija (HD) ustanovljen je kao standardna procedura za velike resekcije jetre, sa ranim presecanjem pripadajućeg portalnog pedikla u hilusu, izvan parenhima jetre, pre transekcije parenhima. Ovaj pristup su prvi primenili Lortat-Jacob i Robert prilikom desne hepatektomije (6). Hilarna disekcija može biti veoma teška

i opasna zbog postojanja anatomskih varijacija, potom u slučajevima portne hipertenzije, te uznapredovale fibroze i ožiljavanja u predelu hilusa i hepatoduodenalnog ligament, zbog predhodnih operacija. Upravo zato ova tehnika može biti praćena ozbiljnim komplikacijma u smislu povrede kontralateralnih vaskularnih i/ili bilijarnih struktura koje su od vitalnog značaja za peostali deo jetre koji treba sačuvati nakon resekcije patološkog supstrata (7).

Suprahilarna vaskularna kontrola (SVK) odnosno suprahilarni intrahepatični ektrafascijali pristup zahteva transekciju odgovarajućeg dela jetre kako bi se pristupilo pediklu unutar samog parenhima jetre. Launois i Galperin su opisali postojanje fibroznog omotača koji obavlja portnu trijadu u celini i prati je unutar jetre (8,9). Kontrola i klemovanje odgovarajuće hepatične trijade u celini, obavijene Glisonovim omotačem (hepatični-Glisonov pedikl), omogućava jasnu demarkaciju anatomske granice uz dekoloraciju dela jetre koji treba ukloniti resekcijom (10). Upotreba „endo-GIA“ vaskularnih staplera omogućava sigurnu i brzu transekciju pedikla, i predstavlja nesumnjivo značajan doprinos u redukciji intraoperativnog gubitka krvi. Launois i Jamieson, 1992. godine prikazuju posteriorni intrahepatični pristup kroz dorzalnu fusuru jetre, koji praktično kombinuje određene prednosti intrafascijalnog (ekstrahepatičnog) i prednjeg intrahepatičnog pristupa (11). Inicijalno se postiže kontrola odgovarajućeg portalnog pedikla, a samim tim i rana ishemička demarkacija dela jetre i jasna delineacija resekcionog plana, što je od značaja za redukciju gubitka krvi prilikom izvođenja resekcija jetre. Machado 2003. godine modifikuje posteriorni intrahepatični pristup standardizujući originalnu operativnu tehniku zasnovanu na preciznom anatomskom pristupu i izolovanju glavnih i segmentnih Glisonovih ovojnica za levu i desnu jetru, koristeći minimalne incizije (3-4mm) na anatomske određene mestima na donjoj površini jetre (12). Ovo se može postići veoma brzo, sigurno, sa minimalnim gubitkom krvi, izbegava potencijalno rizičnu transekciju procesusa kaudatusa i retrohilarnog dela jetre, kao i digitalnu izolaciju intrahepatičnih struktura, što može biti uzrok krvarenja i povrede retrohepatičnih vena.

Uopšte uzevši, suprahilarna vaskularna kontrola predstavlja brz i bezbedan pristup, posebno u situacijama izražene portne hipertenzije ili prisustva brojnih priraslica i fibroze u predelu hepatoduodenalnog ligamenta i hilusa. Budući da je u ovom slučaju plan disekcije dovoljno udaljen od bifurkacije portne trijade ovaj pristup je bezbedna alternativa hilarnoj disekciji.

RADNA HIPOTEZA

1. Primena suprahilarne vaskularne kontrole Glisonovog pedikla rezultira kraćim vremenom resekcije jetre u poređenju sa hilarnom intrafascijalnom disekcijom.
2. Tehnika suprahilarne vaskularne kontrole sa ekstraparacijalnim pristupom na hepatični pedikl je anatomski bezbednija u odnosu na intrafascijalni hilarni pristup i praćena je manjim gubitkom krvi tokom resekcije jetre.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Utvrditi da li primena suprahilarne vaskularne kontrole Glisonovog pedikla rezultira kraćim vremenom resekcije jetre i manjim gubitkom krvi tokom resekcije jetre u poređenju sa hilarnom intrafascijalnom disekcijom
2. Utvrditi izvodljivost i bezbednost resekcija jetre kompariranjem tehnike hilarne disekcije sa tehnikom suprahilarne ekstraparacijalne vaskularne kontrole Glisonovog pedikla u uslovima intermitentne vaskularne okluzije (IVO), određivanjem postoperativnog morbiditeta i mortaliteta
3. Odrediti preoperativne i perioperativne prognostičke parametre povezane sa preživljavanjem
4. Utvrditi funkcionalni kapacitet rezidualne jetre upoređivanjem vrednosti biomarkera jetre (AST, ALT, Albumin, Bilirubin, protrombinsko vreme PT, International normalized ratio INR) u ranom postoperativnom periodu, između bolesnika tretiranih hilarnom disekcijom i onih kod kojih je primenjena suprahilarna ekstraparacijalna kontrola Glisonovog pedikla.

MATERIJAL I METODE

Tip studije: prospektivno retrospektivna kohortna studija.

Mesto i period istraživanja: Klinika za Urgentnu hirurgiju, Kliničkog Centra Srbije, u periodu od 01. 01. 2009. godine do 01. 01. 2013. godine.

Selekcija ispitanika:

Kod pacijenata sa primarnim i sekundarnim tumorima jetre biće rađena resekcija jetre. Pacijenti će biti podeljeni u dve grupe, na osnovu dve osnovne tehnike „inflow“ vaskularne kontrole:

1. **Studijska grupa** kod kojih se ispituje izvodljivost i bezbednost tehnike suprahilarne intrahepatične ektrafascijalne vaskularne kontrole posteriornim pristupom na Glissonov pedikl. Nakon transekcije jetre, zbrinjavanje Glissonovog pedikla u celini sa bilio-vaskularnim strukturama unutar vezivnog omotača („en masse“), izvodiće se pomoću šava ili upotrebom staplera. Studijskom grupom će biti obuhvaćeno 34 konsektivna pacijenta (SVK grupa, n=34).
2. **Kontrolna grupa** kod kojih je primenjena tehnika hilarne disekcije pedikla klasičnim intrafascijalnim ekstrahepatičnim pristupom. Procedura podrazumeva pažljivu disekciju fibroznog omotača koji obuhvata elemente portne trijade u hilusu, izvan parenhima jetre, nakon čega se svaka struktura posebno preseca i zbrinjava šavom . Kontrolnu grupu bi činilo 34 konsektivna pacijenta (HD grupa, n=34).

Pristup koji će se koristiti prilikom izvođenja resekcija jetre, sa intencijom da se minimalizuje intraoperativni gubitak krvi, biće standardizovan za sve resekcione procedure. Biće primenjen operativni pristup u vidu „J” laparotomije koji omogućava dobru ekspoziciju i leve i desne jetre, kao i okolnih struktura. Nakon laparotomije, sledi pažljiva eksploracija abdomena u celini, sa detaljnom palpacijom i intraoperativnom ultrasonografijom jetre (Intraoperative ultrasonography, IOUS). Sledi mobilizacija dela jetre koji treba ukloniti resekcijom i ekstrahepatična „outflow“ kontrola hepatičnih vena koje diseciramo i zauzdavamo vaskularnim tejpom. Resekcija jetre biće izvedena u anesteziološkim uslovima niskog centralnog venskog pritiska (CVP, od 0-5 mm Hg). Tokom transekcije parenhima primenjivaće se intermitentna vaskularna okluzija (IVO, oblik 15/5). IVO je hirurški metod vaskularnog „in flow" aresta i biće izveden tehnikom „tourniquet technique“, omotavanjem hepatoduodenalnog ligamenta sa 4mm širokom trakom. Metod podrazumeva periode obustave dotoka krvi u jetru u trajanju od 15 minuta, nakon čega će slediti period protoka krvi od 5 minuta. Linija resekcije na Glissonovoj kapsuli obeležavaće se dijatermijom. Transekcija jetre biće rađena kavitron ultrasoničnim

hirurškim aspiratorom (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator CUSA), u uslovima ishemije i bez krvarenja, za koje su, osim primenjenih mera vaskularne kontrole, neophodni i drugi uslovi (nizak CVP 0-5, saradnja anesteziologa). U zbrinjavanju bilio-vaskularnih struktura na resekcionalnoj površini, u zavisnosti od njihovog promera, koristićemo klipseve, ligature, šav ligature ili, pak, savremene tehnološke uređaje kao što su „Ligasure“ i „Harmonic scalpel“. Vaskularne staplere koristićemo isključivo za zbrinjavanje Glisonovog pedikla i hepatičnih vena. Nakon završenog zahvata ranjavu površinu prekrivaćemo toplom kompresom u trajanju od 10 do 15 minuta, nakon čega ćemo proveravati hemo i biliostazu i ukoliko je potrebno plasiraćemo hemostatske šavove. Konačno, na resekcionalnu površinu nanosićemo fibrinski lepak u vidu spreja, i operaciju ćemo završiti plasiranjem drenova.

Kriterijumi za uključivanje u studiju biće:

1. Resekcija $2 \geq$ susedna segmenta jetre
2. Benigni i maligni, primarni i sekundarni tumori jetre.
3. Očuvana funkcija jetre, bubrega i kardiovaskularnog sistema.
4. Odsustvo metastaza u udaljenim organima.
5. Pristanak pacijenta.

Kriterijumi za isključivanje biće:

1. Ciroza jetre stadijuma Childs C.

Procena oštećenja jetre i stepena ciroze vršće se preoperativno na osnovu :

- Childs-Pugh statusa koji u proračun uzima vrednosti: protrombinskog vremena, albumin, bilirubin, postojanje ascita i encefalopatije. Skor klasifikuje težinu ciroze na stadijume A, B i C (13).
- MELD skora „Model for End-Stage Liver Disease“ koji preračunava serumske vrednosti kreatinina, INR i bilirubin (14).

2. Terminalna faza maligne bolesti

3. Trudnoća
4. Odbijanje pacijenta da učestvuje u sudiji.

Instrumenti merenja razvrstani su prema u grupama pacijenata:

1. Upitnik koji će uključivati sledeće podatke

- a) demografski podaci (starost, pol).
- b) Komorbiditeti.
- c) perioperativni parametri (dužina operacije, trajanje transekcije, trajanje IVO, intraoperativni gubitak krvi, intraoperativna transfuzija krvi).
- d) karakteristike tumora (primarni, sekundarni; na osnovu laboratorijskih tumor markera, nalaza multislajsnog skenera MSCT i nuklearne magnetne rezonance NMR, patohistološkog izveštaja).

2. Laboratorijske analize (AST, ALT, Bilirubin, Albumin, PT, INR, hemoglobin, hematokrit, kreatinin). Merenja će se vršiti preoperativno; a potom prvog, trećeg, petog i sedmog postoperativnog dana.

3. Praćenje pacijenata i registrovanje sledećih događaja: dužina boravka u jedinici intenzivnog lečenja (JIL) i dužina hospitalizacije, pojava komplikacija prema Clavien-Dindo-ovoj Klasifikaciji hirurških komplikacija iz 2004 (15) i smrtni ishod. Praćenje pacijenata kliničkim, laboratorijskim i radiološkim metodama, podrazumevaće svakodnevni nadzor prvih sedam postoperativnih dana, praćenje morbiditeta i mortaliteta tokom 30 postoperativnih dana, kontrolni pregled nakon 3 meseca i nakon godinu dana.

Veličina uzorka

Dovoljan broj jedinica posmatranja za procenu značajnosti razlike u vremenu resekcije jetre kod suprahilarne vaskularne kontrole Glisonovog pedikla u odnosu na hilarnu intrafascijalnu disekciju, izračunat na osnovu pretpostavljene razlike >15 min, varijabiliteta $sd_1=17$ min i $sd_2=26$ min uz $\alpha=0.05$ i $1-\beta=0.80$ je 34 ispitanika po grupi (16).

Statistička analiza

U radu će se od metoda deskriptivne statistike koristiti: mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), mere varijabiliteta (interval varijacije, standardna devijacija i interkvartilni rang) i relativni brojevi. Od metoda analitičke statistike koristiće se: a) metode identifikacije empirijskih raspodela, b) metode za procenu značajnosti razlike i to: Student-ov t test, test sume rangova, test ekvivalentnih parova i ANOVA za ponovljena merenja za numeričke varijable u zavisnosti od normalnosti raspodele i Hi-kvadrat i Fišer-ov test za kategorijalne varijable. Od metoda za ispitivanje povezanosti biće korišćene univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza, uz izračunavanje relativnog rizika i 95% intervala poverenja. Za analizu preživljavanja biće korišćena Kaplan Meier-ova analiza preživljavanja i Cox-ov proporcioni hazardni model.

PROCENA KANDIDATA O POTENCIJALNOM NUČNOM DOPRINOSU

Suprahilarna vaskularna kontrola portne trijade omogućava brzu, jednostavnu i preciznu demarkaciju dela jetre koji treba ukloniti resekcijom, posebno u situacijama izražene portne hipertenzije ili prisustva brojnih priraslica i fibroze u predelu hepatoduodenalnog ligamenta i hilusa. Iako je tehnika suprahilarne intrahepatične vaskularne kontrole pedikla u kliničkoj praksi prisutna već duže od jedne decenije, ona zbog svojih prednosti u odnosu na hilarnu disekciju može biti zanimljiva hirurzima koji nemaju iskustva sa intrahepatičnim pristupom i tehnikom suprahilarne kontrole Glisonovog pedikla. Upravo bi procena efektivnosti suprahilarne intrahepatične disekcije u odnosu na klasični ekstrahepatični hilarni pristup kod resekcija jetre bila važna u smislu iznalaženja najbolje strategije za smanjenje intraoperativnog gubitka krvi kao i za skraćivanje vremena transekcije, čime bi se smanjio operativni rizik, omogućio brži oporavak i bolje preživljavanje pacijenata. Postoje literaturni podaci u referentnim publikacijama da je ispitivana metoda adekvatnija za izabranu populaciju pacijenata sa tumorima jetre.

Ovakvo ispitivanje nije rađeno u našoj zemlji, te obzirom na veliku populaciju pacijenata kod kojih se standardno izvode resekcije jetre, smatramo da bi ova studija imala značajan klinički i naučni doprinos.

REFERENCE

1. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg* 2004; 240(4):698-708.
2. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2003; 237(6):860-9.
3. de RO, Lehmann K, Clavien PA. Preconditioning, organ preservation, and postconditioning to prevent ischemia-reperfusion injury to the liver. *Liver Transpl* 2009; 15(10):1172-82.
4. Franchello A, Gilbo N, David E, Ricchiuti A, Romagnoli R, Cerutti E, Salizzoni M. Ischemic preconditioning (IP) of the liver as a safe and protective technique against ischemia/reperfusion injury (IRI). *Am J Transplant* 2009; 9: 1629-1639
5. Ishizaki Y, Yoshimoto J, Sugo H, Miwa K, Kawasaki S. Hepatectomy using traditional Péan clamp–crushing technique under intermittent Pringle maneuver. *Am J Surg* 2008;196:353-357.
6. Lortat-Jacob JL, Robert HG. Hepatectomie droite réglée. *Press Med.* 1952;60:549–551.
7. Icoz G, Kilic M, Zeytunlu M, Celebi A, Ersoz G, Killi R, Memis A, Karasu Z, Yuzer Y, Tokat Y: Biliary reconstructions and complications encountered in 50 consecutive right-lobe living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:575-580.
8. Launois B, Jamiesson GG. The posterior intrahepatic approach for hepatectomy or removal of segments of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:155–158.
9. Galperin EI, Karagiulian SR. A new simplified method of selective exposure of hepatic pedicles for controlled hepatectomies. *HPB Surgery* 1989;1:119–130.

10. Takasaki K. Glissonean pedicle transection method for hepatic resection. Tokyo: Springer, 2007.
11. Launois B, Jamiesson GG. The posterior intrahepatic approach for hepatectomy or removal of segments of the liver. Surg Gynecol Obstet 1992;174:155–158.
12. Machado MA, Herman P, Machado MC. A standardized technique for right segmental liver resections. Arch Surg 2003;138:918 –20.
13. Wayne JD, Lauwers GY, Ikai I, Doherty DA, Belghiti J, Yamaoka G. (2002) Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinomas. Ann Surg 2002;235:722–731.
14. Hsu KY, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Wu CW. Predicting morbidity and mortality after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma: the role of Model for End-Stage Liver Disease score. World J Surg. 2009 ;33(11):2412-9.
15. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004; 240(2):205-13.
16. Figueras J, Lopez-Ben S, Lladó L, Rafecas A, Torras J, Ramos E, Fabregat J, Jaurrieta E. Hilar dissection versus the "glissonean" approach and stapling of the pedicle for major hepatectomies: a prospective, randomized trial. Ann Surg. 2003;238(1):111-9.