

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Lekarski

Wojciech Milanowski

Zastosowanie testu oddechowego z metacetyną znakowaną węglem
 ^{13}C w monitorowaniu pacjentów po resekcjach wątroby.

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Tadeusz Popiela

Pracę wykonano w I Katedrze Chirurgii Ogólnej, Uniwersytetu
Jagiellońskiego Collegium Medicum

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. med. Jan Kulig

Kraków, 2010 rok

*Serdecznie dziękuję Panu Profesorowi Tadeuszowi Popieli za ojcowską
cierpliwość z jaką opiekował się mną w trakcie całego przewodu doktorskiego.*

Spis treści:

I. Wstęp	4
II. Cel pracy	31
III. Materiał	34
IV. Metodyka	40
V. Wyniki	48
VI. Omówienie wyników i dyskusja	76
VII. Wnioski	85
VIII. Streszczenie pracy	88
IX. Summary	91
X. Spis tabel i rycin	93
XI. Piśmiennictwo	99

Rozdział I

WSTĘP

Powszechna dostępność i postęp diagnostyki radiologicznej (USG, KT, MRI) spowodowała znacznie większą wykrywalność zmian ogniskowych w wątrobie niż to miało miejsce jeszcze 30 lat temu. Guzy nowotworowe obecnie rozpoznawane w badaniach obrazowych niejednokrotnie są zmianami nie dającymi jeszcze objawów klinicznych, mało zaawansowanymi, a co za tym idzie dającymi szansę na powodzenie leczenia operacyjnego, czyli radykalną resekcję [1].

Dynamiczny postęp w zakresie chirurgii wątroby jaki obserwujemy w ciągu ostatnich 50 lat nadal boryka się z problemem niewydolności pozostawionego miąższu wątroby, a co za tym idzie powikłaniami i śmiertelnością pooperacyjną. Jednym z ważniejszych elementów w trakcie planowania taktyki operacyjnej jest określenie dopuszczalnego zakresu resekcji, tak by uniknąć pooperacyjnej niewydolności wątroby i wszystkich związanych z nią konsekwencji. Opisywane w piśmiennictwie przypadki zgonów w przebiegu pooperacyjnym wśród pacjentów operowanych z powodu raka wątrobowokomórkowego w połowie przypadków wynikały z niewydolności miąższu wątroby pozostawionego po wykonanej hepatektomii [2, 3]. W razie braku rezerw czynnościowych wątroby, jedynym sposobem na uniknięcie niewydolności wątroby po hepatektomii, jest jednoczesowe wykonanie przeszczepu.

Trwają badania nad możliwościami regeneracyjnymi pozostawianego po zabiegach resekcyjnych miąższu wątroby. Poszukuje się nadal testu umożliwiającego przedoperacyjną ocenę czynności wątroby, ustalającego precyzyjne kryteria kwalifikacji do zabiegu resekcyjnego oraz pooperacyjnego monitorowania jej funkcji.

Chirurgiczne usunięcie fragmentów wątroby na przestrzeni lat ewoluowało od nieprecyzyjnego odcięcia części mięszu, związanego z olbrzymim krwawieniem i trudnościami związanym z uzyskaniem hemostazy, aż do obecnie wykonywanych anatomicznych resekcji, w których znacznie zmniejszyła się utrata krwi [4].

Pierwszą planową resekcję wątroby zakończoną powodzeniem wykonał Langenbuch w 1888 roku. Uważano wówczas, że chirurgia wątroby, w tym wycięcie części jej mięszu jest skrajnie niebezpieczne, czy wręcz niemożliwe [5]. W 1897 roku J.W.Eliot, w przedstawionym przypadku pacjenta po urazie, opisał wątrobę jako narząd „kruchy, pełny otwartych naczyń, zdecydowanie niemożliwy do zszycia, bez żadnych możliwości chirurgicznego zaopatrzenia dużych ran mięszu” [6].

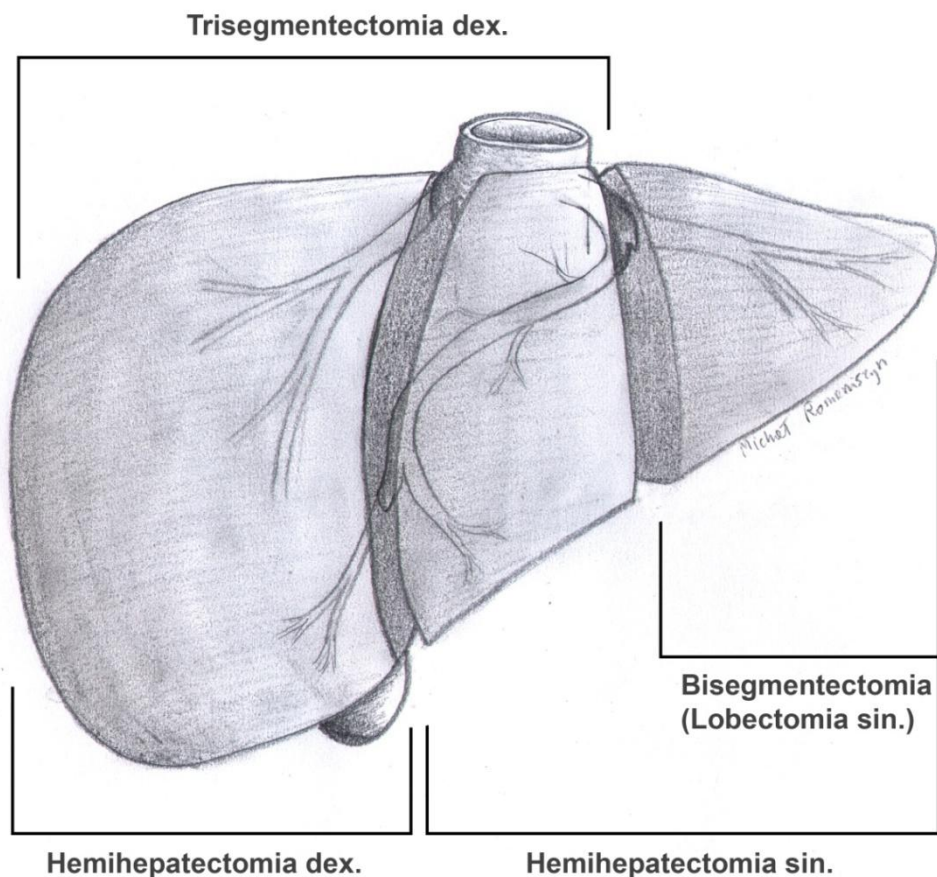
Kolejnym kamieniem milowym na drodze rozwoju, który do dzisiaj ma zastosowanie w chirurgii wątroby jest manewr Pringla, polegający na uciśnięciu struktur więzadła wątrobowo-dwunastniczego w tym doprowadzających krew do narządu żyły wrotnej i tętnicy wątrobowej, a wykonany po raz pierwszy u pacjenta operowanego z powodu urazu jamy brzusznej z pęknięciem mięszu wątroby w 1908 roku [7].

Początek ery wspólnie wykonywanych, anatomicznych resekcji mięszu wątroby datuje się na rok 1952. Lortat-Jacob i Roberts wykonali częściową resekcję mięszu wątroby wykonaną z dostępu przez torakolaparotomię, w której kontrolę nad wystąpieniem krwawienia z granicy resekcji uzyskali poprzez pozawątrobowe podwiązanie naczyń [8]. W 1953 roku Quatalbaum opublikował opis częściowej resekcji wątroby przy pomocy noża, wykonanej z jednoczasowym klemowaniem naczyń w linii cięcia [9]. Pionierskie prace Couinaud i Bismuth'a dały podstawy do wspólnie wykonywanych resekcji segmentarnych czy sektorowych. Dały one nowe spojrzenie na anatomię fizjologiczną wątroby, umożliwiając pełną kontrolę śródoperacyjnego krwawienia [10, 11]. Dzięki tym osiągnięciom znacznie zmniejszyła się okołooperacyjna śmiertelność wśród pacjentów po resekcjach wątroby [5].

Obecnie stosowaną nomenklaturę zakresu wykonywanych anatomicznych resekcji wątroby zawarto w tabeli 1. Zakres wykonywanych zabiegów przedstawia rycina 1.

Tabela 1. Nazewnictwo zakresu resekcji wątroby.

Resekowane segmenty	Nazwa zabiegu
V, VI, VII, VIII	Prawostronna hemihepatektomia. Resekcja prawego płata wątroby
IV, V, VI, VII, VIII	Poszerzona prawostronna hemihepatektomia.
II, III, IV	Lewostronna hemihepatektomia. Resekcja lewego płata wątroby.
II, III	Resekcja lewego sektora brzeżnego wątroby.
II, III, IV, V, VIII	Poszerzona lewostronna hemihepatektomia.



Rycina 1. Typy hepatektomii.

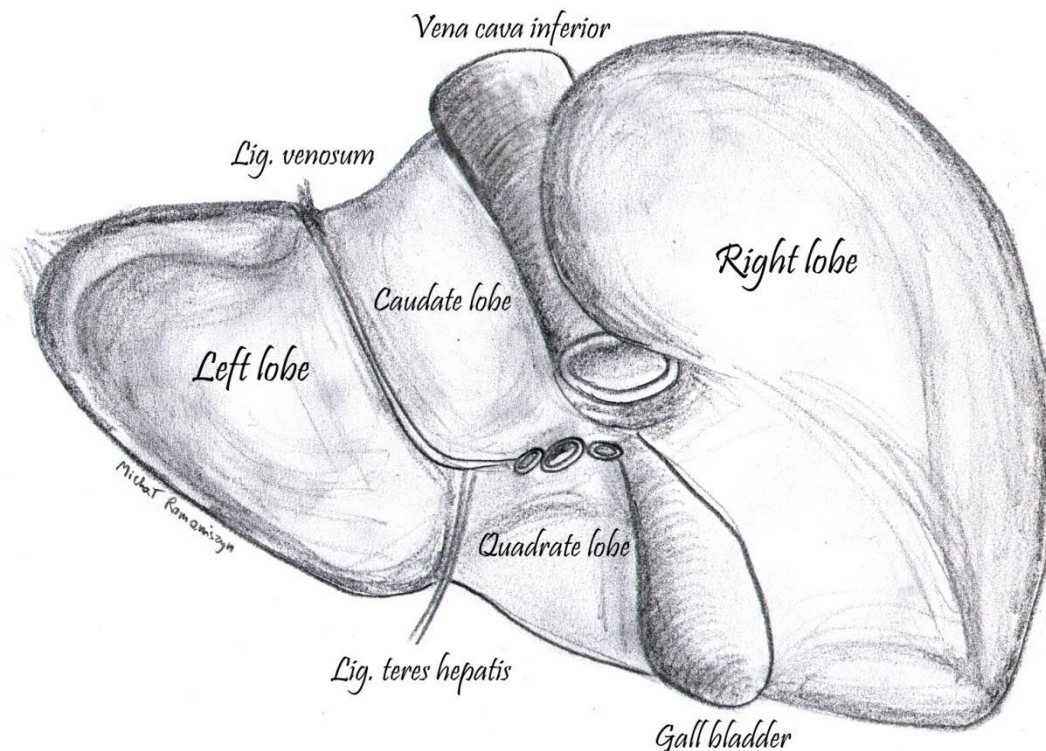
Dalszy rozwój nastąpił dzięki nowym technologiom wprowadzonym do praktyki chirurgicznej umożliwiającym bezpieczne i delikatne, a zarazem bezkrwawe preparowanie i rozdzielanie tkanek (noże ultradźwiękowe, CUSA, nóż wodny), a także innym urządzeniem do uzyskiwania lepszej hemostazy w linii cięcia (noże klemujące). Wszystkie te urządzenia, bez względu na szczegóły technologiczne, umożliwiły wykonywanie nieanatomicznych resekcji zmian położonych obwodowo, gdzie zakres resekcji z punktu widzenia radykalności onkologicznej nie musiał obejmować całego segmentu, czy sektora narządu wyznaczanego przez zakres unaczynienia, a wymagał jedynie zachowania odpowiednich marginesów zdrowych tkanek [12].

Nowe instrumentarium pozwoliło na wykonanie w 1992 roku przez zespół Gagner resekcji 6 cm guza FNH w technice laparoskopowej. Do zabiegu użyto noża harmonicznego, monopolarnej koagulacji i klipsów naczyniowych [13, 14]. W 1995 roku Ferzli opublikował opis operacji 9 cm guza IV segmentu wątroby wyciętego laparoskopowo z użyciem noża harmonicznego i staplerów naczyniowych [15]. Oba zabiegi dotyczyły zmian położonych w lewym płacie wątroby brzeźnie, bez konieczności preparowania struktur naczyniowych wnęki wątroby i wykonania resekcji segmentarnych. W 1996 roku Azagra wykonał wraz z zespołem laparoskopową anatomiczną resekcję segmentów II i III z powodu łagodnego gruczolaka [16]. Obecnie przyjmuje się, że łagodne guzy wątroby położone obwodowo zwłaszcza w brzeźnych segmentach lewego płata mogą być usuwane laparoskopowo. Zabiegi tego typu winne być wykonywane przez zespół chirurgów zaawansowanych w wykonywaniu zarówno operacji laparoskopowych, jak i mających duże doświadczenie w otwartej chirurgii wątroby. Laparoskopowe resekcje nowotworów złośliwych wątroby nadal budzą dyskusje w środowisku chirurgów [13, 17]. Kontrowersje dotyczące między innymi oceny radykalności resekcji, jak i zwiększonego ryzyka rozsiewu wewnątrztrzewnowego dotychczas pozostają nierozstrzygnięte. Wśród publikacji na ten temat brak jeszcze badań prospektywnych, umożliwiających opracowanie wytycznych opartych o EBM.

Anatomia i patofizjologia wątroby.

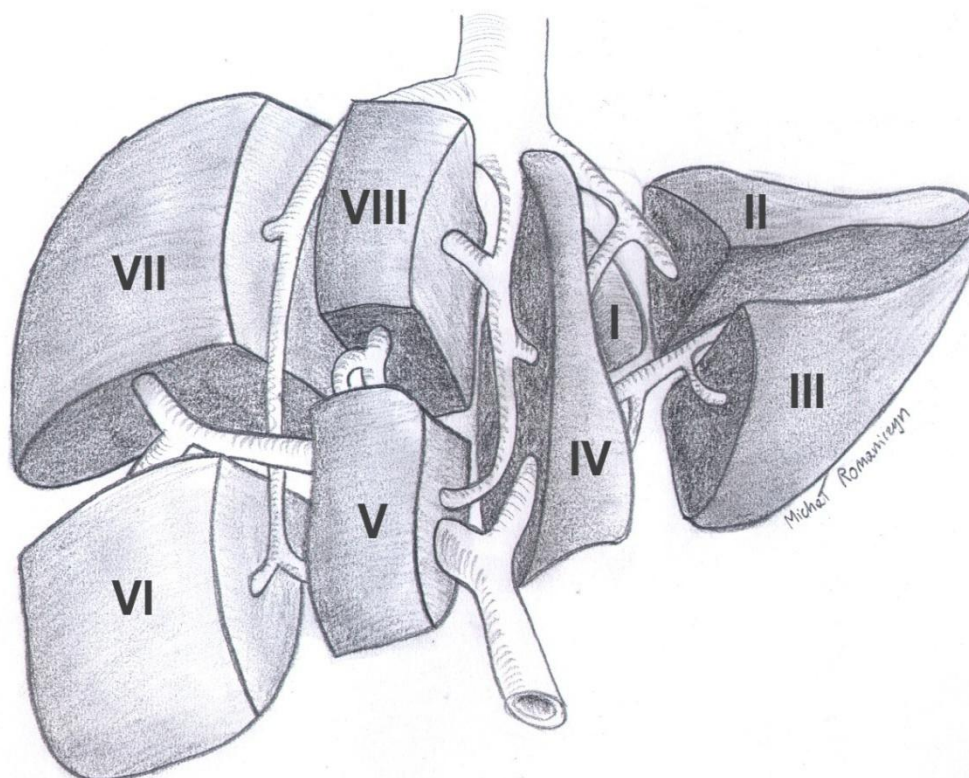
Wątroba to największy narząd mięsisty jamy brzusznej położony w prawej okolicy podżebrowej. Masa narządu to 2-2,7% masy ciała, przeciętnie 1500 g. Około 2/3 całej masy wątroby stanowi mięs prawego płata [18].

Anatomicznie w wątrobie wyróżniamy cztery płaty: lewy, prawy, czworoboczny i ogoniasty. Podział na płaty prawy i lewy wyznacza więzadło sierpowate wątroby i wcięcie pępkowate, widoczne na górnej powierzchni narządu. Dwie bruzdy strzałkowe połączone bruzdą poprzeczną oddzielają na powierzchni trzewnej płat czworoboczny. Łożysko pęcherzyka żółciowego znajduje się w bruzdzie strzałkowej prawej. Płat czworoboczny jest zlokalizowany do przodu od bruzdy poprzecznej. Do tyłu od niej widoczny jest płat ogoniasty. Wątroba zawieszona jest w górnym piętrze jamy brzusznej przez aparat więzadłowy. Powyższy schemat opisuje tzw. anatomie opisową wątroby [19, 20] (Ryc.2.).



Rycina 2. Anatomia opisowa wątroby

Przedstawione przez Cantile w 1897 roku wyniki badań wykazały, że rzeczywisty, wynikający z przebiegu struktur naczyniowych, czynnościowy podział wątroby na płaty prawy i lewy, przebiega wzdłuż linii łączącej dno pęcherzyka żółciowego z żyłą próżną dolną, nazywaną od tego czasu jego nazwiskiem [21]. W 1957 roku Couinaud przedstawił anatomie chirurgiczną wątroby [10]. Oparł on podstawy anatomicznego podziału wątroby o podział żył wątrobowych i żyły wrotnej. Niczym palce złożonych rąk, naprzemiennie ułożone trzy żyły wątrobowe i cztery gałęzie żyły wrotnej, dzielą wątrobę na cztery obszary, zwane również sektorami. Sektory te posiadają oddzielne szypuły naczyniowe od krążenia wrotnego, przedzielone są żyłami wątrobowymi (Ryc.3.). W wyniku wyżej przedstawionego spojrzenia na budowę anatomiczną wątroby uzyskujemy podział wątroby na 8 segmentów, które stanowią podstawę tzw. anatomii chirurgicznej czy czynnościowej wątroby [22].



Rycina 3. Podział wątroby na segmenty wg. Couinaud.

Krew, która dostaje się do wątroby i przez nią przepływa pochodzi z dwóch źródeł: tętnicza z tętnicy wątrobowej oraz żylna z układu wrotnego. Tętnicze unaczynienie wątroby charakteryzuje dość duża zmienność. Często podstawowy napływ krwi tętniczej drogą tętnicy wątrobowej właściwej do miąższu wątroby uzupełniony jest przez dodatkowe naczynia tętnicze dochodzące do poszczególnych płatów poza więzadłem wątrobowo-dwunastniczym, prowadząc krew tętniczą bezpośrednio od aorty, pnia trzewnego lub tętnicy kręzkowej górnej. Sama tętnica wątrobowa wspólna również może odchodzić od rozmaitych pni naczyniowych np.: tętnicy kręzkowej górnej, żołądkowej lewej. Prawa tętnica wątrobowa może odchodzić bezpośrednio od tętnicy kręzkowej górnej. Reasumując, tętnicze unaczynienie wątroby, zapewniające dopływ około 25% całości krwi dostarczanej do wątroby cechuje się dużą zmiennością anatomiczną [18, 20, 22].

Odmierna sytuacja dotyczy układu żyły wrotnej. Powstaje ona z połączenia żyły kręzkowej górnej z żyłą śledzionową, przebiega następnie w więzadle wątrobowo-dwunastniczym, gdzie we wnęce wątroby dzieli się na gałąź prawą i lewą, a następnie na gałęzie dochodzące do poszczególnych segmentów [20, 22].

Jedynie dobra znajomość anatomii chirurgicznej wątroby pozwala na bezpieczne, a co najważniejsze bezkrwawe resekcje segmentów i płatów wątroby. Współczesny chirurg mający przyswojoną wiedzę z zakresu anatomii prawidłowej wraz z jej odmianami, posiadający odpowiednie doświadczenie, uzbrojony w nowoczesne narzędzia może bezpiecznie wykonywać zabiegi resekcyjne guzów łagodnych i złośliwych wątroby, co w efekcie wpływa na poprawę rokowania pacjentów poddawanych hepatektomii.

O znaczeniu wątroby w fizjologii człowieka napisano już wiele tomów. Rolę jaką pełni ona w organizmie człowieka można podsumować jednym zdaniem: metabolizm wszystkich podstawowych przemian biochemicznych zachodzi w wątrobie. Wszystkie szlaki syntezy i rozkładu krzyżują się w tym centrum metabolicznym ustroju. Utrzymanie homeostazy węglowodanów przez ich uwalnianie i magazynowanie zachodzi właśnie w wątrobie. Tu zachodzą procesy glikolizy, glikogenolizy, glikogenogenezy i glukoneogenezy, zadaniem których jest zapewnienie odpowiedniego poziomu glukozy we krwi oraz otrzymywanie pochodzącej z jej rozkładu energii. Układ wrotny dostarcza

do wątroby z przewodu pokarmowego dużą ilość aminokwasów stanowiących główny nośnik energii dla wątroby. Są one również wykorzystywane jako substraty do syntezy białek w wątrobie. Dochodzi w niej także do wymiany około 1-2% białek własnych organizmu w ciągu doby. W wątrobie syntezowane są białka osocza: albuminy, białka ostrej fazy, czynniki krzepnięcia i inne. Udział wątroby w metabolizmie lipidów związany jest zarówno z trawieniem i wchłanianiem tłuszczów w przewodzie pokarmowym, jak i syntezie oraz utlenianiu kwasów tłuszczowych, triglicerydów, fosfolipidów i cholesterolu. Syntezowane są tu również ciała ketonowe [20, 23].

Substancje egzogenne docierające do organizmu ze środowiska, tzw ksenobiotyki, po dostaniu się do krwioobiegu metabolizowane i usuwane są właśnie z udziałem wątroby. W pierwszej fazie dochodzi do reakcji utleniania, redukcji, hydrolizy, które mają na celu przygotowanie do reakcji drugiej fazy. Dochodzi w niej do wiązania metabolitów ksenobiotyków z kwasami: glukuronowym, siarkowym, octowym oraz glutationem. Opisane powyżej procesy zwiększają hydrofilność metabolitów i dzięki poprawie rozpuszczalności w wodzie pozwalają na wydalenie ich z organizmu w moczu lub żółci. Za najbardziej wszechstronny biokatalizator uważany jest układ związany z cytochromem p-450. [24].

Rola wątroby w regulacji gospodarki hormonalnej ustroju polega na wylapywaniu i degradacji krążących we krwi hormonów.

Możliwości regeneracyjne miąższu wątroby.

Wątroba posiada ważną z punktu widzenia planowania zabiegów resekcyjnych cechę, ma zdolność do regeneracji miąższu [25]. Polega ona zarówno na hyperplazji jak i hypertrofii. Z jednej strony po zabiegu hepatektomii dochodzi do powiększania się komórek wątroby, z drugiej do zwiększonej aktywności mitotycznej, której maksimum obserwowane jest w 24 - 36 godzinie po operacji. Opisany proces dotyczy głównie hepatocytów, ale również innych komórek wątroby [26]. Na przebieg procesu regeneracji mają wpływ różne czynniki w tym podaż czynników hepatotropowych we krwi wrotnej, takich jak insulina i glukagon. W ostatnich dwudziestu latach opisano wiele czynników

wzrostu wpływających na proces regeneracji mięszu wątroby. Należą do nich HGF (hepatocyte growth factor), ALR (augmenter of liver regeneration), IGF-2 (insulin-like growth factor), TGF-alfa (transforming growth factor). Pewną rolę odgrywają również czynniki hormonalne: somatotropina, hormony tarczycy, ACTH, PTH i inne [27, 28].

Patomorfologia guzów wątroby

Ogniskowy przerost guzkowy (FNH – follicular nodular hyperplasia) – drugi co do częstości występowania rodzaj zmian ogniskowych wątroby o charakterze niezłośliwym. Zmiany tego typu zdecydowanie częściej występują u kobiet, szczególnie przyjmujących antykoncepcyjne środki hormonalne. W badaniu mikroskopowym jest to ogniskowe włóknienie mięszu wątroby, nie ma ono jednak charakteru nowotworzenia. Zmiany tego typu zwykle nie powodują wystąpienia objawów klinicznych, są wówczas rozpoznawane przypadkowo w trakcie diagnostyki USG, KT jamy brzusznej wykonywanej z innych wskazań. Niespecyficzne dolegliwości bólowe w prawym podżebrzu są jedyną, rzadko podawaną przez pacjentki dolegliwością. Wskazaniem do leczenia operacyjnego jest wystąpienie krwawienia zarówno do wewnątrz zmiany lub ze zmiany do wolnej jamy otrzewnej – są to wówczas wskazania doraźne. Do elektywnej resekcji kwalifikowani są pacjenci ze zmianami budzącymi podejrzenie innego niż FNH charakteru zmiany, tj nowotworu złośliwego, zwłaszcza w razie wątpliwego obrazu w badaniach obrazowych. Zalecane jest również usuwanie zmian, których średnica przekracza 10 cm. Leczenie operacyjne jest również rozważane u pacjentek z FNH planujących zajście w ciążę. W pozostałych przypadkach zmiany pozostawia się do obserwacji [20, 25, 29].

Nowotwory niezłośliwe wątroby:

1. Naczyniak krwionośny – to najczęstszy łagodny nowotwór wątroby. W badaniach autopsyjnych rozpoznawany u 2 - 5 % populacji. Zwykle jest zmianą bezobjawową, wykrywaną przypadkowo w trakcie USG bądź KT jamy brzusznej wykonywanych w trakcie diagnostyki obrazowej przeprowadzanej z innych wskazań.

Naczyniaki krwionośne zwykle nie przekraczają 5 cm średnicy. Pojawienie się dolegliwości bólowych związanych z rozciąganiem torebki wątroby charakterystyczne jest dla ognisk przekraczających 10 cm średnicy. Są one wówczas wskazaniem do leczenia operacyjnego, resekcji miększu wątroby wraz z guzem. Ich różnicowanie z innymi zmianami ogniskowymi umożliwia wykonanie oprócz badania USG, tomografii komputerowej jamy brzusznej z dożylnie podanym kontrastem. Naczyniaki wątroby są wskazaniem do leczenia operacyjnego w sytuacji gdy: średnica zmiany przekracza 10 cm, a u pacjenta wystąpiły objawy bólu, gorączki i koagulopatii świadczące o wykrzepianiu w obrębie guza. Mniejsze zmiany pozostawia się do obserwacji powtarzając USG co 6 – 12 miesięcy. Okresowo kontroluje się również parametry układu krzepnięcia.

Inne wskazania do leczenia operacyjnego mają charakter doraźny i są one związane z pęknięciem i krwawieniem z guza lub wystąpieniem przetoki tętniczo-żylniej w obrębie zmiany [25].

2. Gruczolak wątroby – łagodny nowotwór wątroby, który może ulec przemianie złośliwej, występuje u kobiet przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne [30]. Opisywano również przypadki gruczolaków wątroby występujących u mężczyzn przyjmujących leki anaboliczne bądź androgeny. Gruczolaki wątroby to również zmiany bezobjawowe. Dolegliwości bólowe pojawiają się w przypadku wystąpienia krwawienia do guza, a wywołane są rozciąganiem torebki wątroby. Pierwszym objawem może być również krwawienie do wolnej jamy otrzewnej ze zmiany [25].

Z uwagi na powyżej wymienione cechy: ryzyko wystąpienia krwawienia, transformacji w zmianę złośliwą, rozpoznanie w badaniach obrazowych gruczolaka wątroby jest wskazaniem do leczenia operacyjnego. Każdy wątpliwy diagnostycznie przypadek jest również wskazaniem do wykonania resekcji guza w granicach zdrowych tkanek [20, 31].

Nowotwory złośliwe wątroby:

1. Najczęstszymi złośliwymi nowotworami wykrywanymi w wątrobie są guzy przerzutowe z innych narządów. Szczególnie spływ układu wrotnego stanowi źródło, w którym zlokalizowane są ogniska pierwotne, z tego względu, iż wątroba stanowi filtr dla krwi odbieranej z łożyska trzewnego. Do wątroby przerzutuują raki jelita grubego, żołądka, trzustki. Dlatego w przypadku stwierdzenia w badaniach obrazowych zmian o charakterze przerzutowym w wątrobie wskazane jest poszerzenie diagnostyki o badania endoskopowe celem poszukiwania ewentualnego ogniska pierwotnego w jelicie grubym lub w żołądku, jako najczęstszych lokalizacji pierwotnych procesu nowotworowego. Niejednokrotnie ustalenie rozpoznania raka jelita grubego, czy żołądka zachodzi w takich właśnie okolicznościach, gdzie pierwotnie stwierdzono w USG, czy KT jamy brzusznej przerzuty do wątroby. Badanie cytologiczne materiału pobranego w trakcie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) budziło podejrzenie zmiany metastatycznej pochodzącej z ogniska pierwotnego w cewie pokarmowej, które dopiero przy poszerzeniu diagnostyki o badania endoskopowe pozwoliło ostateczne rozpoznanie nowotworu w stadium rozsiewu.

Pozostałe nowotwory złośliwe przerzutuujące do wątroby to nowotwory sutka i płuc. Symptomatologia kliniczna zmian przerzutowych w wątrobie to głównie niespecyficzne dolegliwości bólowe w nadbrzuszu, utrata masy ciała, ogólne złe samopoczucie i wyniszczenie związane z rozsiewem procesu nowotworowego. Objawem współistniejącym z pojawieniem się zmian metastatycznych w wątrobie może być również żółtaczka mechaniczna, występująca w przypadku lokalizacji zmian utrudniającej odpływ żółci z poszczególnych obszarów wątroby [25]. Stosunkowo najlepiej rokującym nowotworem złośliwym z przerzutami do wątroby jest rak jelita grubego. Wykonuje się wycięcia jednoczesowe lub odroczone zmian synchronicznych w zależności od rozległości planowanej resekcji i stanu ogólnego pacjenta. Wykonywane są również operacje wycięcia zmian metachronicznych z wątroby stwierdzanych w badaniach kontrolnych po kolektomii z powodu raka jelita grubego. Szczególnie dobre wyniki uzyskuje się dla zmian metastatycznych w liczbie nie przekraczającej 4 ognisk o średnicy do 5 cm pojawiających się w okresie powyżej 2 lat od pierwotnej operacji jelita grubego, przy niskim poziomie CEA i lokalizacji w jednym płacie wątroby [32, 33].

2. Rak wątrobowokomórkowy (HCC). Jest najczęstszym, złośliwym pierwotnym nowotworem wątroby. Jest to nowotwór pochodzący z hepatocytów. Szczególnie narażeni na wystąpienie raka wątrobowokomórkowego są pacjenci leczeni z powodu przewlekłej choroby wątroby. Częstość występowania HCC koreluje z częstością występowania wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, są one uważane za czynnik etiologiczny wystąpienia HCC. Pozostałe przypadki są związane z uszkodzeniem wątroby przez czynniki chemiczne: aflatoksyny, alkohol, androgenowe środki anaboliczne, substancje uwalniane w trakcie palenia tytoniu. Sumowanie się wyżej wymienionych czynników znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia HCC. Objawy kliniczne są typowe jak dla wszystkich guzów wątroby. Rozwój guza poza dolegliwościami bólowymi, żółtaczką mechaniczną, czy ogólnym wyniszczeniem może być przyczyną również krwawienia do jamy otrzewnej; jako pierwszego objawu prowadzącego do rozpoznania choroby. Wystąpić mogą również objawy charakterystyczne dla przewlekłej niewydolności wątroby.

Optymalnym leczeniem HCC jest radykalna onkologicznie resekcja guza, oczywiście w sytuacji, gdy zaawansowanie procesu nowotworowego i jego lokalizacja pozwala na bezpieczne wykonanie planowanej operacji. W bardziej zaawansowanych przypadkach możliwe jest również wycięcie wątroby w całości z jednoczesnym przeszczepem narządu. W sytuacji, gdy uszkodzenie miększu wątroby poza guzem jest tak znaczne, że niemożliwe jest wykonanie zabiegu resekcyjnego pozbawionego ryzyka wystąpienia niewydolności wątroby w przebiegu pooperacyjnym, wykonywane są zabiegi termodestrukcji zmian (krioterapii, termoablacji RF) na drodze laparotomii lub też przezskórnej ablacji zmian pod kontrolą USG. Wykonywane są także ablacje guza wstrzyknięciami stężonego alkoholu [20, 25].

3. Rak z komórek nabłonka dróg żółciowych. Może on powstać w każdym odcinku dróg żółciowych od najmniejszego do największego kalibru. Stanowi on 1/5 wszystkich nowotworów wątroby. Rozwijają się w wątrobie z nieuszkodzonym miększem. Wśród wielu czynników zwiększających ryzyko wystąpienia tego nowotworu wymieniane są: zwężające zapalenie przewodów żółciowych, stosowanie steroidów

anabolicznych, thorotrastu, przebyte niektóre choroby pasożytnicze. Najczęściej stwierdzanymi objawami są objawy związane z wystąpieniem żółtaczk mechanicznej. Jedynym leczeniem mogącym dać pacjentowi szansę na wyleczenie jest resekcja chirurgiczna. Nowotór ten nie reaguje na leczenie napromienianiem, czy chemioterapię [20, 25].

Diagnostyka obrazowa zmian ogniskowych w wątrobie.

Diagnostyka obrazowa wątroby i zmian ogniskowych w wątrobie na początku XXI wieku posiada wiele narzędzi. Dostępne są nie tylko badanie ultrasonograficzne (USG), tomografia komputerowa (KT), tomografia rezonansu magnetycznego (MRI) i tomografia emisji pozytronowej (PET), a także badania uzupełniające, z jednej strony precyzujące rozpoznanie z drugiej określające ich topografię i stosunek do życiowo istotnych tworów jak: wsteczna cholangiopankreatografia, cholangioskopia, angiografia, USG z użyciem doplera, endoluminarna ultrasonografia (EUS) i inne. Mają one swoje zalety i wady, odpowiednio dobrane pozwalają na precyzyjną diagnostykę zmian ogniskowych w wątrobie, umożliwiającą ocenę dotyczącą wielkości, liczby i lokalizacji zmian, ewentualnego naciekania struktur sąsiadujących, a co za tym idzie przedoperacyjne przygotowanie odpowiedniej strategii leczenia. Dają szansę na właściwą kwalifikację i dobór stosowanych metod resekcyjnych, bądź ablacyjnych. W niektórych przypadkach otwierają możliwość leczenia przy użyciu radiologii interwencyjnej [1].

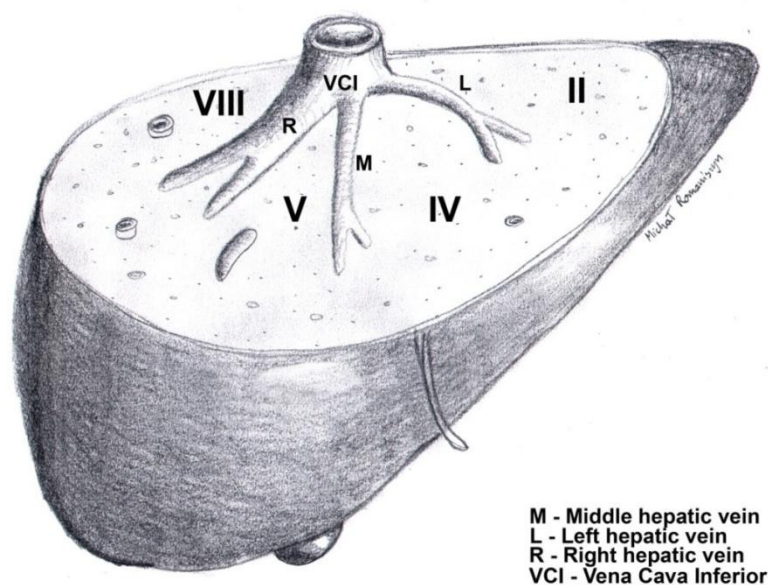
Ultrasonografia - USG

Truizmem wydaje się przypominanie powszechnie znanych korzyści ze stosowania badania ultrasonograficznego jamy brzusznej: nieinwazyjne, powtarzalne, bezpieczne, tanie. Umożliwia ono ocenę jednorodności/echogeniczności miększu wątroby, obecności zmian ogniskowych, ich liczby, wielkości i lokalizacji. Dodatkowo przy użyciu badania doplerowskiego można ocenić stosunek guza do głównych pni naczyniowych. Uzupełnione o badanie doplerowskie pozwala na ocenę ewentualnego naciekania naczyń, a charakter uzyskanych przepływów w guzie i jego otoczeniu ułatwia diagnostykę różnicową. Dodatkowo możliwa jest ocena kierunku i wielkości przepływu

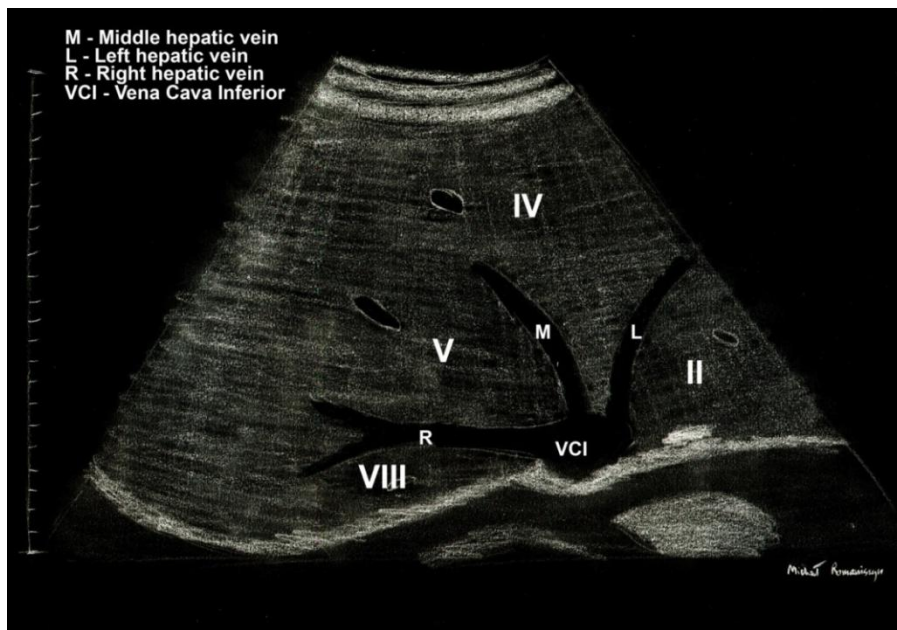
w żyłę wrotnej co również determinuje dalszą diagnostykę różnicową. Nowe możliwości w diagnostyce ultrasonograficznej zmian ogniskowych w wątrobie stwarza stosowanie dożylnych kontrastów, pozwalających na lepszą wizualizację zmian, szczególnie izodensyjnych [1, 34].

Pod kontrolą USG wykonywane są przezskórne biopsje aspiracyjne cienko (BACC) i gruboigłowe. W przypadku zmian nieresekcyjnych, lub w sytuacji złego stanu ogólnego związanego z chorobami współistniejącymi, upośledzonej wydolności miększu wątroby, USG umożliwia wykonanie przezskórnej termoablacji zmian, bez konieczności wykonywania znacznie bardziej obciążającego zabiegu na drodze laparotomii [35].

USG jamy brzusznej wykonywane jest głowicą sektorową o częstotliwości 3-3,5 MHz. Celem lepszego zwizualizowania i oceny echogeniczności miększu wątroby, polecamy pacjentowi wykonać głęboki wdech i zatrzymać powietrze w płucach. Wówczas wątroba wysuwa się spod łuku żebrowego, co umożliwia jej dobrą wizualizację. USG jest badaniem dynamicznym, w trakcie którego cały narząd oceniany jest we wszystkich trzech płaszczyznach. Podział wątroby na segmenty określają poszczególne żyły wątrobowe. (ryc.4, ryc.5.)



Rycina 4. Przekrój przez wątrobę uwzględniający podział na segmenty wyznaczony przez poszczególne żyły wątrobowe.



Rycina 5. Podział wątroby na segmenty w badaniu ultrasonograficznym.

Szczególne znaczenie w chirurgii wątroby ma badanie USG wykonywane śródoperacyjnie. Nie ma obecnie dostępnej w codziennej praktyce klinicznej dokładniejszej metody, pozwalającej ostatecznie rozstrzygnąć resekcyjność guza wątroby. Badanie wykonywane jest po otwarciu jamy brzusznej, lub w trakcie laparoskopii zwiadowczej. Sonda przykładana jest bezpośrednio do narządu co pozwala na znacznie lepszą wizualizację zmian i ich stosunku do dużych naczyń co ostatecznie weryfikuje możliwości bezpiecznego wykonania zabiegu resekcyjnego [36, 37].

Charakterystyczne cechy morfologiczne poszczególnych zmian ogniskowych w wątrobie zwizualizowanych za pomocą USG implikują uzyskiwany obraz i pozwalają w części przypadków na postawienie ostatecznego rozpoznania, co następnie skutkuje koniecznością poszerzenia diagnostyki w przypadkach podejrzanych o proces rozrostowy wymagający leczenia operacyjnego, bądź pozostawienie pacjenta w obserwacji jak to ma miejsce w przypadku niedużych naczyniaków wątroby.

Tomografia komputerowa - KT.

Wprowadzona do praktyki klinicznej w latach 70 dwudziestego wieku tomografia komputerowa wraz z postępem technologicznym ulegała znacznemu rozwojowi. Obecnie uważa się, że komputerowa tomografia spiralna trójfazowa jest złotym standardem w diagnostyce zmian ogniskowych w wątrobie. Pozwala ona na wizualizację guzów wątroby, ich wielkości, liczby, stosunku do dużych naczyń i struktur wnęki wątroby. Po podaniu dożylnie kontrastu możliwe jest różnicowanie charakteru zmiany uwzględniając zarówno obrazy w fazie żyłnej jak i tętniczej badania. U każdego pacjenta kwalifikowanego do zabiegu operacyjnego z powodu guza wątroby wykonywane są zarówno USG, jak i KT spiralne jamy brzusznej; traktowane jako badania wzajemnie się uzupełniające i tylko interpretowane łącznie mogące pozwolić na właściwe przygotowanie do zabiegu operacyjnego [1, 38].

W niektórych przypadkach wykonywane są również procedury z zakresu tzw. radiologii interwencyjnej tj. arteriografia tętnic wątrobowych bądź dotętnicza portografia KT co umożliwi dokładniejszą ocenę naczyń i ich odgałęzień, weryfikację charakteru unaczynienia wątpliwych ognisk stwierdzanych w badaniu konwencjonalnym. W trakcie tego samego badania dodatkowo można wykonać jednocześnie postępowanie terapeutyczne np. chemoembolizacji odgałęzień tętnicy wątrobowej.

Tomografia rezonansu magnetycznego MRI.

Tomografia rezonansu magnetycznego posiadająca podobną do spiralnego KT jak i USG wydolność również jest narzędziem stosowanym w diagnostyce zmian ogniskowych w wątrobie. Dodatkowo jest stosowana w nieinwazyjnej diagnostyce obrazowej dróg żółciowych. Brak narażenia na promieniowanie oraz wyeliminowanie konieczności podawania jonowych środków kontrastowych to korzyści ze stosowania MRI. Jest to metoda dająca szczególne możliwości w diagnostyce zmian metastatycznych w wątrobie. Pozwala nie tylko na wizualizację samego guza, ale również na obserwację pacjentów w trakcie leczenia i ocenę odpowiedzi na leczenie systemowe [1, 38].

Wykonywane jest również badanie MRI z zastosowaniem kontrastu celem lepszego uwidocznienia zmian i określenia ich charakteru. Stosuje się trzy typy substancji kontrastujących: 1. wiążących się z hepatocytom, 2. wiążących się z układem siateczkowo-śródbłonkowym, 3. czynniki łączące perfuzję z hepatoselektywnością.

MRI jest znakomitym narzędziem w diagnostyce różnicowej zmian nowotworowych od zmian o charakterze FNH. Bardzo często uzyskiwany charakterystyczny obraz w badaniu MRI pozwala na jednoznaczne postawienie rozpoznania FNH.

Tomografia emisji pozytronowej - PET

Tomografia emisji pozytronowej wykorzystuje procesy biochemiczne i fizjologiczne zachodzące w ocenianym narządzie i znalazła szczególne zastosowanie w wykrywaniu zmian złośliwych. Najczęściej stosowanym znacznikiem jest radioaktywnie znakowana pochodna glukozy (18F-FDG). Badanie oparte jest na założeniu, że komórki złośliwe mają wyższy indeks glikolityczny w porównaniu z komórkami nienowotworowymi. W związku z tym metabolity użytego znacznika akumulowane są w tkance guza i pozostają widoczne 45 minut po dożylnym podaniu znacznika jako świecące obszary w otaczającej tkance mięszonej na obrazach uzyskanych w PET. Zasadnicze ograniczenie tej metody wynika z braku możliwości szczegółowego określenia anatomicznej lokalizacji zmian w stosunku do np. głównych pni naczyniowych, czy dróg żółciowych, a zatem ewentualnego naciekania wyżej wymienionych struktur. Dopiero nałożenie na siebie uzyskanych obrazów PET i np. KT jamy brzusznej pozwala na uzyskanie pełnego obrazu diagnozowanych zmian. Dużą korzyścią ze stosowania badania PET jest możliwość skanowania całego ciała z uwidocznieniem nie tylko ogniska pierwotnego, ale również przerzutów w różnych lokalizacjach. Szczególnie dużo korzyści z zastosowania PET stwierdza się w przypadku diagnostyki rozsianego raka jelita grubego, gdzie możliwe jest wykrycie nie tylko ogniska pierwotnego, przerzutów do wątroby ale również zmienionych metastatycznie węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów do płuc i kości, umożliwia odpowiednią kwalifikację do leczenia systemowego czy chirurgicznego w przypadku wykluczenia cech

ogólnoustrojowego rozsiewu raka. Czułość w diagnostyce raka wątrobowokomórkowego (HCC) jest znacznie mniejsza i wynosi 50-70 %, powoduje, że metoda ta jest znacznie mniej wydajna niż wykonywanie badań klasycznych USG, KT, czy MRI [39-41].

Powyższe metody wykorzystywane są nie tylko w diagnostyce przedoperacyjnej przed planowanym leczeniem chirurgicznym. Mają one zastosowanie w długoczasowej obserwacji pacjentów po hepatektomii (tzw. follow up), a także do oceny rezultatów wykonywanych zabiegów ablacyjnych (krioterapia, RF-termoalacja) i weryfikacji odpowiedzi na zastosowane leczenie systemowe [42].

Podstawy patofizjologii niewydolności wątroby

Niewydolność wątroby jest stanem klinicznym bardzo złożonym. Z uwagi na rozmaite funkcje metaboliczne jakie pełni ten narząd, kliniczny obraz niewydolności składa się z wielu elementów. Trudno wskazać narząd, którego nie dotyczą konsekwencje niewydolności wątroby. Główną przyczyną powstających zaburzeń jest brak adekwatnego oczyszczania z toksyn i metabolitów krwi przepływającej przez wątrobę z łożyska trzewnego. Wątroba sama też staje się źródłem patologicznych mediatorów, nie mogąc do tego syntetyzować podstawowych substancji, których jest źródłem dla innych narządów. Skutkiem dla innych narządów jest narażenie na zmieniony skład krwi, z jednej strony niezabezpieczonej w odpowiednią ilość syntetyzowanych przez wątrobę substancji, z drugiej obecność metabolitów czy substancji ksenobiotycznych niewychwyconych przez wątrobę. Encefalopatia wątrobowa, zespół wątrobowo-płucny, nadciśnienie wrotne i płucne są wynikiem ekspozycji mózgu i płuc na zaburzenia homeostazy. Łącznie z krwawieniem z żyłaków przełyku, zespołem wątrobowo-nerkowym, wodobrzuszem są głównymi objawami zaawansowanej niewydolności wątroby mogącymi znacznie pogorszyć jakość życia pacjenta, jak również rokowanie co do wyleczenia i dalszego przeżycia [43-46].

W krańcowej niewydolności wątroby dochodzi do encefalopatii wątrobowej . Jest ona definiowana jako zespół nieprawidłowości neuropsychiatrycznych obserwowanych

u pacjentów z terminalną niewydolnością wątroby, przy wykluczeniu innych znanych chorób centralnego systemu nerwowego. Etiopatologicznie wyróżniamy trzy typy encefalopatii (tab. 2.)

Tabela 2. Etiopatologiczna klasyfikacja encefalopatii wątrobowej przyjęta na 11 Światowym Kongresie Gastroenterologicznym w Wiedniu [47].

Etiopatologiczna klasyfikacja encefalopatii wątrobowej
Typ A (A cute) - encefalopatia związana z ostrym uszkodzeniem wątroby
Typ B (B y pass) - encefalopatia związana z połączeniem wrotnosystemowym bez choroby wątroby
Typ C (C irrosis) - encefalopatia związana z marskością , nadciśnieniem tętniczym lub połączeniem wrotnosystemowym. 1. Sporadyczna encefalopatia wątrobowa a/ nagła b/ samoczynna c/ nawracająca 2. Trwała encefalopatia wątrobowa a/ łagodna b/ ciężka c/ zależna od leczenia 3. Niewielka/subkliniczna encefalopatia wątrobowa

Na całość obrazu klinicznego encefalopatii wątrobowej składają się zmiany o różnym stopniu nasilenia od trudności w koncentracji, poprzez zaburzenia snu, zaburzenia koordynacji ruchowej, stupor do śpiączki włącznie [48].

Klasyczne parametry oceniające poszczególne elementy czynności wątroby

Powszechnie stosowane badania biochemiczne pozwalają ocenić różne aspekty czynności wątroby. Wskaźniki uszkodzenia komórki wątrobowej: aminotransferaza alaninowa (AlAT), aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), dehydrogenaza glutaminianowa (GLDH), transferaza gamma-glutamylowa (GGT); określają zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych. Inne wskaźniki, oceniające zdolność wątroby do syntezy to: cholinesteraza, czynniki krzepnięcia zależne od witaminy K, stężenie albumin w osoczu. Enzymy wskazujące na cholestazę to: fosfataza zasadowa, aminopeptydaza leucynowa, 5'nukleotydaza [49, 50]. Znaczenie poszczególnych parametrów zinterpretowano w tabeli 3. W celu oceny funkcji wątroby wykonywane były również testy czynnościowe, takie jak: obciążenia glukozą (u chorych z wykluczoną cukrzycą) lub test glukagonowy. Na podstawie powyższych badań możliwa jest częściowa ocena czynności wątroby, nie pozwalają one jednak w pełni ocenić rezerwy czynnościowej miększu przed planowanym zabiegiem resekcyjnym [51].

Tabela 3. Podstawowe parametry biochemiczne wskazujące na patologię wątroby.

Rodzaj patologii wątroby	Parametr biochemiczny	Miejsce pochodzenia
Rozpad hepatocytów	AspAT	Wątroba, mięśnie szkieletowe, mięsień sercowy, nerki, mózg, erytrocyty
	AlAT	Wątroba
Cholestaza	AP - Fosfataza alkaliczna	Kości, jelito, wątroba
	GGTP	Przy podwyższonym AP wskazuje pochodzenie z dróg żółciowych
	Bilirubina	wątroba, inne przyczyny
Zdolność wątroby do syntezy	Albumina	Zależna od zdolności do syntezy, lub wyniszczenie organizmu (np. hipotalimentacja)
	Czas protrombinowy	Czynniki krzepnięcia zależne od witaminy K syntezowane w wątrobie.

Rezerwę czynnościową wątroby można zdefiniować jako zasób możliwości kompensacyjnych, a co za tym idzie adaptacyjnych masy hepatocytów pozwalających na wzrost aktywności kluczowych szlaków metabolicznych w warunkach urazu w tym znacznego ubytku miąższu wątroby i związanej z tym dysfunkcji narządu. Ocena rezerwy czynnościowej to nie tylko ocena aktualnego statusu czynnościowego hepatocytów ale również prognozowanie jak zachowa się pozostały po hepatektomii miąższ. To również odpowiedź na kluczowe, z punktu widzenia kwalifikującego do operacji chirurga: czy zwiększona w stosunku do wyjściowej aktywność czynnościowa pozostawionych hepatocytów zabezpieczy organizm przed ryzykiem niewydolności wątroby z wszystkimi jej skutkami ze zgonem pacjenta włącznie. Połowa przypadków zgonów po wykonanej hepatektomii jest skutkiem wystąpienia w przebiegu pooperacyjnym niewydolności wątroby [2]. Pozostaje zatem pytanie na jak rozległy zabieg można narażać pacjenta bez ryzyka wystąpienia pooperacyjnej niewydolności wątroby. Szczególnie trudne jest oszacowanie rezerwy wątrobowej u pacjentów z subklinicznym uszkodzeniem wątroby np. w przebiegu procesu zapalnego, czy rozwijającej się marskości na tle uszkodzenia toksycznego.

Stosowane powszechnie testy określające czynność wątroby podają jedynie aktualny, przedoperacyjny stan wydolności wątroby, nie dają one jednak możliwości określenia rezerw czynnościowych. Bez odpowiedzi pozostaje pytanie: jak dużą ilość miąższu wątroby można usunąć, tak by pozostała część wątroby „poradziła sobie” z wszystkimi zadaniami stojącymi przed tym narządem, narażonym na dodatkowe obciążenie związane z zabiegiem operacyjnym i wszystkimi jego metabolicznymi skutkami. Szczególnie krytyczne wydają się być pierwsze godziny i doby po wykonanej operacji usunięcia części wątroby zanim ubytek wyresekowanej masy hepatocytów zostanie skompensowany wzmożoną czynnością i regeneracją pozostawionej części wątroby.

Testy czynnościowe i klasyfikacje kliniczne w ocenie funkcji wątroby.

Do lat siedemdziesiątych XX wieku podstawowym testem stosowanym w diagnostyce zaburzeń funkcji wątroby był test bromosulfoftaleinowy (BSP). Po wychwyceniu przez komórki wątrobowe z krwi BSP, ulega sprzężeniu z glutationem, cysteiną lub glicyną. Po związaniu jest następnie wydalana do żółci, wbrew gradientowi stężeń. BSP podawano pacjentowi dożylnie w dawce 5mg/kg m.c., następnie oceniano stężenie pozostającego w osoczu barwnika po 30 i 45 minutach. Prawidłowe wyniki wynoszą odpowiednio 10% i 5 % .

W ocenie wydolności czynnościowej wątroby wykorzystywano również test z użyciem klirensu zieleni indocyjaninowej (ICG). Jest ona prawie w całości wydzielana w niezmienionej postaci do żółci, krążenie jelitowo-wątrobowe barwnika jest znikome. Stężenie barwnika mierzone było spektrofotometrycznie. Po dożylnym podaniu ICG w dawce 0,5mg/kg m.c. ocenia się jego stężenie we krwi po 20 minutach. U pacjenta ze zdrową wątrobą we krwi po 20 minutach pozostaje nie więcej niż 4 % podanego barwnika. Klirens zieleni indocyjaninowej służy do określenia wątrobowego przepływu krwi. Ilość zatrzymanego w wątrobie barwnika jest odwrotnie proporcjonalna do czynnościowej wydolności wątroby [52].

Badaniem klirensowym stosowanym w diagnostyce czynnościowej wątroby jest klirens galaktozy, który zmniejsza się u pacjentów z marskością wątroby oraz w przewlekłym zapaleniu wątroby. Pozostaje on niezmieniony w żółtaczce mechanicznej [53].

Miarą aktywności metabolicznej wątroby jest również klirens kofeiny. Polega on na pomiarze klirensu kofeiny skoncentrowanej w ślinie. Nie wymaga radioaktywnych znaczników, a pobieranie materiału do badania jest bezinwazyjne.

Monoetylglicyनेksylid (MEGX) jest metabolitem lidokainy, metabolizowanym i usuwanym przez wątrobę, pozwala zatem na ocenę przepływu krwi przez wątrobę oraz jej aktywność metaboliczną. Do określania czynności wątroby wprowadzono ten test w latach 70-tych XX wieku. Po podaniu dożylnie lidokainy w dawce 1mg/kg dokonuje się pomiaru MEGX we krwi. U zdrowych pacjentów maksymalne zwiększenie stężenia MEGX w osoczu następuje 15 minut od dożylnego podania leku. Test stosowany jest przy kwalifikacji pacjentów do resekcji wątroby, a także przed wykonaniem zespo-

wrotno-układowych. U pacjentów z marskością wątroby maksymalne stężenie metabolitu zostaje osiągnięte ok 4 godziny od podania leku. Wyniki tego testu dobrze korelują ze skalą Childa. Pozwala on na różnicowanie przewlekłego zapalenia wątroby i marskości. Nieznaczne upośledzenie funkcji wątroby może nie mieć odzwierciedlenia w wyniku tego testu [52].

Zdolność wątroby do syntezowania można określić oznaczając aktywność czynników krzepnięcia. Mają one stosunkowo krótki okres półtrwania, co pozwala interpretować wyniki jako wskaźnik ostrego uszkodzenia wątroby. Są to czynniki zależne od witaminy K (II, VII, IX, X) [52].

Wskaźnik ketonowy pozwolił na stworzenie klasyfikacji określającej stan energetyczny wątroby. W okresie zaburzeń metabolicznych dochodzi do sytuacji gdzie substratem energetycznym dla mitochondriów stają się kwasy tłuszczowe, których metabolitem w procesie beta-oksydacji są ciała ketonowe. Stężenie ciał ketonowych we krwi w żyłach wątrobowych jest analogiczne ze stężeniem we krwi tętniczej na obwodzie. Wskaźnik ketonowy (WK) jest ilorazem stężeń acetooctanu i beta-hydroksymaślanu. Ustalono na jego podstawie 3 grupy energetyczne : A – $WK > 0,7$ – normalny, B – $WK 0,4 - 0,7$ – ostrzegawczy i C - $<0,4$ krytyczny [20].

Dokładniejszym miernikiem czynności mitochondriów wątrobowych jest oznaczanie wskaźnika tolerancji oksydoredukcyjnej (RTI – redox tolerance index). Wykonuje się go wykonując pomiary po doustnym podaniu 75g glukozy, w odstępach 30 minutowych przez dwie godziny. Na podstawie wyników stworzono również trzy grupy klasyfikacyjne w zależności od wartości uzyskanego wskaźnika [20, 54].

Szczególną trudność stanowiło stworzenie odpowiedniej skali prognostycznej, pozwalającej z jednej strony określić wydolność czynnościową miąższu wątroby z drugiej zaś oszacować ryzyko niewydolności miąższu wątroby po wykonanym zabiegu operacyjnym. Pierwszą powszechnie wprowadzoną do szerokiego stosowania skalą była opracowana w 1964 roku skala Childa i Turcotte'a [55]. Na początku była ona stosowana do oceny rezerwy czynnościowej marskiej wątroby przed wykonaniem zespołów wrotno-systemowych. Pierwotnie opublikowana skala oparta była o trzy objawy kliniczne niewydolności wątroby, tj.: niedożywienie, wodobrzusze, encefalopatia oraz dwa parametry biochemiczne: stężenie albumin i bilirubiny w osoczu. Na podstawie wyżej

wymienionych parametrów pacjenta klasyfikowano w odpowiedniej grupie A, B lub C; i związanym z tym wzrostem ryzyka operacji, największe ryzyko w stopniu C. Klasyfikację Childa i Turcotte'a przedstawia tabela 4.

Tabela 4. Klasyfikacja Childa i Turcotte'a.

Grupa	A	B	C
Wodobrzusze	brak	Niewielkie	umiarkowane
Encefalopatia	Brak	I – II stopnia	III – IV stopnia
Odżywienie	Dobre	Upośledzone	znacznie upośledzone
bilirubina (mg%)	<2	2—3	>3
albumina (g%)	>3,5	2,8—3,5	<2,8

Pacjenta kwalifikowano do grupy najbardziej zaawansowanego parametru. Wystarczyło, że jeden parametr przyszerogowywał pacjenta do grupy C, pacjent klasyfikowany był w grupie C, nawet jeżeli pozostałe parametry klasyfikowały go w niższych grupach. Dodatkowo ocena takich parametrów jak odżywienie, czy wodobrzusze była w znacznym stopniu subiektywna, zależna od interpretacji badającego.

Z uwagi na powyższą niedoskonałość w 1971 roku wprowadzono modyfikację do klasyfikacji Childa. Polegała ona na nadaniu punktów poszczególnym cechom, a następnie przyporządkowywaniu pacjenta do poszczególnej grupy na podstawie sumy punktów. 5-7 pkt – stopień A, 8-12 stopień B, 13-15 stopień C.

Uwzględniając również czas protrombinowy, kolejnej modyfikacji skali dokonał Pough. Z jednej strony zmienił on zakres punktacji dla poszczególnych stopni, z drugiej zakwalifikował pacjentów do poszczególnych grup na podstawie wydłużenia czasu protrombinowego powyżej normy, powyżej 4s. dla stopnia A, 4-6 s. dla stopnia B, powyżej 6 sekund dla stopnia C. Skutkiem dalszych badań było wymienienie czasu protrombinowego i zastąpienie go wskaźnikiem protrombinowym [20].

Testy oddechowe

Analiza zawartości znakowanego CO_2 w powietrzu wydychanym stanowi podstawę całej generacji metod diagnostyki czynnościowej przewodu pokarmowego w postaci tzw. testów oddechowych. W zależności od rodzaju zastosowanego substratu [56] umożliwiają one analizowanie aktywności poszczególnych enzymów, całych szlaków metabolicznych albo dynamiki procesów zachodzących przed wchłonięciem i metabolizowaniem substratu. W przypadku testów z zastosowaniem izotopów węgla powstały w następstwie przemian metabolicznych znakowany dwutlenek węgla oznaczany jest w powietrzu wydychanym, co umożliwia wnioskowanie o danym elemencie stanu czynnościowego układu pokarmowego: rezerw czynnościowych wątroby [57-60], opróżniania żołądkowego dla pokarmów stałych i płynnych [61, 62], trawienia i wchłaniania substancji odżywczych, stanie flory jelitowej [63] oraz czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki [64, 65]. Szybki wzrost znakowanego CO_2 w powietrzu wydychanym po podaniu substratu pozwala na dokładne badanie kinetyki interesującego nas procesu. Wyróżnia to testy ze znakowanym węglem od testów z użyciem innych stabilnych izotopów (^{15}N , ^{18}O , Deuter), w których pomiar dotyczy jedynie skumulowanej ilości wydalanego znakowanego materiału [66, 67].

Metoda oznaczania stężenia znakowanego atomu węgla w powietrzu wydychanym wykorzystuje różnicę częstotliwości wibracji w liniowej cząsteczce CO_2 cięższego atomu ^{13}C w porównaniu do lżejszego ^{12}C , co daje przesunięcie w zakresie widma pochłaniania w podczerwieni. Różnica ta jest na tyle duża, że może być wykryta metodami spektrometrycznymi, a ponieważ żaden inny składnik powietrza wydychanego przez człowieka nie pochłania w tym samym zakresie długości fal, nie ma konieczności żmudnego oczyszczania próbek. Z tego względu nie jest wymagany specjalistycznie szkolony personel, a stosowana aparatura, nie wymaga również specjalnej pracowni, mieszczącej się w całości na przeciętnym biurku

Test oddechowy z ^{13}C -metacetyną w badaniu czynności wątroby

Olbrzymia różnorodność niepolarnych produktów metabolizmu i związków pochodzenia obcego jest w organizmie modyfikowana przez nieswoisty układ enzymatyczny hepatocytów, zawarty w siateczce śródplazmatycznej. Głównymi składnikami tego układu są: cytochrom P-450 oraz enzym reduktaza cytochromu c współdziałający z $\text{NADPH} + \text{H}^+$. Dzięki jego bardzo małej swoistości liczba mechanizmów, za pośrednictwem których organizm dokonuje modyfikacji związków niepolarnych jest niewielka i sprowadza się generalnie do reakcji utleniania (oksydacji), która ma na celu zwiększenie polarności i rozpuszczalności w wodzie. Cytochrom P-450 stanowi prawie 1/5 całości białek siateczki śródplazmatycznej, jego zawartość w hepatocytach jest 5-10 razy większa niż sumaryczna zawartość wszystkich cytochromów mitochondrialnych. Utlenianie mikrosomalne (P-450) stanowi prawie 20% oksydacyjnej przemiany wątroby i pochłania ok. 6% tlenu zużywanego przez cały organizm [68]. Wśród typów utleniania mikrosomalnego wyróżnia się hydroksylację pierścienia aromatycznego, utlenianie łańcucha bocznego węglowodorów aromatycznych z wytworzeniem grupy hydroksylowej lub karboksylowej, dealkilację (demetylację), deaminację, itp.

^{13}C -Metacetyna, znakowana pochodna fenacetyny, podlega w wątrobie oksydatywnej dealkilacji do paracetamolu i $^{13}\text{CO}_2$, zależnej od cytochromu P450 (Cyp450 1A2). Metacetynę cechuje w warunkach fizjologicznych bardzo szybki metabolizm i niewielka toksyczność przy stosowaniu niewielkich dawek [69]. Podawana jest doustnie w dawce 2 mg/kg m.c., rozpuszczona w herbacie [70-72]. Wykonanie badania jest nieskomplikowane, jest to test nieinwazyjny, pozbawiony ryzyka powikłań. Z drugiej strony charakteryzuje się dużą czułością i daje możliwość dynamicznej oceny rezerwy czynnościowej mięszu wątroby [67].

Rozdział II

CEL PRACY

Resekcje częściowe wątroby z powodu zmian ogniskowych są obecnie standardowymi operacjami wykonywanymi w ośrodkach chirurgicznych na całym Świecie. Aktualna technika chirurgiczna pozwala na praktycznie nieograniczone zabiegi hepatektomii, zarówno resekcji anatomicznych jak i nieanatomicznych. Pozostaje jednak nadal trudną decyzją czy i w jakim zakresie można bezpiecznie wyciąć część wątroby, tak by nie wywołać po zabiegu jej ostrej niewydolności wraz z wszystkimi konsekwencjami ze zgonem pacjenta łącznie.

Test oddechowy z użyciem metacetyny znakowanej węglem ^{13}C jest testem czynnościowym, określającym dynamicznie czynność wątroby. Wśród głównych korzyści wynikających z jego stosowania wymieniane są: powtarzalność wyników, łatwość wykonania, brak działań nieporządanych po podaniu substratu. Farmakokinetyka metacetyny pozwala na ocenę funkcji detoksykacyjnej hepatocytów nie tylko w okresie przedoperacyjnym, ale również w pierwszych dobach po leczeniu operacyjnym, nawet u pacjentów utrzymywanych w śpiączce farmakologicznej w Oddziale Intensywnej Terapii, bez w pełni uruchomionego pasażu przez przewód pokarmowy. Substrat ten wchłania się bezpośrednio w żołądku, a jego metabolizm jest niezależny od przepływu wątrobowego czy stanu motoryki żołądka i dalszych odcinków cewy pokarmowej [67, 73].

Jednoznaczne kryteria oceny klinicznej oparte o test metacetynowy, przy ustaleniu wartości minimalnej CUD, jako przeciwwskazania do resekcji, mogą przyczynić się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia pooperacyjnych powikłań metabolicznych po hepatektomii. Test ten może mieć decydujący wpływ na odpowiedni dobór metody chirurgicznego leczenia zmian ogniskowych wątroby w zależności od rezerwy czynnościowej pozostawionej masy hepatocytów. Dotychczas nie podjęto badań nad zastosowaniem testu MBT do rutynowej oceny wydolności wątroby pozwalającej kwalifikować chorego do zabiegu resekcyjnego.

Głównym celem pracy jest ocena dynamiki i wielkości obserwowanych zmian wydolności pozostawionego mięszu wątroby po częściowym wycięciu wątroby ocenianych testem oddechowym, z wykorzystaniem metacetyny znakowanej węglem ^{13}C (MBT) w stosunku do wartości wyjściowych uzyskiwanych u pacjentów przed leczeniem operacyjnym.

Jednocześnie praca stanowi próbę oceny przydatności MBT w pooperacyjnym monitorowaniu powrotu prawidłowej funkcji wątroby, wskazania niekorzystnych rokowniczo wyników testu oraz określenia zakresu wyników pozwalających szacować bezpieczną rozległość resekcji w oparciu przedoperacyjny rezultat testu MBT.

Rozdział III

MATERIAŁ

Przedoperacyjny test wydolności wątroby MBT wykonano ogółem u 54 pacjentów, z czego do analizy włączono 24 pacjentów operowanych w I Klinice Chirurgii Ogólnej w okresie od stycznia 2001 do grudnia 2004 roku z powodu zmian ogniskowych w wątrobie. Wszyscy chorzy spełniali kryteria włączenia do badania. Pozostałych 30 pacjentów z ostatecznie wykluczoną patologią w zakresie wątroby potwierdziło zakres norm podanych przez producenta, uzyskane wyniki przedstawiono w metodyce badania. W analizowanej grupie pacjentów przed zabiegiem operacyjnym wykonywano badanie podmiotowe i przedmiotowe w tym ocenę stanu ogólnego pacjenta wg ASA, a także EKG, RTG klatki piersiowej uzupełnione o kwalifikację internistyczną do hepatektomii w trybie planowym. Podstawowe badania morfologii krwi, badania biochemiczne w tym, poziom albumin, bilirubiny, aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP), fosfatazy alkalicznej (PA), parametrów krzepnięcia (INR, APTT).

Rozponanie ogniska patologicznego w wątrobie potwierdzone było w dwóch badaniach obrazowych USG i KT jamy brzusznej. U każdego pacjenta wykonywano badanie endoskopowe gastro i kolonoskopowe celem wykluczenia obecności ogniska pierwotnego w zakresie żołądka i jelita grubego. U pacjentów z niejednoznacznym obrazem makroskopowym wykonywano przedoperacyjnie biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) celem sprecyzowania rozpoznania. Każdy włączony do badania pacjent miał wykonywane badanie testem MBT w tygodniu poprzedzającym leczenie operacyjne.

Kryteria resekcyjności zmian obejmowały: lokalizację w jednym płacie, brak cech naciekania głównych pni naczyniowych i/lub wnęki wątroby, brak zmian w pozostawianym po operacji płacie wątroby, brak cech naciekania narządów sąsiednich. Stwierdzenie cech rozsiewu wewnątrztrzewnowego i zmian metastatycznych w węzłach chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej, podejrzanych zmian ogniskowych w płucach i innych przerzutów odległych stanowiło również czynnik wykluczający celowość wykonania hepatektomii.

Kryteria włączenia i wyłączenia do badania przedstawiono w tabeli poniżej. (tab. 5).

Tabela 5. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizy.

Kryteria włączenia do analizy	Kryteria wyłączenia z analizy
<ul style="list-style-type: none"> - świadoma zgoda pacjenta na wykonywanie testów oddechowych (MBT) i proponowany zabieg operacyjny. - obecność resekcyjnej zmiany ogniskowej w wątrobie w przedoperacyjnych badaniach obrazowych kwalifikowanej do zabiegu operacyjnego - uzyskane wyniki klasycznych parametrów biochemicznych i ocena ASA (st. I i II) pozwalające na kwalifikację pacjenta do hepatektomii. - prawidłowy wynik testu oddechowego z użyciem metacetyny (MBT) wykonanego przed zabiegiem operacyjnym. - wykonana resekcja miąższu wątroby bez innej dodatkowej ingerencji chirurgicznej w trakcie zabiegu operacyjnego. 	<ul style="list-style-type: none"> - brak zgody pacjenta na wykonywanie badań. - jednocześnie wykonany zabieg operacyjny odcinka przewodu pokarmowego, uniemożliwiający wykonywanie testu w przebiegu pooperacyjnym. - wystąpienie w przebiegu pooperacyjnym powikłań mogących wpłynąć na ilość wydalanego CO₂ (np. powikłania septyczne, niewydolność oddechowa wymagająca przedłużonej respiratoroterapii, niewydolność wielonarządowa).

Powyższe kryteria w badanym okresie ostatecznie spełniło 19 pacjentów w wieku 35 – 76 lat co pozwoliło na włączenie do analizy. W badanej grupie było 12 mężczyzn i 7 kobiet. Średnia wieku operowanych chorych to 58,32 lat, odchylenie standardowe wyniosło $\pm 11,59$ lat. Z uwagi na wystąpienie powikłań septycznych (ropień

wewnątrzbrzuszy) lub przetoki żółciowej, wymagających kolejnej interwencji zabiegowej, w tym relaparotomii, z grupy 24 chorych pierwotnie zakwalifikowanych do badania z analizy wyłączono 5 pacjentów. U jednego chorego z grupy poddanej analizie w przebiegu pooperacyjnym wystąpiły objawy ostrej niewydolności wątroby, która w konsekwencji doprowadziła do zgonu pacjenta.

W tabeli poniżej przedstawiono ostateczne rozpoznania chorych kwalifikowanych do zabiegu operacyjnego uzyskane na podstawie badania histopatologicznego preparatów operacyjnych. (tab. 6.)

Tabela 6. Ostateczne rozpoznanie histopatologiczne u chorych kwalifikowanych do hepatektomii.

Wskazanie do resekcji wątroby	Liczba pacjentów
Rak wątrobowokomórkowy	n=8
Izolowany przerzut raka jelita grubego	n=7
Naczyniak	n=1
FNH	n=2
Guczolak	n=1

W badanym materiale z powodu raka wątrobowokomórkowego operowano 8 pacjentów. W 7 przypadkach wskazaniem do resekcji był izolowany przerzut raka jelita grubego, bez cech rozsiewu wewnątrztrzewnowego, we wszystkich przypadkach były to zmiany metachroniczne, stwierdzone w trakcie badań kontrolnych (follow up) wykonywanych w ramach Programu Leczenia Raka Jelita Grubego prowadzonego w tym okresie w Klinice. Pacjent operowany z powodu naczyniaka wątroby został zakwalifikowany do zabiegu z uwagi na narastanie rozmiarów guza w czasie kilkuletniej obserwacji, wycięty guz w badaniu patologicznym przekraczał 12 cm średnicy. Dwie pacjentki operowane z powodu zmian ogniskowych o niejasnej morfologii w przedoperacyjnie wykonanych badaniach obrazowych ostatecznie, w badaniach

histopatologicznych zweryfikowanych jako FNH (focal nodular hyperplasia). W jednym przypadku ostateczny wynik badania histopatologicznego pozwolił na rozpoznanie gruczolaka.

U przedstawionych powyżej pacjentów wykonano łącznie 11 resekcji całego płata wątroby, w pozostałych przypadkach zakres resekcji nie przekraczał dwóch segmentów.

Rodzaj wykonanych zabiegów przedstawiono w tabeli (tab.7.).

Tabela 7. Rodzaj wykonanych hepatektomii.

Rodzaj zabiegu operacyjnego	Liczba pacjentów
Lewostronna hemihepatektomia	n=5
Prawostronna hemihepatektomia	n=6
Bisegmentektomia	n=5
Wycięcie pojedynczego segmentu wątroby	n=3

Średni czas trwania zabiegu operacyjnego wynosił $247,5 \pm 25,5$ minut dla hemihepatektomii. W przypadku mniejszych resekcji średni czas trwania operacji wynosił $208,12 \pm 52,9$ minut. W analizie statystycznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w czasie trwania operacji pomiędzy badanymi grupami. (Kolmogorov-Smirnov test, $p=0,12$).

U pacjentów z guzami kwalifikującymi się do usunięcia operacyjnego, decyzję o operacji podejmowano w oparciu o ocenę stanu klinicznego w tym klasyfikację Child's-Pough, ASA oraz na podstawie wyników badań morfologii, badań biochemicznych i enzymatycznych. Wynik testu z użyciem Metacetyny (MBT) był traktowany jako doświadczalny i nie miał decydującego wpływu na kwalifikację, bądź dyskwalifikację od

leczenia operacyjnego. O rodzaju wykonywanego zabiegu chirurgicznego decydowały wyniki badań obrazowych, zarówno przedoperacyjnych – USG, spiralne KT jamy brzusznej, jak i wykonywanych śródoperacyjnie – śródoperacyjna ocena resekcyjności zmian w śródoperacyjnym badaniu USG.

Rozdział IV

METODYKA

Pacjentów zakwalifikowanych do hepatektomii, spełniających kryteria włączenia do analizy poddano obserwacji w jednolitym schemacie. Ocena stanu ogólnego, badanie podmiotowe i przedmiotowe wykonywane były co 6-8 godzin, a ich wyniki odnotowywane w indywidualnej dokumentacji pacjenta.

U wszystkich pacjentów przedoperacyjnie wykonano test oddechowy z użyciem metacetyny znakowanej atomem węgla ^{13}C (Methacetin Breath Test - MBT). Kolejne badania z użyciem testu MBT wykonywano odpowiednio w 1-2, 3-5, 6-8 i 9-10 dobie pooperacyjnej. Za wynik wyjściowy do dalszych analiz przyjęto rezultat badania wykonanego przedoperacyjnie dla danego pacjenta. Badanie wykonywano po nocnej przerwie w posiłkach i nocnym wypoczynku. Z analizy wyłączono pacjentów gorączkujących i/lub prezentujących objawy septyczne, celem wykluczenia zmian ilości wydalanego dwutlenku węgla co miało na celu standaryzację wykonywanego testu.

Standardową dawkę 75 mg metacetyny znakowanej węglem ^{13}C pacjent otrzymywał doustnie rozpuszczoną w 200 ml gorzkiej herbaty. Tak przygotowany substrat pacjent wypijał w ciągu jednej minuty, w tym momencie rozpoczynano pomiar czasu do pobrania kolejnych próbek powietrza. Próbki wydychanego powietrza pobierano do szczelnie zamykanych pojemników w następującym schemacie: pierwszą przed wypiciem znacznika, kolejne: druga 5 minut po wypiciu znacznika, przez kolejne 30 minut od wypicia znacznika w odstępach 5-minutowych, później w ciągu kolejnych 30 minut próbki wydychanego powietrza pobierano co 10 minut. Łącznie uzyskiwano do oznaczeń 10 próbek wydychanego powietrza przy każdym badaniu. Pojemniki z powietrzem oznaczane były od 1-10; przy czym pojemnik numer 1 był próbką powietrza pobranego przed podaniem znacznika, a pojemnik z numerem 10 był wypełniony powietrzem pobranym 60 minut po wypiciu znacznika.

Ilość wydalonego $^{13}\text{CO}_2$ jest mierzona jako przyrost ilorazu $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ ($\Delta^{13}\text{CO}_2$ per mil) względem wartości wyjściowej (zmierzonej przed podaniem substratu). Wyrażana jako procent dawki podanej/h oraz jej pochodna – dawka skumulowana (CD – CUM – cumulative dose, %), oznaczająca całkowitą ilość $^{13}\text{CO}_2$ wyprodukowaną przez enzym docelowy z oznakowanego substratu po danym czasie badania, w postaci odsetka dawki podanej. Ostatni parametr określany bywa także jako odzyskany odsetek dawki

(PDR – percente dose recovered) lub pole pod krzywą (AUC – area under curve). W niektórych badaniach nad kinetyką przemian podaje się również maksymalną zmierzoną wartość PDR (PDR_{max}). Dzięki porównaniu wyników badania u danego pacjenta z wzorcową bazą danych przeliczoną na powierzchnię masy ciała, a zatem uwzględniającą zarówno masę jak i wzrost badanego można określić stan wydolności i rezerw czynnościowych wątroby pacjenta [72, 74-76].

Zawartość znakowanego $^{13}CO_2$ w uzyskanych dziesięciu próbkach wydychanego powietrza oznaczano z użyciem spektrofotometru w podczerwieni (IRIS, Wagner Analysen GmbH, Germany - Fot. 1. Fot 2). Uzyskane dane gromadzono w arkuszach kalkulacyjnych programu Microsoft Excel.

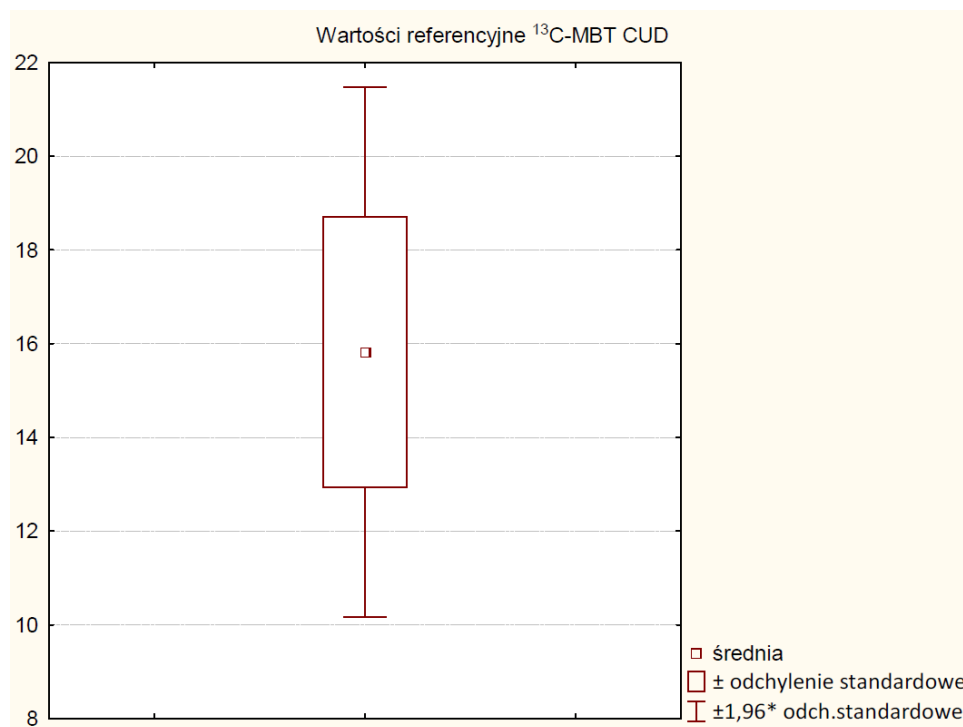


Fotografia 1. Spektrofotometr IRIS stosowany do wykonywania oznaczeń.



Fotografia 2. Spektrofotometr wraz z pojemnikami na próbki wydychanego powietrza.

Na podstawie grupy 30 zdrowych osób z wykluczoną patologią wątroby badanych w latach 2001–2002 testem MBT, ustalono wartości referencyjne CUD, które są zbieżne z podanymi przez producenta (tab.8. i ryc. 6).



Rycina 6. Rozkład wartości referencyjnych w grupie kontrolnej 30 pacjentów bez patologii wątroby.

Tabela 8. Wynik CUD po 60 minutach w teście MBT u pacjentów bez patologii w zakresie wątroby.

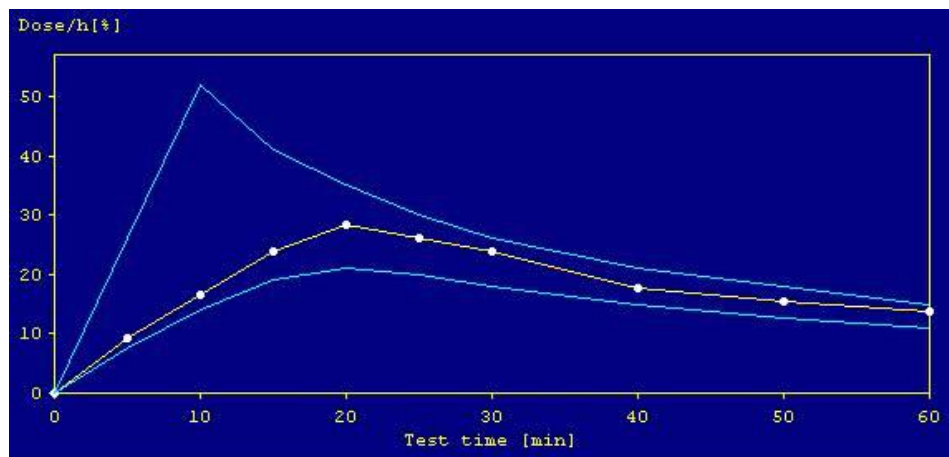
Pacjent (nr)	Wartość ¹³ C-MBT po 60 minutach (CUD)
1.	14,4
2.	16,6
3.	12,8
4.	19,1
5.	13,9
6.	22
7.	17,1
8.	14,9
9.	10,6
10.	11,1
11.	15,5
12.	12,9
13.	20
14.	12,6
15.	18,7
16.	16,9
17.	15
18.	17,3
19.	11,8
20.	14,3
21.	16,1
22.	12,8
23.	19,2
24.	14
25.	20,4
26.	18,2
27.	17,3
28.	16
29.	15,1
30.	18

Nie stosowano podziału pacjentów w zależności od techniki użytej do przecinania mięszu wątroby (CUSA - Cavatron Ultrasonic Surgical Aspirator, Argon Beam Coagulation;) uznając, że rodzaj użytego instrumentarium do rozdzielania mięszu wątroby i koagulacji naczyń nie ma wpływu na metabolizm wątroby. W trakcie wykonywania resekcji nie stosowano również manewru Pringla co wyklucza możliwość uszkodzenia wątroby w wyniku przejściowego niedokrwienia narządu.

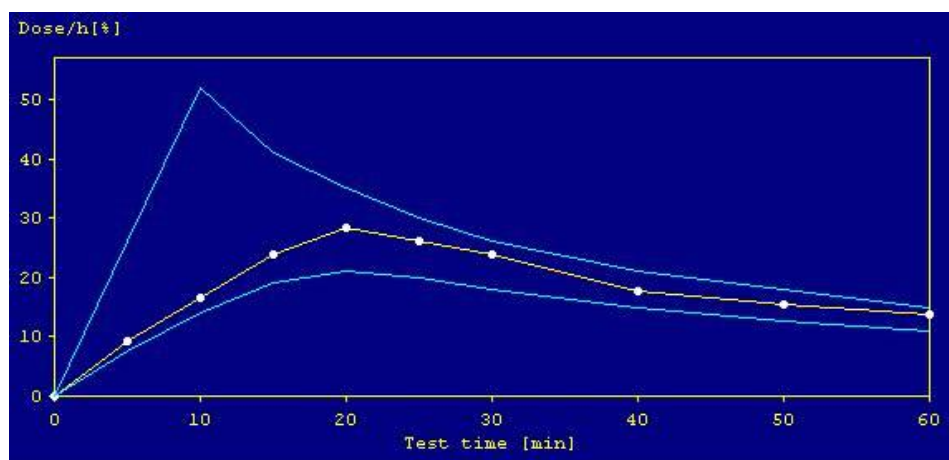
Wszyscy pacjenci zostali poddani jednakowemu, standardowemu postępowaniu przy znieczuleniu ogólnym z użyciem izofluranu, opioidów i atracurium jako środka zwiotczającego. W przebiegu pooperacyjnym przyjęto jednolity model leczenia przeciwbólowego, zgodnie z założeniami polipragmazji stosowano leki z grupy NSAID wraz z acetaminofenem, w pierwszych dobach uzupełnione opiatami. U wszystkich pacjentów stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową heparynami drobnocząsteczkowymi podawanymi podskórnymi. Stosowano również u wszystkich chorych profilaktycznie w okresie pooperacyjnym dożylnie bloker pompy protonowej (PPI). W pierwszej dobie pooperacyjnej pacjentom podawano dietę płynną, którą stopniowo rozszerzano w kolejnych dobach. W związku z krótkotrwałym okresem głodzenia i szybko włączanym żywieniem dojelitowym w badanej grupie pacjenci nie wymagali suplementacji żywieniem pozajelitowym w okresie pooperacyjnym. Rehabilitację pooperacyjną rozpoczynano w pierwszej dobie pooperacyjnej, stopniowo uruchamiając pacjentów w kolejnych dobach.

W teście oddechowym z użyciem metacetyny oceniano dwa parametry: skumulowany procent dawki (cumulative dose diagram – CUD), czyli procent dawki podanej wydany przez godzinę od podania substratu oraz kinetykę metabolizmu przedstawiającą dynamicznie procent podanej dawki w przedziale czasu i określającej czas do maksymalnego wydalania $^{13}\text{CO}_2$. W wynikach uwzględniano wartość średnią i odchylenie standardowe.

Przykładowe wykresy uzyskiwane w wyniku przeprowadzonych oznaczeń przedstawiają ryciny 7 i 8.



Rycina 7. Kinetyka metabolizmu znakowanej metacetyny.



Rycina 8. Pojemność czynnościowa, skumulowany procent dawki podanej (CUD).

Analizie poddano również zmiany poziomu standardowo oznaczanych w czasie pooperacyjnej obserwacji parameterów biochemicznych: transaminaz, albuminy, cholinesterazy, GGTP oraz parameterów układu krzepnięcia.

Porównano również poziom parametrów biochemicznych oznaczonych przedoperacyjnie oraz w poszczególnych dobach pooperacyjnych w analogicznym schemacie jak wykonywano badania kontrolne testem oddechowym w kontekście zakresu wykonywanej resekcji oraz zmian w stosunku do wyniku przedoperacyjnego, wyjściowego.

Analizę statystyczną danych przeprowadzono w programie STATISTICA 9.0. Ze względu na małą liczebność próby w analizie statystycznej zastosowano testy nieparametryczne. Zastosowano test Friedmana dla n próbek zależnych, z hipotezą zerową zakładającą, że próby pochodzą z tej samej populacji. Dla oceny zależności między zmiennymi niezależnymi (typ zabiegu: hemihepatektomia vs. segmentektomie oraz wyjściowa, przedzabiegowa wartość danego parametru), a zmiennymi zależnymi (wartości parametrów w dobach pozabiegowych) zastosowano analizę regresji wielokrotnej z określeniem współczynnika korelacji liniowej Pearsona, który jest miernikiem siły związku prostoliniowego między dwiema cechami.

Dodatkowo wykonany został model regresji wieloczynnikowej w zależności od czasu trwania operacji, typu wykonanego zabiegu (hemihepatektomia / resekcja jednego lub dwóch segmentów) i przedoperacyjnej (bazowej) wartości CUD jako zmiennej niezależnej i pooperacyjnego CUD w dobie pierwszej i drugiej jako zmiennej zależnej.

Rozdział V

WYNIKI

U wszystkich ostatecznie zakwalifikowanych do analizy pacjentów wykonano test MBT zgodnie z przyjętymi założeniami wykonując oznaczenia w odpowiednich dobach pooperacyjnych 1-2 , 3-5 , 6-8 i 9-10. W badanej grupie chorych nie wystąpiły okoliczności uniemożliwiające przeprowadzenie testu, nie było również konieczności powtarzania wykonanych oznaczeń. Uzyskane wyniki testu oddechowego MBT u zakwalifikowanych do analizy pacjentów przedstawia poniższa tabela (tab. 9.).

Tabela 9. Wyniki testu MBT w analizowanej grupie pacjentów. Zakres wykonanej resekcji : A – hemihepatektomia; B – segmentektomia/bisegmentektomia.

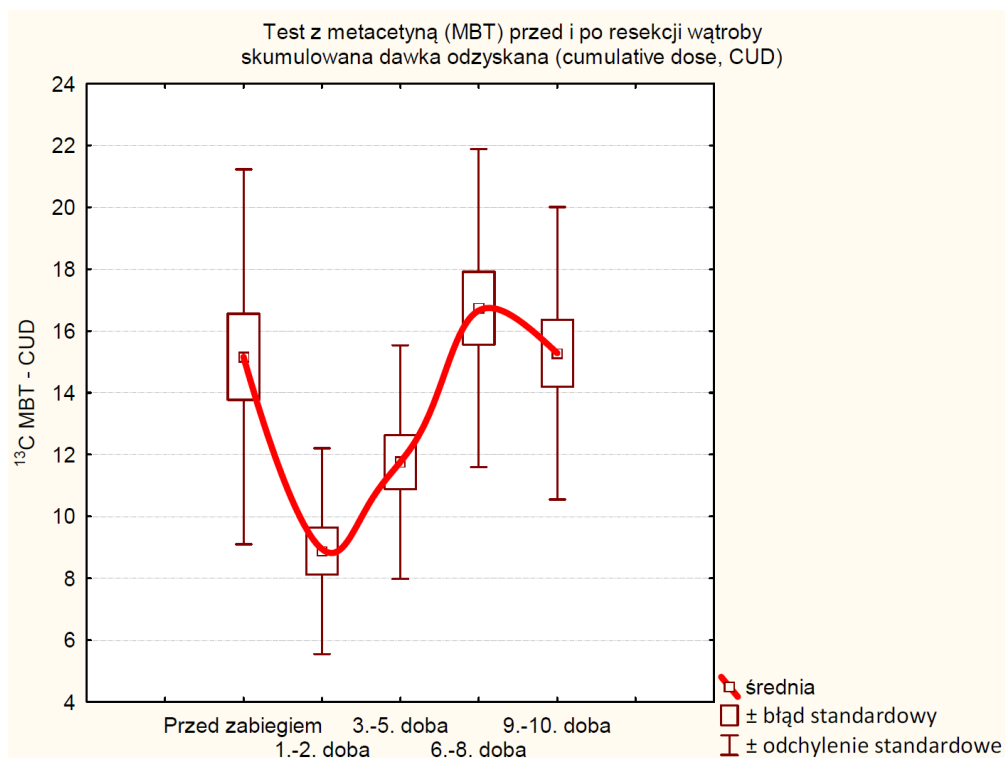
Wyniki testu oddechowego z metacetyną (skumulowana wartość odzyskana, CUD)						
	Typ zabiegu	Przed zabiegiem	1.-2. doba	3.-5. Doba	6.-8. doba	9.-10. Doba
1	A	18,8	9,1	14,5	21,3	19,6
2	A	14,6	8,4	10,4	14,3	14
3	B	10,8	9,5	10,3	12,2	12
4	A	17,1	8,2	14	23,9	20
5	B	11,9	10,8	11,3	13	11,1
6	A	20	10,3	11,2	13,9	14,5
7	A	19,1	10	9,2	9	8,1
8	B	12,9	11,7	13,3	16,7	14
9	B	8,6	8	9,2	11,9	12,2
10	A	24,4	14,6	18	20,3	25,4
11	A	7	4,1	10,6	24,3	16,6
12	B	8	7	10	12,6	11,2
13	B	20,5	13,4	14,8	19	20
14	A	10,6	2,5	2,5	19,9	14,2
15	B	16,7	10,1	12	17,1	16
16	B	14,9	9	15,2	17,4	15,1
17	A	13	4,2	13,9	19,2	16
18	B	30,3	13,3	17,4	25	23
19	A	8,9	4,5	5,6	7	7,3

Analizę statystyczną danych przeprowadzono w programie STATISTICA 9.0. Ze względu na małą liczebność próby w analizie statystycznej zastosowano testy nieparametryczne. Zastosowano test Friedmana dla n próbek zależnych, z hipotezą zerową zakładającą, że próby pochodzą z tej samej populacji.

Test Friedmana dla wyników uzyskanych przy pomocy testu oddechowego (skumulowana dawka odzyskana, CUD) przed resekcją wątroby oraz w kolejnych dobach pooperacyjnych potwierdził, że istnieje statystycznie istotna różnica między pomiarami wykonanymi przedoperacyjnie, a także w kolejnych dobach pooperacyjnych, przy poziomie istotności $p < 0,05$. Wyniki testu Friedmana przedstawiono w tabeli 10 oraz w postaci graficznej z nałożoną linią trendu na rycinie 9.

Tabela 10. Wynik testu Friedmana ANOVA dla zmian CUD w teście MBT obserwowane w okresie pooperacyjnym.

Friedman ANOVA i współczynnik zgodności Kendalla (CUD)				
ANOVA χ^2 (N = 19, df = 4) = 44,35884 p = 0,00000				
Współczynnik zgodności = 0,58367 Średnia ranga r = 0,56054				
Zmienna	Średnia ranga	Suma rang	Średnia	Odchylenie standardowe.
Przed zabiegiem	3,473684	66,00000	15,16316	6,064946
1.-2. doba	1,184211	22,50000	8,87895	3,326423
3.-5. doba	2,447368	46,50000	11,75789	3,779376
6.-8. doba	4,263158	81,00000	16,73684	5,141250
9.-10. doba	3,631579	69,00000	15,27895	4,729879

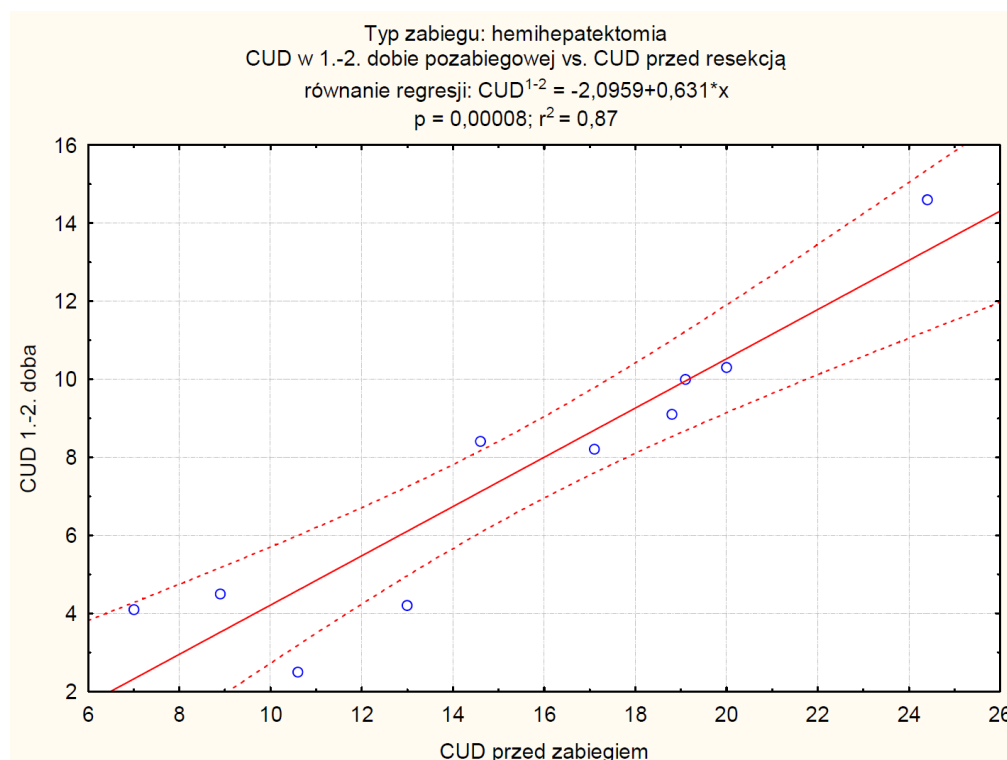


Rycina 9. Krzywa zmian wyników testu MBT po hepatektomii.

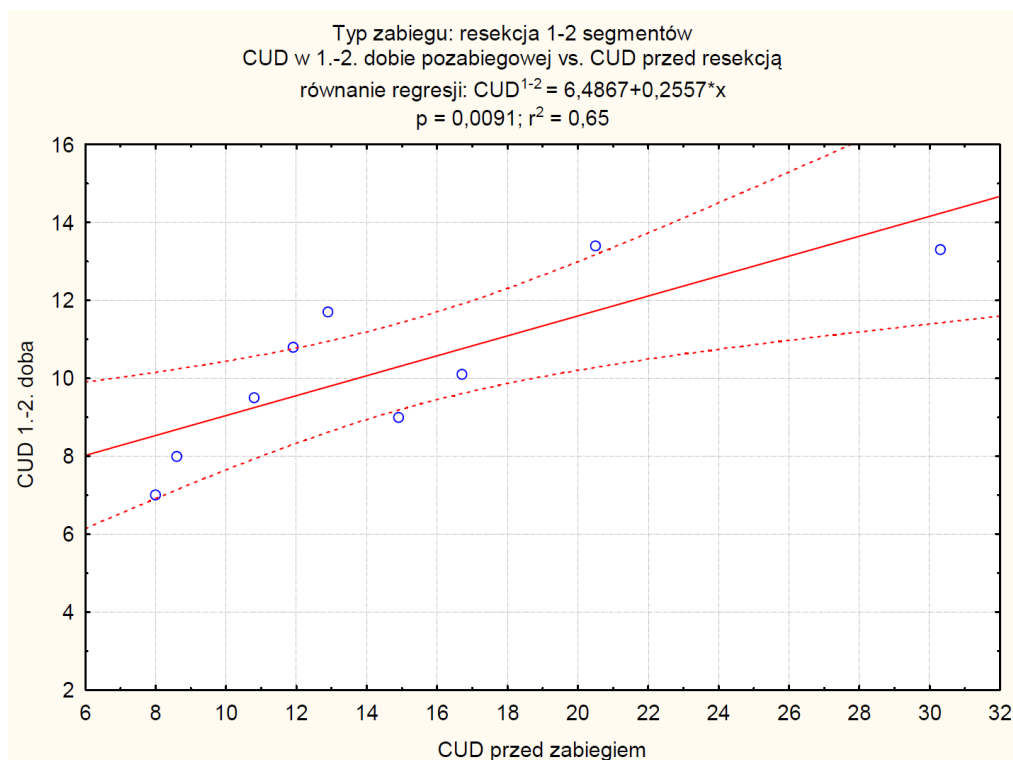
Na szczególną uwagę zasługuje fakt znacznego przejściowego spadku aktywności dehydrogenazy związanej z układem cytochromu P450, co obrazują wyniki wydolności wątroby w teście MBT obserwowane w 1-2 dobie pooperacyjnej. Obserwowany w tej analizie spadek średniej wartości CUD wynosił 40 % w stosunku do wartości wyjściowej. W dobach 3-5 dochodziło do stopniowego wzrostu aktywności dehydrogenazy, z maksimum osiąganym około 6-8 doby po hepatektomii. Stwierdzono zwiększoną o około 10% aktywność badanego układu enzymatycznego w stosunku do wartości wyjściowej. Powrót do wyjściowej wartości wyników testu MBT obserwowano w 10 dobie pooperacyjnej ($P < 0,05$) niepowikłanego przebiegu pooperacyjnego.

Dla oceny zależności między zmiennymi niezależnymi (typ zabiegu: hemihepatektomia vs. segmentektomie oraz wyjściowa, przedzabiegowa wartość CUD), a zmiennymi zależnymi (wartości CUD w 1.-2. dobie pozabiegowej) zastosowano analizę regresji z określeniem współczynnika korelacji liniowej Pearsona, który jest miernikiem siły związku prostoliniowego między dwiema cechami mierzalnymi. Na podstawie analizy stwierdzono silną liniową korelację między wartością wyjściową CUD,

a wartością CUD w 1-2 dobie pozabiegowej w zależności od typu zabiegu. Skategoryzowane wykresy rozrzutu wraz z 95% przedziałami ufności i równaniami regresji przedstawiają dla hemihepatektomii na ryc. 10 i dla resekcji dwóch i mniej segmentów wątroby na ryc. 11.



Rycina 10. Skategoryzowany wykres rozrzutu z równaniem regresji i przedziałami ufności dla pacjentów po hemihepatektomii uzyskiwanych wyników CUD w okresie przedoperacyjnym i oznaczonych pooperacyjnie w 1-2 dobie.



Rycina 11. Skategoryzowany wykres rozrzutu z równaniem regresji i przedziałami ufności dla pacjentów po resekcji maksymalnie dwóch segmentów wątroby uzyskiwanych wyników CUD w okresie przedoperacyjnym i oznaczonych pooperacyjnie w 1-2 dobie.

W przypadku hemihepatektomii zwraca uwagę wysoka wartość współczynnika r^2 . Oznacza ona, że przedstawiona funkcja regresji dla chorych po hemihepatektomii określa w 87% zmienność zmiennej zależnej (pooperacyjnego wyniku testu oddechowego) od zmiennej niezależnej (przedoperacyjnego wyniku testu oddechowego). W przypadku segmentektomii r^2 wynosi 0,65.

Powyższe rezultaty wskazują, że wynik testu oddechowego z metacetyną u chorych po resekcji wątroby w 1-2 dobie pooperacyjnej jest pochodną wyniku przedoperacyjnego (stanowiącego wykładnik rezerwy czynnościowej wątroby) oraz rozległości zabiegu resekcyjnego (hemihepatektomia vs. segmentektomia-bisegmentektomia). U pacjentów z gorszą wydolnością dehydrogenazy związanej z układem cytochromu P450 w badaniu przedoperacyjnym obserwuje się większy spadek wydolności w 1-2 dobie pooperacyjnej szczególnie w przypadku rozleglejszych resekcji

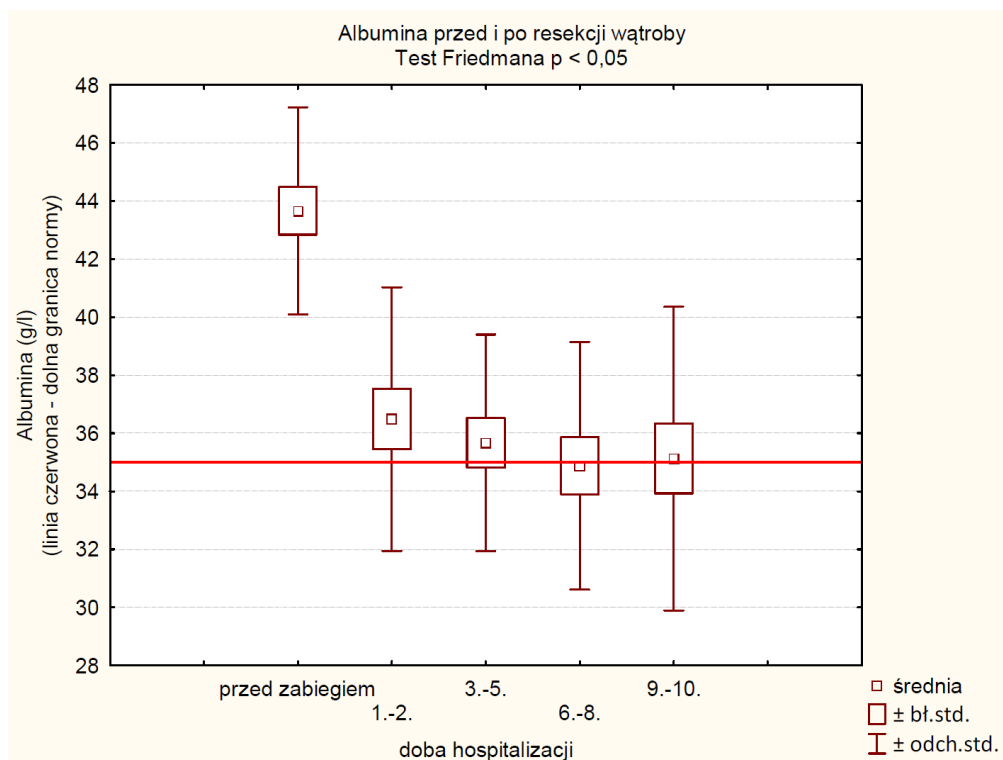
(hemihepatektomia), co wskazuje na zwiększone ryzyko pooperacyjnej niewydolności wątroby u pacjentów z gorszym przedoperacyjnym wynikiem MBT poddawanych rozległym resekcjom.

Test Friedmana w przypadku wyników badań biochemicznych i układu krzepnięcia przed resekcją wątroby oraz w kolejnych dobach pooperacyjnych potwierdził, że istnieje statystycznie istotna różnica między pomiarami przed oraz w kolejnych dobach po operacji w odniesieniu do: transaminaz, albumin, cholinesterazy, GGTP oraz parametrów układu krzepnięcia, przy poziomie istotności $p < 0,05$. Wyniki oznaczenia aktywności fosfatazy alkalicznej przed i po resekcji nie różniły się znamienne. Uzyskane wyniki dla poszczególnych analizowanych parametrów przedstawiają tabele i wykresy umieszczone poniżej.

Tabela 11. Analiza profilu zmian poziomu albumin w osoczu w kolejnych dobach pooperacyjnych.

Friedman ANOVA i współczynnik zgodności Kendalla (Albumina) ANOVA χ^2 (N = 19, df = 4) = 38,93834 p = 0,00000 Współczynnik zgodności = 0,51235 Średnia ranga r = 0,48525

Zmienna	Średnia ranga	Suma rang	Średnia	Odchylenie standardowe.
Przed zabiegiem	4,868421	92,50000	43,65789	3,570919
1.-2. Doba	3,157895	60,00000	36,48947	4,541401
3.-5. Doba	2,631579	50,00000	35,66842	3,727533
6.-8. Doba	2,131579	40,50000	34,87895	4,269215
9.-10. Doba	2,210526	42,00000	35,12632	5,230025



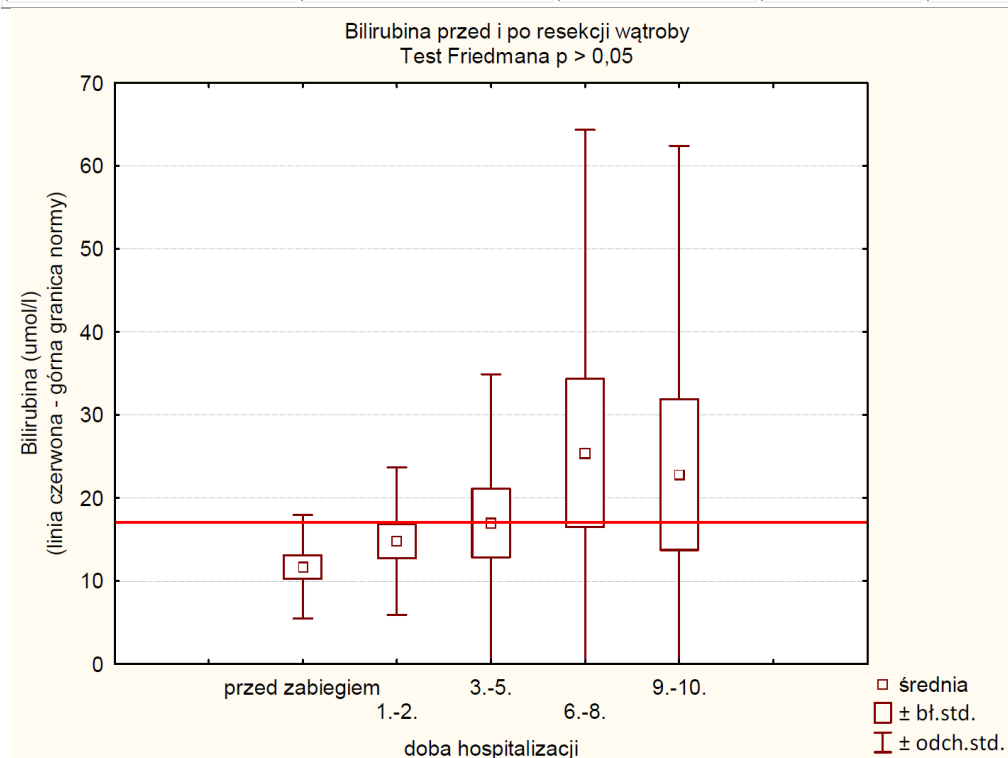
Rycina 12. Profil zmian poziomu albuminy w surowicy w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym i zaznaczoną dolną granicą normy laboratoryjnej.

Przedstawione powyżej zmiany stężenia albuminy w surowicy krwi wskazują na znaczny spadek ich wartości w 1-2 dobie pooperacyjnej z następnie występującym plateau. Przy czym obserwowany w przebiegu pooperacyjnym poziom albumin w surowicy krwi utrzymywał się na poziomie zbliżonym do dolnej granicy normy ($p < 0,05$).

Tabela 12. Analiza profilu zmian poziomu bilirubiny w osoczu w kolejnych dobach pooperacyjnych.

Friedman ANOVA i współczynnik zgodności Kendalla (Bilirubina) ANOVA χ^2 (N = 19, df = 4) = 2,042328 p = 0,72797 Współczynnik zgodności = 0,02687 Średnia ranga r = - 0,0272

Zmienna	Średnia ranga	Suma rang	Średnia	Odchylenie standardowe.
Przed zabiegiem	2,684211	51,00000	11,70000	6,22852
1.-2. Doba	3,105263	59,00000	14,81053	8,89069
3.-5. Doba	2,763158	52,50000	16,97895	17,93530
6.-8. Doba	3,210526	61,00000	25,41579	38,92846
9.-10. Doba	3,236842	61,50000	22,82105	39,59452



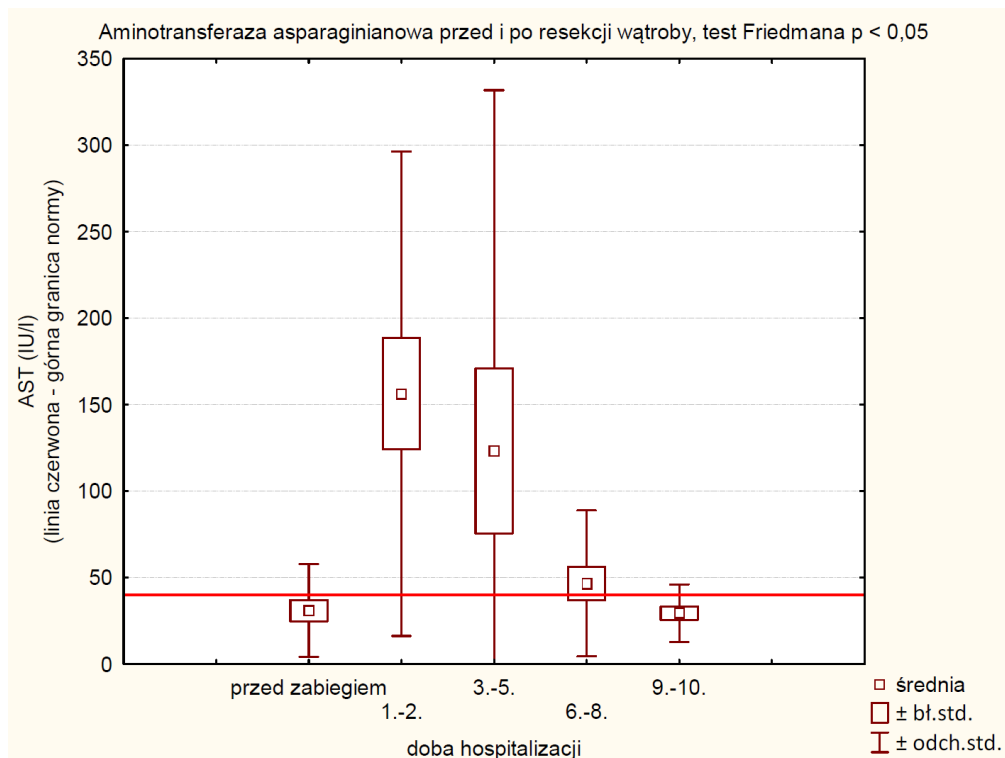
Rycina 13. Profil zmian poziomu bilirubiny w surowicy w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym i zaznaczoną górną granicą normy laboratoryjnej.

Analiza zmian poziomu bilirubiny w surowicy krwi w przebiegu po hepatektomii wskazuje na utrzymujący się jej wzrost do 6-8 doby pooperacyjnej z maksymalnym poziomem nie przekraczającym dwukrotności wartości prawidłowych. W kolejnych pomiarach obserwowano spadek uzyskiwanych wartości, nie stwierdzano jednak powrotu do normy w badanym okresie pooperacyjnym. (P=0,72)

Tabela 13. Analiza profilu zmian poziomu aminotransferazy asparaginianowej w osoczu w kolejnych dobach pooperacyjnych.

Friedman ANOVA i współczynnik zgodności Kendalla (Ast) ANOVA χ^2 (N = 19, df = 4) = 46,18947 p = 0,00000 Współczynnik zgodności = 0,60776 Średnia ranga r = 0,58596

Zmienna	Średnia ranga	Suma rang	Średnia	Odchylenie standardowe.
Przed zabiegiem	2,000000	38,00000	30,9211	26,7629
1.-2. Doba	4,473684	85,00000	156,2737	140,0183
3.-5. Doba	4,157895	79,00000	123,3158	208,4246
6.-8. Doba	2,526316	48,00000	46,7158	42,1739
9.-10. Doba	1,842105	35,00000	29,4684	16,6820



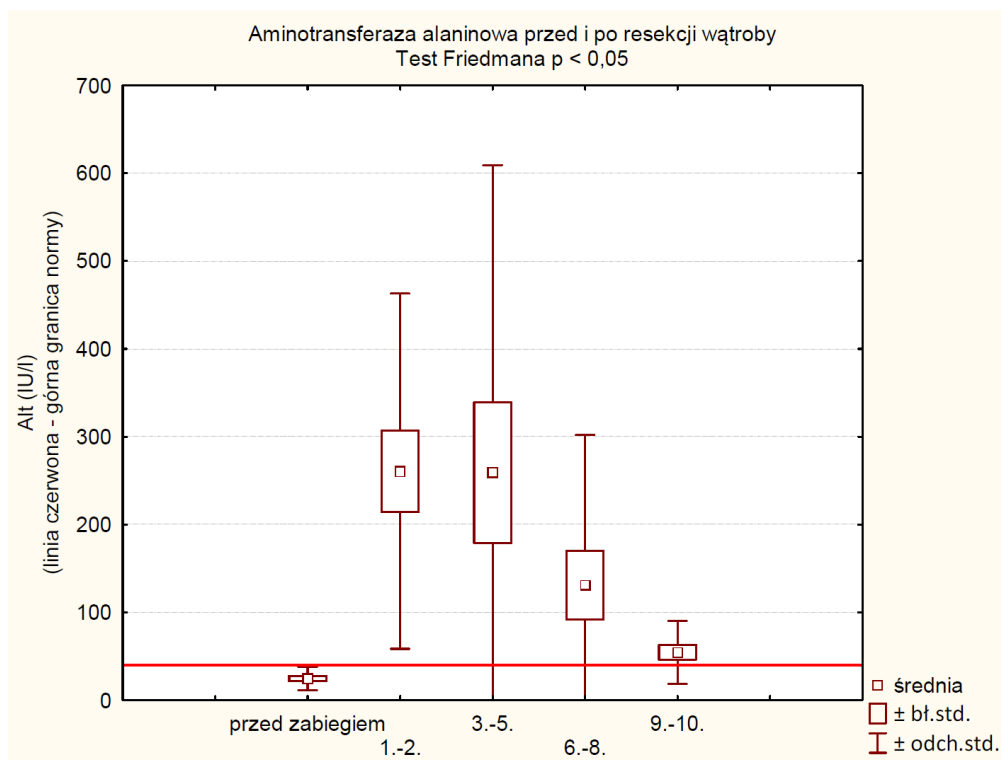
Rycina 14. Profil zmian poziomu AspAT w surowicy w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym i zaznaczoną górną granicą normy laboratoryjnej.

Poziom aminotransferazy asparaginianowej, będącej wskaźnikiem uszkodzenia komórki wątrobowej ulegał znacznemu wzrostowi do wartości dwukrotnie przekraczających górny zakres normy w 1-2 dobie pooperacyjnej. W kolejnych dobach obserwowano stopniowy spadek poziomu AspAT w surowicy krwi. Ostateczną normalizację stwierdzano w badaniach wykonywanych ok. 9-10 doby ($p < 0,05$).

Tabela 14. Analiza profilu zmian poziomu aminotransferazy alaninowej w osoczu w kolejnych dobach pooperacyjnych.

Friedman ANOVA i współczynnik zgodności Kendalla (Alt) ANOVA χ^2 (N = 19, df = 4) = 59,07368 p = 0,00000 Współczynnik zgodności = 0,77729 Średnia ranga r = 0,76491

Zmienna	Średnia ranga	Suma rang	Średnia	Odchylenie standardowe.
Przed zabiegiem	1,263158	24,00000	24,5474	13,4915
1.-2. Doba	4,210526	80,00000	260,7526	202,2098
3.-5. Doba	4,473684	85,00000	259,1000	350,2665
6.-8. Doba	3,105263	59,00000	131,0737	171,0152
9.-10. Doba	1,947368	37,00000	54,4789	36,0414

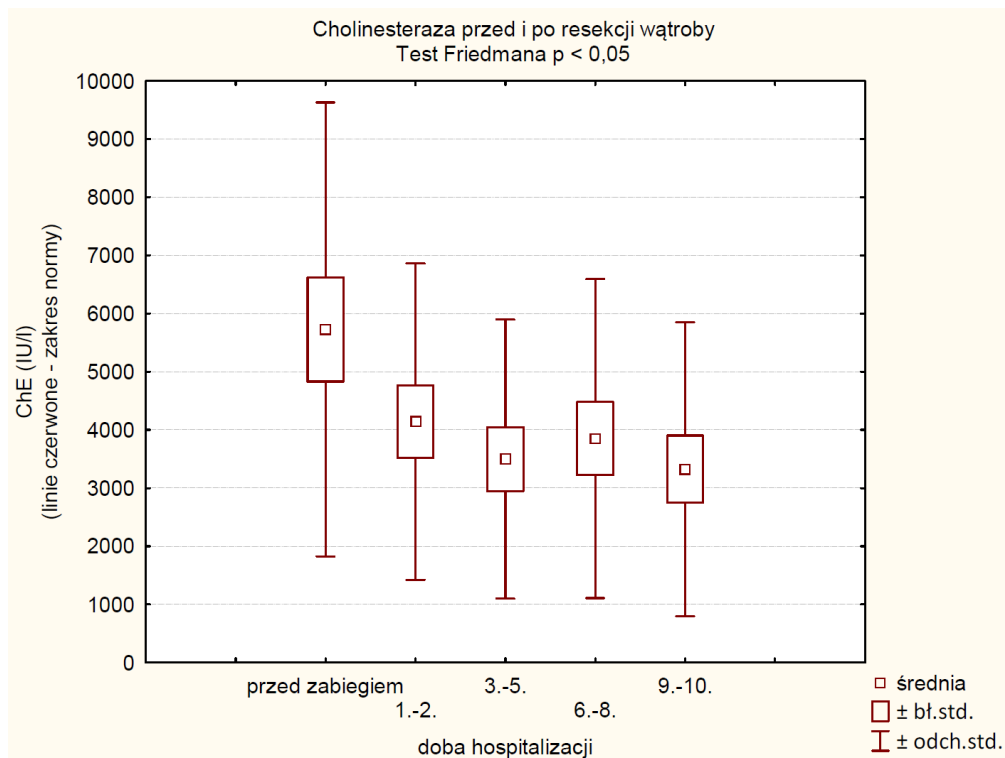


Rycina 15. Profil zmian poziomu AlAT w surowicy w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym i zaznaczoną górną granicą normy laboratoryjnej.

Podobna sytuacja, jak w przypadku aminotransferazy asparaginianowej, dotyczyła zmian obserwowanych dotyczących poziomu w surowicy krwi aminotransferazy alaninowej. Obserwowany wzrost poziomu był bardziej nasilony w 3-5 dobie, w tym okresie obserwowano wyniki pięciokrotnie przekraczające górną granicę normy. Tendencja do normalizacji wyników występowała również dwie doby później.

Tabela 15. Analiza profilu zmian poziomu cholinesterazy w osoczu w kolejnych dobach pooperacyjnych.

Friedman ANOVA i współczynnik zgodności Kendalla (cholinesteraza) ANOVA χ^2 (N = 19, df = 4) = 38,18947 p = 0,00000 Współczynnik zgodności = 0,50249 Średnia ranga r = 0,47485				
Zmienna	Średnia ranga	Suma rang	Średnia	Odchylenie standardowe.
Przed zabiegiem	4,578947	87,00000	5727,189	3902,856
1.-2. Doba	3,526316	67,00000	4141,984	2718,617
3.-5. Doba	2,684211	51,00000	3498,589	2398,255
6.-8. Doba	2,631579	50,00000	3850,637	2741,222
9.-10. Doba	1,578947	30,00000	3323,932	2526,578



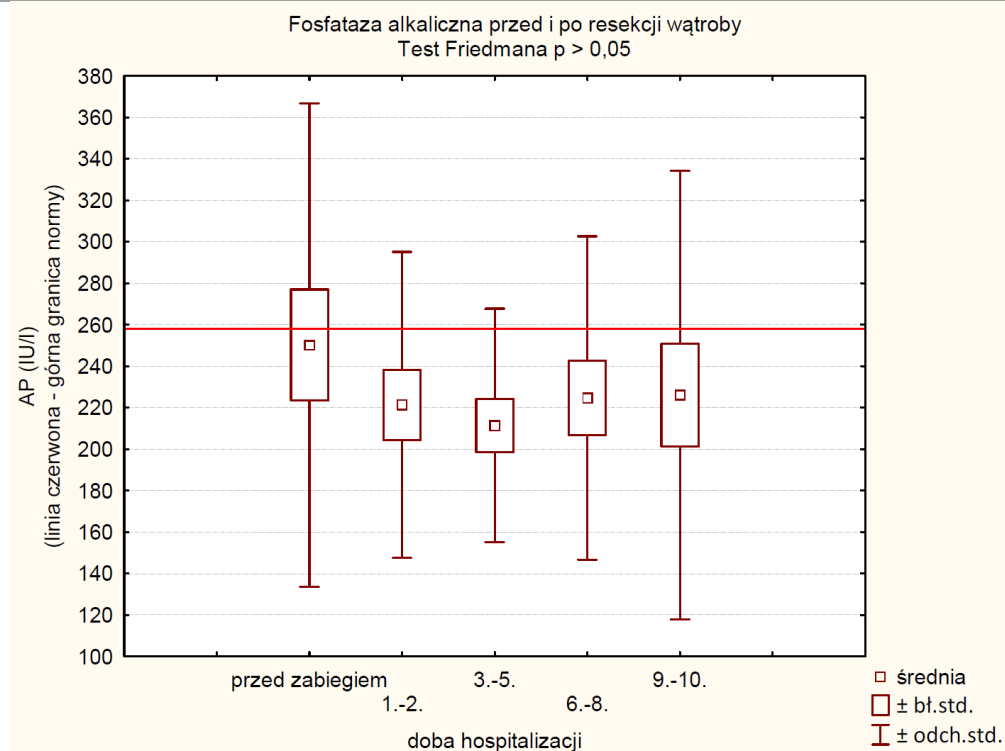
Rycina 16. Profil zmian poziomu cholinesterazy w surowicy w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym.

Zmiany poziomu cholinesterazy w surowicy krwi stwierdzone pooperacyjnie nie przekraczały zakresu laboratoryjnej normy, a ich wahania nie korelowały z zakresem wykonywanej resekcji ($p < 0,05$).

Tabela 16. Analiza profilu zmian poziomu osoczowej fosfatazy alkalicznej w kolejnych dobach pooperacyjnych.

Friedman ANOVA i współczynnik zgodności Kendalla (Fosfataza alkaliczna) ANOVA χ^2 (N = 19, df = 4) = 1,852632 p = 0,76284 Współczynnik zgodności = 0,02438 Średnia ranga r = -0,0298

Zmienna	Średnia ranga	Suma rang	Średnia	Odchylenie standardowe.
Przed zabiegiem	3,210526	61,00000	250,2368	116,5912
1.-2. Doba	3,105263	59,00000	221,3105	73,7785
3.-5. Doba	3,105263	59,00000	211,3947	56,3157
6.-8. Doba	3,000000	57,00000	224,6053	77,9991
9.-10. Doba	2,578947	49,00000	226,0789	108,0421

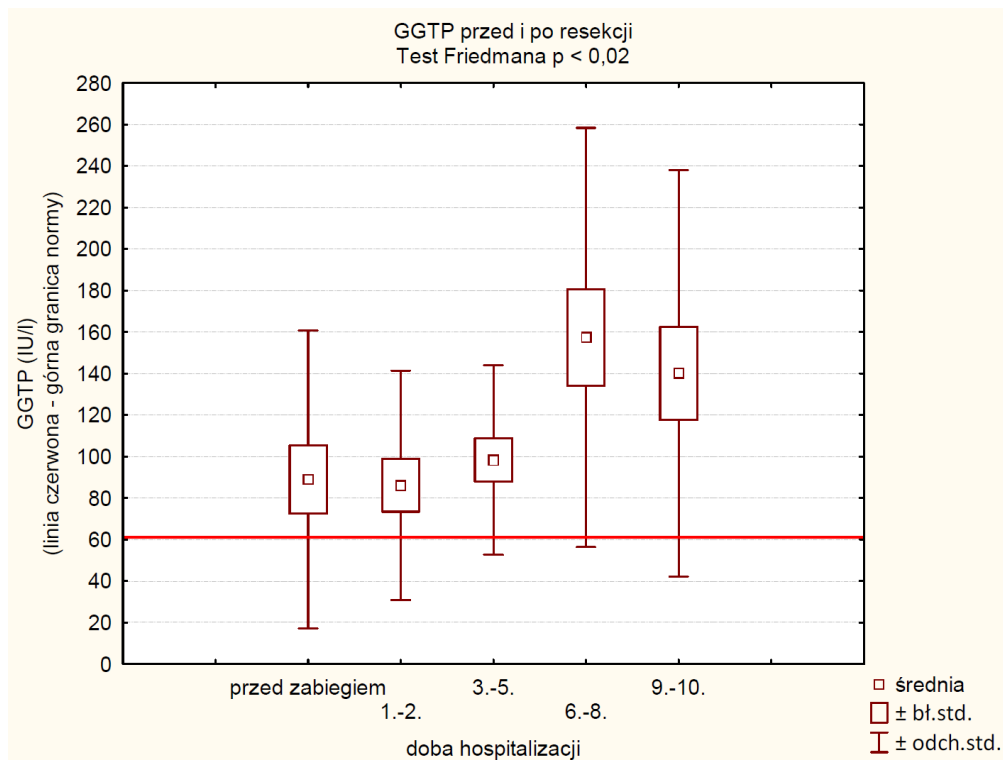


Rycina 17. Profil zmian poziomu fosfatazy alkalicznej w surowicy w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym i zaznaczoną górną granicą normy laboratoryjnej.

Nie obserwowano zmian poziomu w surowicy krwi fosfatazy alkaliczne (FA) poza zakres normy w okresie po hepatektomii. Poza niewielkim przejściowym spadkiem jej poziomu w 3-5 dobie pooperacyjnej jej poziom nie wykazywał istotnych zmian ($p=0,76$).

Tabela 17. Analiza profilu zmian poziomu GGTP w osoczu w kolejnych dobach pooperacyjnych.

Friedman ANOVA i współczynnik zgodności Kendalla (GGTP) ANOVA χ^2 (N = 19, df = 4) = 11,70526 p = 0,01968 Współczynnik zgodności = 0,15402 Średnia ranga r = 0,10702				
Zmienna	Średnia ranga	Suma rang	Średnia	Odchylenie standardowe.
Zmienna	2,421053	46,00000	88,9421	71,8476
Przed zabiegiem	2,421053	46,00000	86,1105	55,2600
1.-2. Doba	3,000000	57,00000	98,3158	45,7077
3.-5. Doba	3,894737	74,00000	157,3579	100,9859
6.-8. Doba	3,263158	62,00000	140,0263	98,0072



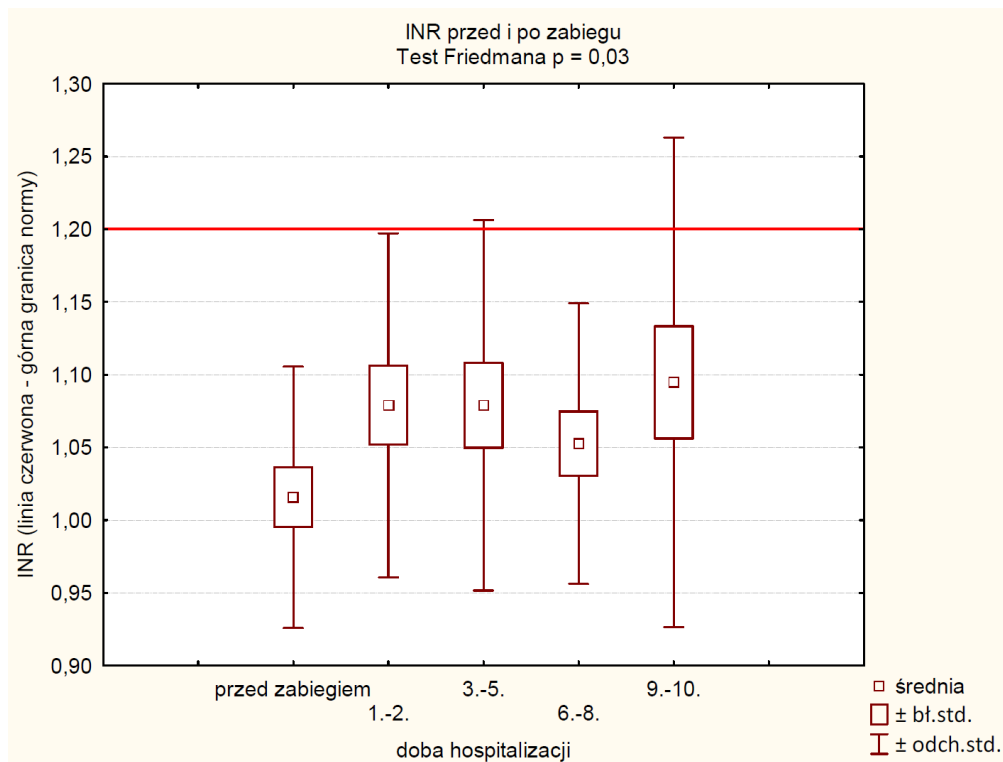
Rycina 18. Profil zmian poziomu GGTP w surowicy w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym i zaznaczoną górną granicą normy laboratoryjnej.

Zmiany poziomu GGTP w przebiegu po hepatektomii zobrazowane na powyższym wykresie wskazują na stopniowy wzrost poziomu GGTP z maksimum w 6-8 dobie pooperacyjnej. Do 10 doby poziom GGTP w surowicy nie ulegał normalizacji ($p < 0,05$).

Tabela 18. Analiza profilu zmian poziomu INR w kolejnych dobach pooperacyjnych.

Friedman ANOVA i współczynnik zgodności Kendalla (INR) ANOVA χ^2 (N = 19, df = 4) = 10,86853 p = 0,02808 Współczynnik zgodności = 0,14301 Średnia ranga r = 0,09540

Zmienna	Średnia ranga	Suma rang	Średnia	Odchylenie standardowe.
Przed zabiegiem	2,236842	42,50000	1,015789	0,089834
1.-2. Doba	3,210526	61,00000	1,078947	0,118223
3.-5. Doba	3,289474	62,50000	1,078947	0,127275
6.-8. Doba	2,815789	53,50000	1,052632	0,096427
9.-10. Doba	3,447368	65,50000	1,094737	0,168238

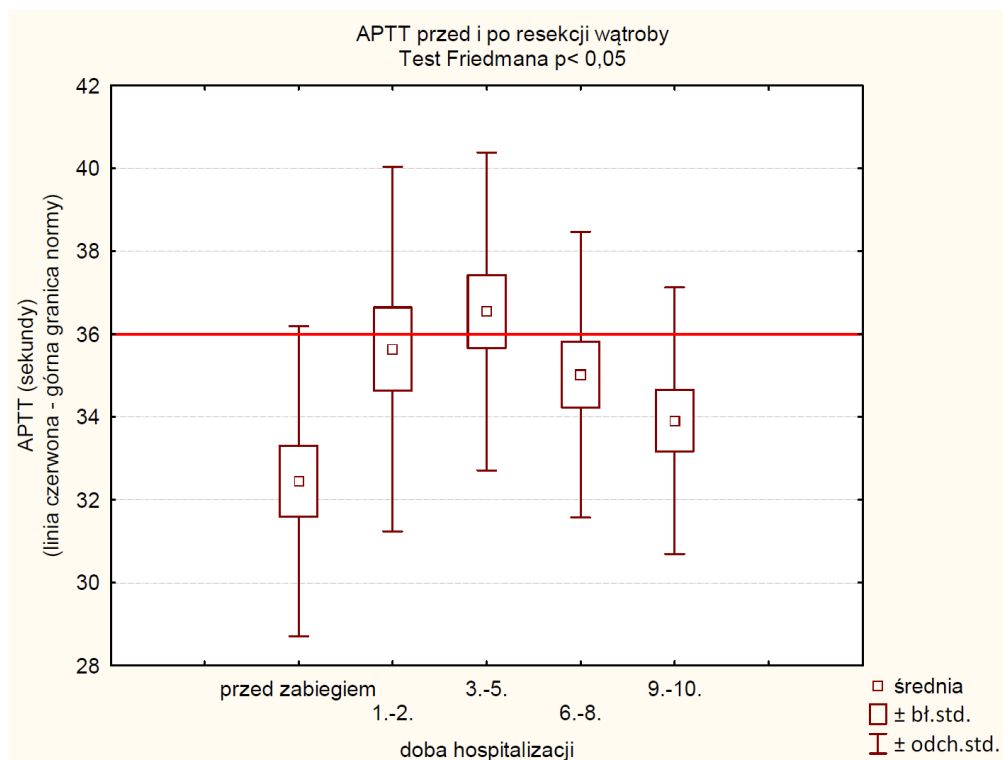


Rycina 19. Profil zmian INR w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym i zaznaczoną górną granicą normy laboratoryjnej.

Obserwowane zmiany poziomu INR po hepatektomii nie wykazywały tendencji do wykraczania poza zakres normy ($p < 0,05$).

Tabela 19. Analiza profilu zmian APTT w kolejnych dobach pooperacyjnych.

Friedman ANOVA i współczynnik zgodności Kendalla (APTT) ANOVA χ^2 (N = 19, df = 4) = 37,25134 p = 0,00000 Współczynnik zgodności = 0,49015 Średnia ranga r = 0,46182				
Zmienna	Średnia ranga	Suma rang	Średnia	Odchylenie standardowe.
Przed zabiegiem	1,605263	30,50000	32,44737	3,742454
1.-2. Doba	3,421053	65,00000	35,63684	4,397248
3.-5. Doba	4,421053	84,00000	36,54737	3,835270
6.-8. Doba	3,315789	63,00000	35,02105	3,446670
9.-10. Doba	2,236842	42,50000	33,91053	3,216433



Rycina 20. Profil zmian APTT w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym i zaznaczoną górną granicą normy laboratoryjnej.

Podobnie jak zmiany obserwowane w przypadku INR uzyskane zmiany APTT w okresie pooperacyjnym poza przejściowym wydłużeniem czasu do 36,7 s w 3-5 dobie pooperacyjnej nie wykazywały istotnych zmian pozostając w całym badanym okresie w granicach normy ($p < 0,05$).

Mimo, że parametry układu krzepnięcia przed i po resekcji wątroby różniły się znamienne, to zarówno wartości INR, jak i APTT pozostawały w granicach normy laboratoryjnej lub nieznacznie ją przekraczały. Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR), który w hepatologii odgrywa dużą rolę w ocenie wydolności wątroby (np. w skali Childa-Pugh punktacja wzrasta o 1 punkt w przypadku $INR > 1,7$; podobnie w ostrej niewydolności wątroby i zatruciu paracetamolem [Kryteria Kings College]), był do tego celu nieprzydatny w badanej grupie operowanych chorych.

Analiza regresji ze zmiennymi niezależnymi: typem zabiegu (hemihepatektomia vs. segmentektomia) i wyjściową wartością danego parametru przed zabiegiem, a zmienną zależną w postaci wartości danego parametru w dobie zabiegowej, w której stwierdzono największy spadek bądź wzrost tego parametru. Poniżej przedstawiono tabele z wynikami analiz statystycznych dla poszczególnych parametrów biochemicznych. Kolorem czerwonym zaznaczono istotne statystycznie wyniki. Gdzie dla wszystkich zamieszczonych tabel: F – wartość statystyki F, b* – standaryzowane parametry liniowej funkcji regresji, b – surowe parametry liniowej funkcji regresji, p – poziom istotności.

Tabela 20. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: poziom albuminy w osoczu w 1-2 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).

Wyniki analizy regresji dla zmiennej zależnej: Albumina 1.-2. doba pooperacyjna						
R= 0,49727264 R ² = 0,24728008 Poprawiony R ² = 0,15319009						
F(2,16)=2,6281 p<0,10305 Stand.błąd estymacji: 4,1791						
	b*	Bl.std.- b*	B	Bl.std.- b	t(16)	wartość p
Wyraz wolny			7,951951	12,52019	0,635130	0,534322
typ zabiegu	0,095785	0,220681	0,847970	1,95365	0,434043	0,670053
Alb 0	0,505939	0,220681	0,643440	0,28066	2,292621	0,035760

Tabela 21. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: poziom albuminy w osoczu w 6-8 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).

Wyniki analizy regresji dla zmiennej zależnej: **Albumina 6.-8. doba pooperacyjna**
 $R = 0,64323068$ $R^2 = 0,41374571$ Poprawiony $R^2 = 0,34046393$
 $F(2,16) = 5,6460$ $p < 0,01395$ Stand.błąd estymacji: 3,4671

	b*	Bł.std.- b*	B	Bł.std.- b	t(16)	wartość p
Wyraz wolny			6,34788	10,38712	0,61113	0,549698
typ zabiegu	-0,220249	0,194756	-1,83297	1,62081	-1,13090	0,274766
Alb 0	0,565105	0,194756	0,67561	0,23284	2,90160	0,010406

Wyniki dotyczące analizy dla poziomu albumin obserwowanego zarówno w 1-2 jak i 6-8 dobie pooperacyjnej wskazują, iż obserwowane zmiany poziomu albumin w surowicy krwi zależą jedynie od wyniku wyjściowego, nie stwierdzono natomiast istotnej zależności od typu/zakresu wykonanej resekcji.

Tabela 22. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: poziom AspAT w osoczu w 1-2 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).

Wyniki analizy regresji dla zmiennej zależnej: **ASPAT 1.-2. doba pooperacyjna**
 $R = 0,49647991$ $R^2 = 0,24649230$ Poprawiony $R^2 = 0,15230384$
 $F(2,16) = 2,6170$ $p < 0,10392$ Stand.błąd estymacji: 128,92

	b*	Bł.std.- b*	B	Bł.std.- b	t(16)	wartość p
typ zabiegu	0,426547	0,227205	116,4244	62,01474	1,87737	0,078823
ASPAT 0	-0,410069	0,227205	-2,1454	1,18869	-1,80484	0,089953

Tabela 23. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: poziom ALAT w osoczu w 1-2 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).

Wyniki analizy regresji dla zmiennej zależnej: **ALAT 1.-2. doba pooperacyjna**
 $R = 0,32053531$ $R^2 = 0,10274289$
 $F(2,16) = 9,91606$ $p < 0,42008$ Stand.błąd estymacji: 203,16

	b*	Bł.std.- b*	B	Bł.std.- b	t(16)	wartość p
Wyraz wolny			364,4157	114,9920	3,16905	0,005952
typ zabiegu	0,051610	0,238186	20,3434	93,8879	0,21668	0,831198
ALAT 0	-0,310861	0,238186	-4,6592	3,5699	-1,30512	0,210310

Przedstawione w powyższych tabelach analizy dotyczące zmian poziomu aminotransferaz alaninowej i asparaginianowej także nie wskazały na ich zależność od rozległości wykonanej resekcji. Nie zależały one również od wyjściowego stężenia w surowicy krwi.

Tabela 24. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: poziom cholinesterazy w osoczu w 3-5 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).

Wyniki analizy regresji dla zmiennej zależnej: **Cholinesteraza 3.-5. doba pooperacyjna**
 $R = 0,61548595$ $R^2 = 0,37882295$ Poprawiony $R^2 = 0,30117582$
 $F(2,16) = 4,8788$ $p < 0,02217$ Stand.błąd estymacji: 2004,8

	b*	Bł.std.- b*	B	Bł.std.- b	t(16)	wartość p
Wyraz wolny			1297,992	908,2176	1,429165	0,172191
typ zabiegu	0,019598	0,200428	91,622	937,0125	0,097781	0,923321
ChE 0	0,611595	0,200428	0,376	0,1232	3,051444	0,007616

Wyniki analizy regresji zmiennej dla poziomu cholinesterazy w surowicy krwi w 3-5 dobie pooperacyjnej pokazują, iż obserwowane zmiany zależą jedynie od jej wyjściowego poziomu w surowicy krwi przed operacją, pozostając bez związku z zakresem hepatektomii.

Tabela 25. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: poziom GGTP w osoczu w 6-8 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).

Wyniki analizy regresji dla zmiennej zależnej: GGTP 6.-8. doba pooperacyjna $R = 0,33065949$ $R^2 = 0,10933570$ $F(2,16) = 0,98206$ $p < 0,39602$ Stand.błąd estymacji: 101,09						
	b*	Bł.std.- b*	B	Bł.std.- b	t(16)	wartość p
Wyraz wolny			134,7291	43,54217	3,094221	0,006964
typ zabiegu	0,325853	0,236740	64,1466	46,60411	1,376416	0,187651
GGTP 0	-0,089051	0,236740	-0,1252	0,33275	-0,376156	0,711742

W przypadku analizy zmian poziomu GGTP nie stwierdzono zależności od typu wykonanego zabiegu, a także od wyjściowego wyniku badania.

Tabela 26. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: poziom bilirubiny w osoczu w 6-8 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).

Wyniki analizy regresji dla zmiennej zależnej: Bilirubina 6.-8. doba pooperacyjna						
R= 0,24885229 R ² = 0,06192746						
F(2,16)=0,52813 p<0,59964 Stand.błąd estymacji: 39,991						
	b*	Bł.std.- b*	B	Bł.std.- b	t(16)	wartość p
Wyraz wolny			19,17508	23,02786	0,832691	0,417276
typ zabiegu	0,240037	0,243376	18,21535	18,46873	0,986281	0,338676
Bil 0	-0,045761	0,243376	-0,28601	1,52111	-0,188027	0,853219

Analiza wpływu rodzaju wykonanej resekcji lub też wyjściowego wyniku dla poziomu bilirubiny również nie pokazała istotnych statystycznie zależności.

Tabela 27. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: poziom INR w 3-5 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).

Wyniki analizy regresji dla zmiennej zależnej: INR 3.-5. doba pooperacyjna						
R= ,56781023 R ² = ,32240846 Poprawiony R ² = ,23770952						
F(2,16)=3,8065 p<0,04444 Stand.błąd estymacji: 0,11112						
	b*	Bł.std.- b*	B	Bł.std.- b	t(16)	wartość p
Wyraz wolny			0,288095	0,309114	0,932002	0,365187
typ zabiegu	-0,055660	0,209622	-0,013810	0,052008	-0,265526	0,793995
INR 0	0,554580	0,209622	0,785714	0,296987	2,645615	0,017626

Na obserwowane w okresie pooperacyjnym zmiany poziomu INR w powyższej analizie stwierdzono wpływ jedynie wyjściowego wyniku badania, nie stwierdzono natomiast wpływu zakresu wykonanej resekcji

Tabela 28. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: APTT w 3-5 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).

Wyniki analizy regresji dla zmiennej zależnej: APTT 3.-5. doba pooperacyjna						
R= 0,71334678 R ² = 0,50886363 Poprawiony R ² = 0,44747158						
F(2,16)=8,2888 p<0,00339 Stand.błąd estymacji: 2,85						
	b*	Bł.std.- b*	B	Bł.std.- b	t(16)	wartość p
Wyraz wolny			13,00949	5,877175	2,213562	0,041733
typ zabiegu	0,151818	0,175397	1,13504	1,311325	0,865567	0,399521
APTT 0	0,689896	0,175397	0,70701	0,179747	3,933337	0,001187

Analogicznie do poziomu INR również na zmiany APTT wpływał jedynie wynik badania przedoperacyjnego, nie stwierdzono zależności zmian od typu wykonanej operacji.

Podsumowując powyższe wyniki można stwierdzić, że:

1. Parametry takie jak: albumina, INR i APTT wykazywały w okresie pooperacyjnym zależność od wartości wyjściowej danego parametru; nie stwierdzono zależności między pooperacyjnymi wartościami tych parametrów, a rozległością przeprowadzonej resekcji.
2. Parametry takie jak: transaminazy asparaginianowa i alaninowa, bilirubina oraz GGTP w okresie pooperacyjnym nie wykazywały zależności ani od wartości wyjściowej danego parametru, ani od typu zabiegu.
3. Nie analizowano aktywności fosfatazy alkalicznej metodą regresji wielokrotnej z uwagi na brak statystycznie istotnej różnicy między aktywnością przed- i pooperacyjną tego enzymu.

Spośród 24 chorych pierwotnie zakwalifikowanych do resekcji wątroby, u których wykonano przedoperacyjny test metacetynowy, spełniających kryteria włączenia do analizy, w 5 przypadkach doszło do powikłań wymagających interwencji operacyjnej, która mogłyby niezależnie wpływać na wynik testu oddechowego. Kolejna interwencja chirurgiczna nie pozwalała na kontynuowanie obserwacji zgodnie z przyjętymi wcześniej założeniami. W związku z tym pacjentów tych wyłączono z analizy zgodnie z przyjętymi kryteriami wykluczającymi. U jednego chorego z grupy poddanej analizie doszło do niewydolności wątroby i zgonu. Wartości CUD przed zabiegiem u chorych wyłączonych z dalszej analizy przedstawia tabela 29.

Tabela 29. Wartości przedoperacyjnego CUD u chorych zakwalifikowanych do resekcji wątroby, których następnie wyłączono z analizy na podstawie przyjętych kryteriów wykluczających.

Pacjent	CUD przed zabiegiem (%)
1.	8,4
2.	7,5
3.	9,1
4.	8,8
5.	7,9

Biorąc pod uwagę rozkład uzyskanych wyników w całej grupie chorych, u których wykonano MBT przed zabiegiem, poddanych resekcji wątroby, włącznie z 5 pacjentami wykluczonymi z dalszej analizy, należy stwierdzić, że poważne powikłania, w tym niewydolność wątroby wystąpiły wyłącznie u osób z CUD < 10% – ogółem u 6 z 9

chorych z wyjściowym CUD < 10%, co stanowi 67% pacjentów z wyjściowym CUD <10%). Zwraca uwagę fakt, że w przypadku pacjenta z analizowanej grupy, u którego doszło do zgonu w okresie pooperacyjnym, przedoperacyjna wartość CUD wynosiła 8,9%.

W analizie porównującej częstość poważnych powikłań ogółem (przetoki żółciowej, zakażenia i niewydolności wątroby łącznie) u chorych z wyjściowym CUD <10% i z wyjściowym CUD >10% zastosowano tabelę czteropolową i test χ^2 z poprawką Yatesa oraz test dokładny Fishera (tab. 30.).

Tabela 30. Występowanie powikłań w zależności od wyniku przedoperacyjnie wykonanego CUD < 10% i > 10%.

	Pacjenci z powikłaniami	Pacjenci bez powikłań
CUD <10%	6	3
CUD >10%	0	15

Zarówno wartość statystyki χ^2 z poprawką Yatesa (10,01, $p = 0,0016$) jak i testu dokładnego Fishera ($p < 0,006$) wskazują na istotną statystycznie różnicę między częstością powikłań między chorymi z wyjściowym CUD < 10%, a chorymi z wyjściowym CUD > 10%.

Z uwagi na 1 przypadek niewydolności wątroby po resekcji, który wystąpił w badanej grupie chorych, odrębne wnioskowanie statystyczne uniemożliwiło ustalenie progowej wartości CUD, poniżej której ryzyko to zwiększa się znamienne.

Rozdział VI

OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Głównym czynnikiem ograniczającym możliwość pełnego wyleczenia pacjentów onkologicznych jest zaawansowanie procesu nowotworowego w chwili wykrycia choroby. Do niedawna stwierdzenie zmian metastatycznych w wątrobie jednoznacznie niekorzystnie określało rokowanie co do szans na pełne wyleczenie i odległe przeżycie pacjenta. Wraz z postępem w chirurgii ogólnej wzrosły również możliwości leczenia operacyjnego pacjentów z nowotworami wątroby, odpowiednie zrozumienie anatomii i fizjologii wątroby umożliwiło wykonywanie operacji, których nie można było bezpiecznie wykonać jeszcze na początku ubiegłego wieku. Obecnie dostępne instrumentarium pozwala na wykonywanie bezkrwawych resekcji wątroby co znacznie poprawiło wyniki leczenia resekcyjnego guzów wątroby.

Pozostaje jeszcze trudna do rozwiązania kwestia odpowiedniej kwalifikacji pacjentów do zabiegów resekcyjnych wątroby, bądź do wykonywania zabiegów mniej inwazyjnych np. termoablacji zmian w sytuacji, gdy rezerwa pozostawianego mięszu wątroby może być zbyt mała by wykonać u chorego rozległą resekcję. Stosowane dotychczas w praktyce klinicznej skale (np. Child–Turcotte–Pugh; CTP) pozwalają częściowo ocenić aktualną wydolność mięszu wątroby, nie dają jednak możliwości oszacowania skutków metabolicznych przeprowadzenia rozległego zabiegu resekcyjnego, gdyż nie uzyskuje się w nich odpowiedzi na podstawowe pytanie dotyczące rezerwy pozostawionego mięszu wątroby [2, 77-79]. Balzan i współpracownicy pokazali, że prosta kombinacja pooperacyjnych badań laboratoryjnych może pomóc w prognozowaniu śmierci związanej z niewydolnością wątroby lecz dopiero na podstawie wyników badań biochemicznych uzyskiwanych w piątej dobie pooperacyjnej, jednak nie wcześniej [80].

Przyjmuje się, że u pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu B w klasyfikacji CTP z wynikiem pomiędzy 7 a 9 punktów nie wykonuje się zabiegów resekcyjnych nawet resekcji pojedynczego segmentu wątroby. Wartość diagnostyczną skali CTP można wzmocnić stosując testy radiograficzne, test retencji zieleni indocyjaninowej (ICG) i ocenę zaawansowania guza oraz stopnia marskości wątroby w czasie wykonywanej operacji [81, 82]. Jednakże, w wielu badaniach kwestionuje się dokładność i powtarzalność wyników retencji ICG w tym teście [2, 83].

Alternatywną metodą oceniającą kompensacyjną hyperplazję hepatocytów po resekcji wątroby jest $^{99m}\text{Tc-GSA}$, pozwala on również na oszacowanie rezerwy czynnościowej pozostawionego mięszu wątroby u pacjentów z planowaną resekcją ponad 4 segmentów wątroby [2].

Testy oddechowe stosowane są w badaniach eksperymentalnych i klinicznych od wielu lat [84]. Oparte są one na założeniu, że podawany substrat jest metabolizowany przez oceniany układ metaboliczny (w niniejszej pracy dehydrogenaza związana z układem cytochromu P-450), a jednym z uzyskiwanych w wyniku przemian metabolitów jest znakowany dwutlenek węgla usuwany z organizmu poprzez układ oddechowy. Stężenie w wydychanym powietrzu znakowanego CO_2 jest mierzone, a na podstawie otrzymanego wyniku i porównania go z historycznymi, prawidłowymi wynikami testów wyciągane są wnioski dotyczące czynności ocenianego szlaku metabolicznego. W przypadku oceny czynnościowej mięszu wątroby idealny substrat powinien być metabolizowany jedynie w wątrobie, równocześnie musi być niezależny od przepływu krwi przez wątrobę i niepodatny na wpływ innych związków endogennych i ksenobiotyków metabolizowanych przez wątrobę [85], powinien również być wchłaniany w krótkim czasie od podania niezależnie od stanu motoryki przewodu pokarmowego.

Lauterburg i Bircher jako pierwsi stwierdzili spadek wartości wydalanej znakowanej aminopiryny po częściowym wycięciu wątroby szczurów w 1976 roku. Od tego czasu wiele badań pokazywało znaczenie testów jakościowych w chirurgii wątroby, niewiele jest natomiast doniesień dotyczących zastosowania tych testów do oceny rezerwy czynnościowej pozostawionego po resekcji mięszu wątroby [86].

Gill z zespołem zastosował test oddechowy z użyciem aminopiryny (ABT – Aminopirynne Breath Test) do oceny rokowania u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym na wątrobie w sytuacji, gdy podejrzewano u nich dysfunkcję wątroby niemożliwą do zdiagnozowania klasycznymi wskaźnikami biochemicznymi [87].

Okamoto zweryfikował wartość klirensu antypiryny, która ma podobną farmakokinetykę do aminopiryny, przy szacowaniu rezerwy metabolicznej pozostawionego mięszu wątroby u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym

leczonym operacyjnie. W wielu badaniach klinicznych test oddechowy z użyciem metacetyny oceniany był jako właściwa i bezpieczna alternatywa dla testu z aminopiryną pozwalając na adekwatną ocenę pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, czy marskością. Wprowadzenie nowego substratu pozwoliło uniknąć występowania agranulocytozy, jak to miało miejsce w przypadku podania aminopiryny, przy wszystkich korzystnych pozostałych właściwościach farmakokinetycznych jakie wynikały ze stosowania aminopiryny [88].

Wykorzystanie badań spektrofotometrycznych w podczerwieni (non-dispersive infrared spectrometry - NDIRS) okazało się być dokładnym sposobem pomiaru stosunku $^{13}\text{C} / ^{12}\text{C}$, bez konieczności wykonywania żmudnych oznaczeń laboratoryjnych. Postęp jaki dokonał się w tej dziedzinie umożliwił powstanie łatwych do zastosowania w warunkach klinicznych testów oddechowych oceniających różne elementy szlaków metabolicznych.

Tak samo jak test z użyciem znakowanej aminopiryny, test metacetynowy określa aktywność mikrosomalną wątroby (cytochromu P-450) i jest przykładem testu klirensowego, którego wynik zależy jedynie od stanu czynnościowego wątroby, jej zdolności do detoksykacji ksenobiotyków. Wynik testu nie zależy od przepływu krwi przez wątrobę, co jest szczególnie ważne, gdyż nie zmienia się w zależności od rodzaju zastosowanego postępowania chirurgicznego (np. stosowanie w trakcie operacji manewru Pringla). Podany doustnie substrat ulega wchłonięciu bezpośrednio w żołądku, a na proces ten nie wpływa motoryka żołądka.

Metacetyna spełnia kryteria dobrego substratu do oceny szlaku enzymatycznego dehydrogenazy związanej z cytochromem P450, z uwagi na jej szybki metabolizm pozbawiony ryzyka toksyczności w stosowanych dawkach [71]. System enzymów mikrosomalnych wątroby metabolizuje metacetynę i pojawiający się w następstwie tych procesów dwutlenek węgla jest usuwany przez płuca, może zostać oznaczony w wydychanym powietrzu. Znakowana ^{13}C metacetyna, szczególnie w zdrowej wątrobie jest rozkładana przez cytochrom P4501A2 do Acetaminofenu i dwutlenku węgla w procesie dekarbonylacji. Podobnie jak fenacetyna, metacetyna jest czynnikiem szybko wychwytywanym z wysokim stopniem oczyszczenia z niej krwi przepływającej przez

wątrobę. Pozostałe powstające metabolity są usuwane z moczem [76]. MBT pozwala na ilościową ocenę funkcji enzymatycznej układu cytochormu P450 wątroby. Procent metacetyny, która uległa dealkilacji w teście MBT koreluje ze stopniem uszkodzenia wątroby stwierdzonym w badaniu histopatologicznym [72, 89]. Ilość znakowanego dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym 30 minut po doustnym podaniu metacetyny znamienne spada u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby i marskością. Nieinwazyjne badanie, jakim jest test MBT pozwala różnicować pomiędzy pacjentami z marskością wątroby niewielkiego stopnia (Child A), a pacjentami bez marskości; 95% czułości i 97% specyficzności dla MBT [57, 73].

Z innej strony, występują czynniki potencjalnie zaburzające wyniki testu MBT związane głównie z podawaniem czynników stymulujących enzymy mikrosomalne, a także zmiany w produkcji endogenego CO₂. U wszystkich badanych chorych stosowany był jednakowy model postępowania okołoperacyjnego, całonocna przerwa w podawaniu pokarmów, odpoczynek i sen każdorazowo przed wykonaniem testu. Wyłączono z analizy pacjentów z gorączką i objawami septycznymi by zminimalizować wpływ wymienionych powyżej czynników wpływających na wyniki testu. Poza tym, wyjściowym wynikiem do porównywania uzyskanych wyników był wynik testu samego pacjenta z okresu przedoperacyjnego, co minimalizowało różnice w wynikach wynikające z indywidualnych zmienności metabolizmu metacetyny.

Co znamienne krzywa zmian okołoperacyjnego CUD pozostaje taka sama bez względu na to czy weźmiemy pod uwagę wartości bezwzględne, czy obliczone względem wyniku wyjściowego, przedoperacyjnego. Wyniki zarówno ABT jak i MBT nie zależą od poziomu bilirubiny w surowicy, gdyż metacetyna nie podlega krążeniu jelitowo-wątrobowemu, na które może mieć wpływ wykonywany zabieg operacyjny.

Wykres przedstawiający krzywą szybkości metabolizmu substratu ma indywidualny kształt w różnych sytuacjach klinicznych np. uszkodzenie spożywanym w nadmiarze alkoholem, marskości, zapaleniu wątroby, licznymi przerzutami w obu płatach wątroby (tzw. hepar metastaticum) [66, 73]. W doświadczeniu naszego ośrodka patologiczne krzywe również korespondują z przewlekłym uszkodzeniem mięszu wątroby.

Podobne wyniki obserwacji opublikował na podstawie własnego materiału Ilyan. Stwierdził on, że MBT może służyć jako nieinwazyjny test do oceny rezerwy czynnościowej wątroby przed planowaną hepatektomią. Pokazał wysoką skuteczność testu MBT w ocenie stopnia uszkodzenia wątroby na modelach ostrego uszkodzenia wątroby, marskości wątroby i oceny stopnia stłuszczenia wątroby na modelu zwierzęcym po częściowej hepatektomii. Parametry testu, w tym amplituda maksymalnej szybkości metabolizmu, czas jej pojawienia się i całkowita ilość zmetabolizowanego substratu w 30 i 60 minucie wskazywało na wysokiego stopnia linearną zależność z czynnościową masą wątroby na zwierzęcym modelu ostrego uszkodzenia wątroby i marskości [85, 90, 91]. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdził, że MBT może być stosowany jako dokładny test oceniający rezerwy wątroby zarówno przed jak i po zabiegu resekcyjnym wątroby u ludzi. Czas powrotu prawidłowej funkcji wątroby po zabiegu resekcyjnym wskazał na 6 dobę pooperacyjną, po uprzednim spadku wydolności w pierwszej dobie [85]. W badanym w niniejszej pracy materiale również odnotowano powrót funkcji wątroby w teście MBT około 7 doby pooperacyjnej obserwując nawet przejściową „nadczynność” badanego układu enzymatycznego.

W publikacjach zespołów prowadzonych przez Felestiego i Petrolatiego znajdziemy wyniki dotyczące oceny rezerwy czynnościowej wątroby za pomocą MBT u pacjentów ze schyłkową marskością wątroby, kwalifikowanych do przeszczepu z okresu przed i pooperacyjnego. Uzyskali oni znaczny wzrost wartości znakowanego CO₂ w powietrzu wydychanym w miarę podejmowanej przez przeszczepiony narząd funkcji [92-94]. Przedstawione przez autorów wyniki nie dotyczyły jednak upośledzenia funkcji wynikającej z wycięcia częściowego miąższu wątroby, a następnie powrotu jej czynności w okresie pooperacyjnym.

Testem MBT posługiwano się również w badaniach dotyczących monitorowania pacjentów z ostrym uszkodzeniem wątroby i obserwacją pod kątem ewentualnej kwalifikacji do przeszczepu wątroby. Wśród monitorowanych 15 pacjentów z ostrym uszkodzeniem wątroby dużego stopnia u 13 obserwowano stopniowy powrót do normy wyników testu MBT, dowody na powrót funkcji były stwierdzane już w 3 dobie obserwacji, podczas gdy parametry biochemiczne krwi powracały do normy około 9 doby. W 2 przypadkach, które zakończyły się zgonem pacjenta wyniki testu MBT

pozostawały niskie pomimo zmiennych wyników klasycznych badań biochemicznych. Pozostaje on zatem znacznie czulszym parametrem rokowniczym w ocenie czynności wątroby. Po przeanalizowaniu uzyskanych wyników pacjentów z badanej grupy również zauważalna jest większa czułość testu MBT, szybciej pokazująca zmiany w stosunku do zmian klasycznych parametrów biochemicznych i ich normalizacji po zabiegu operacyjnym. [95].

Test MBT stosowano także do monitorowania funkcji wątroby pacjentów po zatruciu *Amanita phalloides*, gdzie okazał się być czułym testem oceny postępów leczenia, a zarazem był najdokładniejszym wskaźnikiem pogarszającej się czynności wątroby [96].

W analizowanym własnym materiale profil dynamiki zmian testu MBT obserwowany u wszystkich pacjentów po hepatektomii układał się w jednakowy sposób z obserwowanym szczytem metabolizmu w 6-8 dobie pooperacyjnej, a następnie spadkiem do wartości porównywalnych z wynikami wyjściowymi testu dla danego pacjenta, co może wskazywać na fakt stymulacji rozpoczęcia procesów regeneracyjnych miąższu wątroby przez sam zabieg operacyjny. Na jak długo ulega on zmianie i czy dotyczy on zawsze pacjentów po resekcji miąższu wątroby konieczne jest wykonanie badań z większą ilością pacjentów i z obserwacją przez dłuższy czas po zabiegu operacyjnym co umożliwiłoby odpowiednią analizę statystyczną.

Odpowiedzi na pytanie czy znieczulenie ogólne mogło wpływać na wynik testu MBT, u pacjentów operowanych na wątrobę należy szukać w poniżej przedstawionych faktach. Z powodu małego udziału wątroby w metabolizmie izofluranu (0,2%) i utrzymywanie niezmiennego przepływu krwi przez wątrobę (niewielki wpływ na krążenie wrotne) lek ten wydaje się najbezpieczniejszym do indukcji i utrzymania znieczulenia ogólnego w chirurgii wątroby.

Atracurium, krótko działający środek zwiotczający, który jest rozkładany do nieaktywnych metabolitów przez hydrolizę estrów i spontaniczną degradację Hoffmana, które są niezależne od metabolizmu wątroby i jest uważany za lek z wyboru w chirurgii wątroby. W badanej grupie stosowano jednakowy model znieczulenia. Można zatem przyjąć, że obserwowane zmiany MBT w okresie pooperacyjnym miały związek

z wykonaną resekcją wątroby, zastosowane znieczulenie ogólne pozostawało bez wpływu na wynik wykonanego testu.

Obecnie prowadzone są prospektywne badania nad zastosowaniem znakowanej metacetyny w ocenie wydolności mięszu wątroby oraz monitorowaniu przebiegu pooperacyjnego u pacjentów po resekcjach wątroby (LiMAX), gdzie znakowana metacetyna podawana jest dożylnie, a powstający metabolit oznaczany jest w powietrzu wydychanym w czasie rzeczywistym w modelu ciągłym. Uzyskane wstępne wyniki wskazują, że zastosowanie tego testu wraz z oceną wolumetryczną tomografii komputerowej pozwala na precyzyjną ocenę rezerwy czynnościowej pozostawianego mięszu wątroby [97].

Na podstawie uzyskanych wyników i doniesień z piśmiennictwa można stwierdzić, że test oddechowy z użyciem znakowanej Metacetyny (MBT) pozwala na monitorowanie powrotu prawidłowej funkcji mięszu wątroby po zabiegach resekcyjnych z powodu zmian ogniskowych w wątrobie. Biorąc pod uwagę obserwowane zmiany metaboliczne zachodzące po hepatektomii układają się one w charakterystyczny, powtarzalny profil z zauważalnym ewidentnym spadkiem wydolności w 1-2 dobie pooperacyjnej i powrotem do prawidłowych wartości już w 7 dobie po resekcji.

Można przyjąć w oparciu o uzyskane w niniejszej analizie wyniki, że chory kwalifikowany do resekcji mięszu wątroby winien mieć wykonany test MBT. Stwierdzona upośledzona wydolność mięszu wątroby w teście MBT wykonanym przedoperacyjnie stanowi niekorzystny rokowniczo czynnik. Obserwowane jest zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań pooperacyjnych związanych z niewydolnością wątroby, włącznie z podniesionym ryzykiem zgonu na skutek ostrej niewydolności wątroby.

Uzyskany przedoperacyjnie wynik pozwala na wnioskowanie o rezerwie pozostawianego mięszu wątroby. Rozległość wykonanej resekcji ma wpływ na obserwowany ubytek funkcji mikrosomalnej wątroby, pozostając bez wpływu na czas powrotu prawidłowej funkcji.

Standardowo stosowane badania biochemiczne (tzw. próby wątrobowe) nie umożliwiają właściwej oceny ryzyka wystąpienia pooperacyjnej niewydolności wątroby u pacjentów po resekcjach miąższu wątroby z powodu zmian ogniskowych. Bardziej czułym testem wykrywającym subkliniczne cechy niewydolności miąższu jest test Metacetynowy (MBT).

MBT pozostaje testem nie tylko wskazującym na uszkodzenie wątroby. Umożliwia on ocenę czynności mikrosomalnej wątroby, szacowanie ilościowe rezerw czynnościowych co czyni go użytecznym klinicznie. Uzyskiwane wyniki nie zależą od przepływu wątrobowego krwi, cholestazy.

Z drugiej strony należy zaznaczyć, że jest to badanie nieinwazyjne, nie uciążliwe dla pacjenta, jest proste do wykonania i powtarzalne.

Rozdział VII

WNIOSKI

Uzyskane wyniki po przeanalizowaniu pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

Test oddechowy z użyciem znakowanej atomem węgla ^{13}C metacetyny (MBT) pozwala na monitorowanie powrotu prawidłowej funkcji mikrosomalnej miąższu wątroby po zabiegach resekcyjnych z powodu zmian ogniskowych w wątrobie, z zauważalnym ewidentnym spadkiem wydolności w 1-2 dobie pooperacyjnej i powrotem do prawidłowych wartości już w 7 dobie po resekcji, przy niepowikłanym przebiegu i korzystnym rokowaniu.

Na podstawie wyniku badania wykonanego przedoperacyjnie można wnioskować o rezerwie pozostawianego miąższu wątroby. Obserwowany w pierwszych dobach po hemihepatektomii przejściowy spadek wydolności miąższu nie przekraczał 50% wartości wyjściowej. Różniel charakter uzyskiwanej w badaniu przedoperacyjnym krzywej kinetyki metabolizmu metacetyny wskazuje na możliwą przyczynę i stopień uszkodzenia wątroby.

Rozległość wykonanej resekcji ma wpływ na obserwowany w przebiegu pooperacyjnym ubytek funkcji mikrosomalnej wątroby, pozostając bez wpływu na czas powrotu prawidłowej funkcji w teście MBT.

Obserwowana zmiana charakteru krzywej kinetyki metabolizmu w okresie pooperacyjnym może wskazywać na istnienie czynników stymulujących uwalnianych po hepatektomii, mających wpływ na regenerację pozostawionego miąższu i jego wzmożoną funkcję mikrosomalną. Wymaga to jednak dalszych badań nad patofizjologią wątroby w okresie okołoperacyjnym.

Żaden z parametrów biochemicznych albo układu krzepnięcia ocenianych rutynowo w okresie okołoperacyjnym po hepatektomii nie wykazywał zależności od zakresu wykonanej resekcji, a co za tym idzie nie może stanowić czynnika rokowniczego

pozwalającego na ocenę czynnościową wątroby i jej rezerw przed planowanym zabiegiem operacyjnym.

Standardowo stosowane badania biochemiczne (tzw.próby wątrobowe) nie pozwalają na precyzyjną ocenę ryzyka wystąpienia pooperacyjnej niewydolności wątroby u pacjentów po resekcjach miększu wątroby z powodu zmian ogniskowych. Czułym testem wykrywającym subkliniczne cechy niewydolności miększu jest test Metacetynowy (MBT).

Przeprowadzenie dalszych badań na odpowiednio dużej liczbie pacjentów pozwoli na stworzenie klasyfikacji jednoznacznie określającej ryzyko wystąpienia pooperacyjnej niewydolności wątroby po zabiegu hepatektomii szczególnie w przypadkach pacjentów z subklinicznie uszkodzoną funkcją mikrosomalną wątroby, stwierdzoną w badaniu przedoperacyjnym.

Rozdział VIII

STRESZCZENIE

Współczesna technika chirurgiczna pozwala na coraz rozleglejsze resekcje wątroby wykonywane w przypadku zmian nowotworowych. Jednym z czynników ograniczających rozległość resekcji pozostaje ryzyko niewydolności wątroby w przebiegu pooperacyjnym. Wśród wielu testów oceniających czynność wątroby stosowany jest test oddechowy z użyciem metacetyny znakowanej atomem węgla ^{13}C (MBT).

Celem pracy jest ocena zastosowania testu MBT w kwalifikacji i monitorowaniu przebiegu pooperacyjnego pacjentów po częściowych resekcjach miększu wątroby z powodu nowotworów.

Spośród 24 chorych pierwotnie zakwalifikowanych do resekcji wątroby, u których wykonano przedoperacyjny test metacetynowy, spełniających kryteria włączenia do analizy, w 5 przypadkach doszło do powikłań wymagających interwencji operacyjnej, które mogłyby niezależnie wpływać na wynik testu oddechowego, co wykluczyło ich z badania. Ostatecznie analizowano wyniki obserwacji uzyskane u dziewiętnastu pacjentów. Wyniki badań porównywano z wynikiem testu wykonanego u danego pacjenta przedoperacyjnie oraz wzorcową bazą danych. Badania kontrolne w okresie pooperacyjnym wykonano w 1-2, 3-5, 6-8, 9-10 dobie po resekcji wątroby. Analizowano zmiany uzyskiwanych wyników testu MBT po zabiegu operacyjnym, czas powrotu prawidłowej czynności wątroby, zależność od zakresu resekcji i korelację ze standardowo oznaczanymi parametrami biochemicznymi charakterystycznymi dla patologii wątroby.

W badanej grupie pacjentów wynik testu MBT zachowywał stałą tendencję zmian w przebiegu pooperacyjnym. Po częściowym spadku wydolności obserwowanym w 1-2 dobie pooperacyjnej nie przekraczającym 40% wartości wyjściowo uzyskanego wyniku, następował okres przejściowej „nadczynność” funkcji mikrosomalnej wątroby z powrotem do wyjściowego poziomu wydolności ok 7-10 doby pooperacyjnej. Wielkość stwierdzonych zmian korelowała z rozległością wykonanej resekcji oraz wynikiem uzyskanym przedoperacyjnie.

Test z użyciem znakowanej metacetyny pozwala na ocenę rezerwy czynnościowej miąższu wątroby u pacjentów kwalifikowanych do hepatektomii oraz ilościowe monitorowanie powrotu funkcji mikrosomalnej wątroby w przebiegu pooperacyjnym.

Rozdział IX

SUMMARY

Application of methacetin breath test in patients after liver surgery.

Contemporary surgical technique allows for unlimited liver resections in hepatobiliary malignancy patients. The most important limiting factor remains high risk of postoperative hepatic insufficiency. The metacetin breath test (MBT) is one of several tests for evaluation of liver function.

The primary purpose of the study is evaluation of efficiency of MBT for prognosis and monitoring of postoperative course after liver resection.

Twenty four patients with liver tumors were included into the study and underwent anatomical liver resections. Five of them were excluded due to septic complications. Nineteen patients were tested by MBT. Postoperative results were compared to preoperative data. MBT were performed in 1-2, 3-5, 6-8 and 9-10 postoperative days. The following parameters were correlated: postoperative MBT trends and reversal of changes, extension of resection, liver related laboratory tests.

The characteristic and repeatable trend of MBT results was observed in all patients in postoperative course. The partial and transient decrease of liver function (up to 40%) was observed in first 1-2 days after surgery. Subsequently, the period of microsomal overactivity was detected in the following 5-6 days. MBT results were normalized within 7-10 days after surgery. Quantity of MBT detected changes closely followed and correlated to extent of resection, as well as preoperatively defined liver reserve.

The Methacetin Breath Test offers an adequate estimation of the liver function reserve in patients qualified for liver resection before surgery. The test is highly precise for monitoring of liver function in postoperative period.

Rozdział X

SPIIS TABEL I RYCIN

TABELE

Tab. 1. Nazewnictwo zakresu resekcji wątroby.....	7
Tab. 2. Etiopatologiczna klasyfikacja encefalopatii wątrobowej przyjęta na XI Światowym Kongresie Gastroenterologicznym w Wiedniu.....	23
Tab. 3. Podstawowe parametry biochemiczne wskazujące na patologię wątroby.....	24
Tab. 4. Klasyfikacja Childa i Turcotte'a.....	28
Tab. 5. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizy.....	36
Tab. 6. Ostateczne rozpoznanie histopatologiczne u chorych kwalifikowanych do hepatektomii.....	37
Tab. 7. Rodzaj wykonanych hepatektomii.....	38
Tab. 8. Wynik CUD po 60 minutach w teście MBT u pacjentów bez patologii w zakresie wątroby.....	44
Tab. 9. Wyniki testu MBT w analizowanej grupie pacjentów.....	49
Tab.10. Wynik testu Friedmana ANOVA dla zmian CUD w teście MBT obserwowane w okresie pooperacyjnym.....	50
Tab. 11. Analiza profilu zmian poziomu albumin w osoczu w kolejnych dobach pooperacyjnych.....	54
Tab. 12. Analiza profilu zmian poziomu bilirubiny w osoczu w kolejnych dobach pooperacyjnych.....	56
Tab. 13. Analiza profilu zmian poziomu aminotransferazy asparaginianowej w osoczu w kolejnych dobach pooperacyjnych.....	57
Tab. 14. Analiza profilu zmian poziomu aminotransferazy alaninowej w osoczu w kolejnych dobach pooperacyjnych.....	59

Tab. 15. Analiza profilu zmian poziomu cholinesterazy w osoczu w kolejnych dobach pooperacyjnych.....	60
Tab. 16. Analiza profilu zmian poziomu osoczowej fosfatazy alkalicznej w kolejnych dobach pooperacyjnych.....	62
Tab. 17. Analiza profilu zmian poziomu GGTP w osoczu w kolejnych dobach pooperacyjnych.....	63
Tab. 18. Analiza profilu zmian poziomu INR w kolejnych dobach pooperacyjnych.....	65
Tab. 19. Analiza profilu zmian APTT w kolejnych dobach pooperacyjnych.....	66
Tab. 20. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: poziom albuminy w osoczu w 1-2 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).....	68
Tab. 21. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: poziom albuminy w osoczu w 6-8 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).....	69
Tab. 22. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: poziom AspAT w osoczu w 1-2 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).....	69
Tab. 23. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: poziom AlAT w osoczu w 1-2 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).....	70
Tab. 24. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: poziom cholinesterazy w osoczu w 3-5 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).....	70
Tab. 25. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: poziom GGTP w osoczu w 6-8 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).....	71
Tab. 26. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: poziom bilirubiny w osoczu w 6-8 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).....	72
Tab. 27. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: poziom INR w 3-5 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).....	72

Tab. 28. Analiza regresji dla zmiennej zależnej: APTT w 3-5 dobie pooperacyjnej w zależności od zakresu wykonanej resekcji (typ zabiegu).....	73
Tab. 29. Wartości przedoperacyjnego CUD u chorych zakwalifikowanych do resekcji wątroby, których następnie wyłączono z analizy na podstawie przyjętych kryteriów wykluczających.....	74
Tab. 30. Występowanie powikłań w zależności od wyniku przedoperacyjnie wykonanego CUD < 10% i > 10%.....	75

RYCINY I FOTOGRAFIE

Ryciny 1 – 5 wykonał dla potrzeb niniejszej pracy dr Michał Romaniszyn, za co autor rozprawy serdecznie dziękuje.

Ryc.1. Typy hepatektomii.....	7
Ryc. 2 Anatomia opisowa wątroby.....	9
Ryc.3. Podział wątroby na segmenty wg. Couinaud.....	10
Ryc.4. Przekrój przez wątrobę uwzględniający podział na segmenty wyznaczony przez poszczególne żyły wątrobowe.....	18
Ryc.5. Podział wątroby na segmenty w badaniu ultrasonograficznym.....	19
Ryc. 6. Rozkład wartości referencyjnych w grupie kontrolnej 30 pacjentów bez patologii wątroby.....	43
Ryc. 7. Kinetyka metabolizmu znakowanej metacetyny.....	46
Ryc. 8. Pojemność czynnościowa, skumulowany procent dawki podanej (CUD).....	46
Ryc. 9. Krzywa zmian wyników testu MBT po hepatektomii.....	51
Ryc. 10. Skategoryzowany wykres rozrzutu z równaniem regresji i przedziałami ufności dla pacjentów po hemihepatektomii uzyskiwanych wyników CUD w okresie przedoperacyjnym i oznaczonych pooperacyjnie w 1-2 dobie.....	52
Ryc. 11. Skategoryzowany wykres rozrzutu z równaniem regresji i przedziałami ufności dla pacjentów po resekcji maksymalnie dwóch segmentów wątroby uzyskiwanych wyników CUD w okresie przedoperacyjnym i oznaczonych pooperacyjnie w 1-2 dobie.....	53
Ryc. 12. Profil zmian poziomu albuminy w surowicy w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym i zaznaczoną dolną granicą normy laboratoryjnej.....	55

Ryc. 13. Profil zmian poziomu bilirubiny w surowicy w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym i zaznaczoną górną granicą normy laboratoryjnej.....	56
Ryc. 14. Profil zmian poziomu AspAT w surowicy w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym i zaznaczoną górną granicą normy laboratoryjnej.....	58
Ryc. 15. Profil zmian poziomu AlAT w surowicy w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym i zaznaczoną górną granicą normy laboratoryjnej.....	59
Ryc. 16. Profil zmian poziomu cholinesterazy w surowicy w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym.....	61
Ryc. 17. Profil zmian poziomu fosfatazy alkalicznej w surowicy w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym i zaznaczoną górną granicą normy laboratoryjnej.....	62
Ryc. 18. Profil zmian poziomu GGTP w surowicy w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym i zaznaczoną górną granicą normy laboratoryjnej.....	64
Ryc. 19. Profil zmian INR w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym i zaznaczoną górną granicą normy laboratoryjnej.....	65
Ryc. 20. Profil zmian APTT w przebiegu pooperacyjnym z naniesionym odchyleniem standardowym, błędem standardowym i zaznaczoną górną granicą normy laboratoryjnej.....	67
Fot.1. Spektrofotometr IRIS stosowany do wykonywania oznaczeń.....	42
Fot.2. Spektrofotometr wraz z pojemnikami na próbki wydychanego powietrza.....	43

Rozdział XI

PIŚMIENNICTWO

1. Braga, L., U. Guller, and R.C. Semelka, *Modern hepatic imaging*. Surg Clin North Am, 2004. **84**(2): p. 375-400.
2. Schneider, P., *Preoperative assessment of liver function*. Surg Clin North Am, 2004. **84**: p. 355-73.
3. Kanematsu, T., et al., *Limited hepatic resection effective for selected cirrhotic patients with primary liver cancer*. Ann Surg, 1984. **199**(1): p. 51-6.
4. Longmire, W.P., Jr., *Historic landmarks in biliary surgery*. South Med J, 1982. **75**(12): p. 1548-50, 1552.
5. Khatri V.P., S.P.D., *Liver surgery: modern concepts and techniques*. Surg Clin North Am, 2004. **84**: p. XV-XVI.
6. Elliot, J., *Surgical treatment of tumor of the liver with the report of a case*. Ann Surg, 1897. **26**: p. 83.
7. Pringle, J., *Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma*. . Ann Surg, 1908. **48**: p. 541.
8. Lortat-Jacob J, R.H., : *Hepatectomy droite réglée*. Presse Med. Presse Med, 1952. **60**: p. 549-551.
9. Quattlebaum, J., *Massive resection of the liver*. Ann Surg, 1952. **137**: p. 787-796.
10. Couinaud, C., *Le Foi. Études Anatomiques et Chirurgicales.*, Masson, Editor. 1957: Paris.
11. Bismuth H, H.D., Castaing D, *Major and minor segmentectomies "régées" in liver surgery*. . World J Surg, 1982. **6**: p. 10-24.
12. Lesurtel M., e.a., *How should transection of liver be performed? A prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies*. Annals of Surgery, 2005. **242**: p. 814-823.
13. Gagner, M., T. Rogula, and D. Selzer, *Laparoscopic liver resection: benefits and controversies*. Surg Clin North Am, 2004. **84**(2): p. 451-62.
14. Gagner, M., *Small incision, big surgeon: Laparoscopic liver resection for tumors without a doubt: Comment on "Laparoscopic Liver Resection for Malignant and Benign Lesions: Ten-Year Norwegian Single-Center Experience"*. Arch Surg. **145**(1): p. 40-1.
15. Ferzli, G., A. David, and T. Kiel, *Laparoscopic resection of a large hepatic tumor*. Surg Endosc, 1995. **9**(6): p. 733-5.
16. Azagra, J.S., et al., *Laparoscopic anatomical (hepatic) left lateral segmentectomy-technical aspects*. Surg Endosc, 1996. **10**(7): p. 758-61.
17. Descottes, B., et al., *Laparoscopic liver resection of benign liver tumors*. Surg Endosc, 2003. **17**(1): p. 23-30.
18. Skandalakis, J.E., et al., *Hepatic surgical anatomy*. Surg Clin North Am, 2004. **84**(2): p. 413-35, viii.
19. Małkowski, P., *Anatomia wątroby*, in *Resekcja wątroby.*, M. Krawczyk, Editor. 1995, Biblioteka Polskiego Przeglądu Chirurgicznego: Warszawa.
20. Krawczyk, M., *Chirurgia wątroby*, in *Podstawy chirurgii*, S.J.K. J., Editor. 2010, Medycyna Praktyczna: Kraków. p. 863-910.
21. Cantlie, J., *On a new arrangement on right and left lobes of the liver*. Proc. Anat. Soc. Great Britain and Ireland., 1898. **32**: p. 4-9.
22. Couinaud, C., *Liver anatomy: Portal (and suprahepatic) or biliary segmentation*. . Dig. Surg., 1999. **16**: p. 459-467.
23. Moseley, R.H., *Function of the normal liver.*, in *Comprehensive clinical hepatology.*, J.G. O'Grady, Lake, J.R., Howdle P.D., Editor. 2000, Mosby: London.
24. Benhamou, J.-P., *What should the clinician know about the cytochrome P450 system?* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2000. **12**: p. 415-417.

25. M. D'Angelica, F.Y., *The Liver*, in *Tekstbook of Surgery*, Sabiston, Editor. 2004, Elsevier: Philadelphia.
26. Fausto N, H.N., Fong Y *Liver hyperplasia, hypertrophy and atrophy and the molecular basis of liver regeneration.* , in *Surgery of the Liver and Biliary Tract.* , F.Y. Blumgart LH, Editor. 2000, WB Saunders: London. p. 65-84.
27. Michalopoulos, G.K., DeFrances, M.C., *Liver regeneration.* . Science, 1997. **276**: p. 60-66.
28. Haber BA, M.K., Diamond RH, et al *Induction patterns of 70 genes during nine days after hepatectomy define the temporal course of liver regeneration.* J Clin Invest, 1993. **91**: p. 1319-1326.
29. Nagorney, D., *Benign hepatic tumors: Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma.* World J Surg, 1995. **19**: p. 13-18.
30. Edmondson HA, H.B., Benton B *Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives.* N Engl J Med, 1976. **294**: p. 470-472.
31. Gibbs, J.F., A.M. Litwin, and M.S. Kahlenberg, *Contemporary management of benign liver tumors.* Surg Clin North Am, 2004. **84**(2): p. 463-80.
32. Kavolius J, F.Y., Blumgart LH, *Surgical resection of metastatic liver tumors.* Surg Oncol Clin North Am 1996. **5**: p. 337-352.
33. Adam, R., V. Lucidi, and H. Bismuth, *Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability.* Surg Clin North Am, 2004. **84**(2): p. 659-71.
34. Jacobson, A.F. and S.A. Teefey, *Cavernous hemangiomas of the liver. Association of sonographic appearance and results of Tc-99m labeled red blood cell SPECT.* Clin Nucl Med, 1994. **19**(2): p. 96-9.
35. Middleton, W.D., et al., *Small (1.5 cm or less) liver metastases: US-guided biopsy.* Radiology, 1997. **205**(3): p. 729-32.
36. Patel, N.A. and M.S. Roh, *Utility of intraoperative liver ultrasound.* Surg Clin North Am, 2004. **84**(2): p. 513-24.
37. Kulig, J., et al., *Intraoperative ultrasonography in detecting and assessment of colorectal liver metastases.* Scand J Surg, 2007. **96**(1): p. 51-5.
38. Pacho, R., Królicki, L., Rowiński, O., *Znaczenie tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego w ocenie operacyjności guzów wątroby.*, in *Resekcja wątroby.*, M. Krawczyk, Editor. 1995, Biblioteka Polskiego Przeglądu Chirurgicznego.: Warszawa.
39. Teefey, S.A., et al., *Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US, and PET.* Radiology, 2003. **226**(2): p. 533-42.
40. Verhoef, C., et al., *Fluorine-18 FDG imaging in hepatocellular carcinoma using positron coincidence detection and single photon emission computed tomography.* Liver, 2002. **22**(1): p. 51-6.
41. Delbeke, D.M.W.H., *Positron emission tomography imaging in oncology.* Radiol Clin North Am, 2001. **39**: p. 883-917.
42. Braga, L. and R.C. Semelka, *Magnetic resonance imaging features of focal liver lesions after intervention.* Top Magn Reson Imaging, 2005. **16**(1): p. 99-106.
43. Moller S., H.J., *Review article: pathogenesis and pathophysiology of hepatorenal syndrome – is there scope for prevention?* Aliment Pharmacol Ther 2004. **20** (Suppl. 3): p. 31-41.
44. Bosch J, G.-P.J., *Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension.* . J Hepatol, 2000. **32**: p. 141-56.
45. Gines P, G.M., Arroyo V, Rodes J. , *Hepatorenal syndrome.* Lancet, 2003. **362**: p. 1819–27.

46. O'Grady , J.G., *Acute liver failure.*, in *Comprehensive clinical hepatology.*, J.G. O'Grady , Lake, J.R., Howdle P.D., Editor. 2000, Mosby: London.
47. Ferenci P, L.A., Mullen K, et al. , *Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998.* . *Hepatology*, 2002. **35**: p. 716.
48. Javier Vaquero, A.T.B., Roger F. Butterworth, *Central nervous system and pulmonary complications of end-stage liver disease*, in *Textbook of Gastroenterology*, T. Yamada, Editor. 2009, Blackwell Publishing. p. 2327 - 2351.
49. Giannini E.G., T.R., Savarino V. , *Liver enzyme alteration: a guide for clinicians*. *Can. Med. Assoc. Journal*, 2005. **172**: p. 367-379.
50. Green RM, F.S., *AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests.* . *Gastroenterology*, 2002. **123(4)**: p. 1367-84.
51. Pratt DS, K.M., *Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients.* . *N Engl J Med*, 2000. **342**: p. 1266-1271.
52. Jalan R., H.P.C., *Review article: quantitative tests of liver function*. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1995. **9**: p. 263-270.
53. Merkel, C., et al., *Prognostic value of galactose elimination capacity, aminopyrine breath test, and ICG clearance in patients with cirrhosis. Comparison with the Pugh score*. *Dig Dis Sci*, 1991. **36(9)**: p. 1197-203.
54. Paczkowski, P.M., Nyckowski P., Kącka A.K., *Ocena czynności wątroby przed operacją resekcji jej miąższu.* , in *Resekcja wątroby*, M. Krawczyk, Editor. 1995, Biblioteka Polskiego Przeglądu Chirurgicznego.: Warszawa.
55. Child, C.G., Turcotte J.G., *Surgery and portal hypertension.*, in *The liver and portal hypertension.*, C. C.G., Editor. 1964, Saunders WB Co: Philadelphia.
56. Braden, B., et al., *Clinically feasible stable isotope technique at a reasonable price: analysis of 13CO2/12CO2-abundance in breath samples with a new isotope selective-nondispersive infrared spectrometer*. *Z Gastroenterol*, 1994. **32(12)**: p. 675-8.
57. Armuzzi, A., et al., *Review article: breath testing for human liver function assessment*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002. **16(12)**: p. 1977-96.
58. Mion, F., *Digestive functional investigation: Interest of 13CO2 breath tests*. *Acta endoscopica.*, 2000. **30 (3)**: p. 237-242.
59. Ciccocioppo, R., et al., *Study of liver function in healthy elderly subjects using the 13C-methacetin breath test*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. **17(2)**: p. 271-7.
60. Banasch, M., et al., *13C-methionine breath test detects distinct hepatic mitochondrial dysfunction in HIV-infected patients with normal serum lactate*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005. **40(2)**: p. 149-54.
61. Christl S., K.R., Fischbach W., *13C breath tests in the gastroenterologic laboratory. Principles, practicability and clinical relevance*. *Verdauungskrankheiten.*, 2002. **20 (4)**: p. 159-165.
62. Henning B, G.A., *Clinical application of gastroenterological breath tests. Indication, information delivered, limitations*. *Internistische Praxis.*, 2001. **41 (1)**: p. 33-41.
63. Braden, B., et al., *Nondispersive isotope-selective infrared spectroscopy: a new analytical method for 13C-urea breath tests*. *Scand J Gastroenterol*, 1996. **31(5)**: p. 442-5.
64. Vantrappen G.R., R.P.J., Ghooos Y., Hiele M.I., *Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum*. *Gastroenterology*, 1989. **96**: p. 1126.
65. Amari, S., *13C-mixed triglyceride breath test.*, in *International Congress: Clinical Application of Breath Tests in Gastroenterology and Hepatology*. 1998: Rome.

66. Braden, B., et al., *13C-breath tests: current state of the art and future directions*. Dig Liver Dis, 2007. **39**(9): p. 795-805.
67. Braden, B., *Methods and functions: Breath tests*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2009. **23**(3): p. 337-52.
68. Angielski S., R.J., red., *Biochemia kliniczna*. 1991, Warszawa: PZWL.
69. Schneider, A.R., W.F. Caspary, and J. Stein, [*13C*]-breath tests for the assessment of liver function]. Z Gastroenterol, 2004. **42**(3): p. 269-75.
70. Pfaffenbach, B., et al., [*The 13C-methacetin breath test for quantitative noninvasive liver function analysis with an isotope-specific nondispersive infrared spectrometer in liver cirrhosis*]. Dtsch Med Wochenschr, 1998. **123**(49): p. 1467-71.
71. Klatt, S., et al., *Evaluation of the 13C-methacetin breath test for quantitative liver function testing*. Z Gastroenterol, 1997. **35**(8): p. 609-14.
72. Matsumoto, K., et al., [*13C*]methacetin breath test for evaluation of liver damage. Dig Dis Sci, 1987. **32**(4): p. 344-8.
73. Braden, B., et al., *13C-methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection*. Aliment Pharmacol Ther, 2005. **21**(2): p. 179-85.
74. Pfaffenbach, B., Gotze O., Adamek J., *13C-metacetin breath test by using an isotope-selective non-dispersive infrared spectrometer. Normal values, influence of age and gender and intraindividual reproducibility*. Gastroenterology, 1997. **112**: p. 1358.
75. Woolf, G.M.e.a., *Non-invasive quantitative breath tests for hepatic disease severity*. Gastroenterology, 1995. **108**: p. 1200.
76. Adamek, R.J., et al., *13C-methacetin breath test: isotope-selective nondispersive infrared spectrometry in comparison to isotope ratio mass spectrometry in volunteers and patients with liver cirrhosis*. Z Gastroenterol, 1999. **37**(12): p. 1139-43.
77. Furrer K, D.M., Graf R, Clavien PA., *Improving outcome in patients undergoing liver surgery*. Liver Int, 2007. **27**: p. 26–39.
78. Kooby DA, F.Y., Suriawinata A, et al. , *Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection*. J Gastrointest Surg., 2003. **7**: p. 1034–1044.
79. Schroeder RA, M.C., Bute BP, et al., *Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection*. Ann Surg. , 2006. **243**: p. 373–379.
80. Balzan S, B.J., Farges O, et al. , *The “50–50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy*. Ann Surg., 2005. **242**: p. 824–828.
81. Sugimoto H, O.O., Hirota M, et al. , *Early detection of liver failure after hepatectomy by indocyanine green elimination rate measured by pulse dydensitometry*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2006. **13**: p. 543-8.
82. Chung H, K.M., Haji S, et al. , *A proposal of the modified liver damage classification for hepatocellular carcinoma*. Hepatol Res, 2006. **34**: p. 124-9.
83. Ohwada S, K.S., Hamada K, et al. , *Perioperative real-time monitoring of indocyanine green clearance by pulse spectrophotometry predicts remnant liver functional reserve in resection of hepatocellular carcinoma*. Br J Surg 2006. **93**: p. 339–46.
84. Hepner GW, V.E., *Assessment of aminopyrine metabolism in man by breath analysis after oral administration of 14C-aminopyrine Effects of phenobarbital, disulfiram and portal cirrhosis*. N Engl J Med, 1974. **291**: p. 1384–8.
85. Ilan, Y., *Review article: the assessment of liver function using breath tests*. Aliment Pharmacol Ther, 2007. **26**(10): p. 1293-302.
86. Lauterburg B.H., B.J., *Expiratory measurement of maximal aminopyrine demethylation in vivo: effect of phenobarbital, partial hepatectomy, portocaval shunt and bile duct ligation in the rat*. J.Pharmacol.Exp.Ther., 1976. **196**: p. 501-509.

87. Gill R.A., G.M.W., Golfus G.R., et al., *Aminopyryne breath test predicts surgical risk for patients with liver disease*. Ann. Surg., 1983. **198**: p. 701-704.
88. Okamoto E., K.A., Yamanaka N. Et al., *Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function*. Surgery, 1984. **95**: p. 586 - 592.
89. Schneider, A., et al., *13C-methacetin breath test shortened: 2-point-measurements after 15 minutes reliably indicate the presence of liver cirrhosis*. J Clin Gastroenterol, 2007. **41**(1): p. 33-7.
90. Shirin, H., et al., *Utility of a 13C-methacetin breath test in evaluating hepatic injury in rats*. J Gastroenterol Hepatol, 2008. **23**(11): p. 1762-8.
91. Shirin HAH, S.T., Sorin V, Shahmurov M, Avni Y. , *Utility of a 13C-Methacetin breath test in evaluating hepatic injury in rats*. Gastroenterology, 2007. **132**: p. A827.
92. Festi, D., et al., *Measurement of hepatic functional mass by means of 13C-methacetin and 13C-phenylalanine breath tests in chronic liver disease: comparison with Child-Pugh score and serum bile acid levels*. World J Gastroenterol, 2005. **11**(1): p. 142-8.
93. Petrolati, A., et al., *13C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation*. Aliment Pharmacol Ther, 2003. **18**(8): p. 785-90.
94. Danko, M., *Wykorzystanie testów oddechowych do oceny czynności wątroby*. Pediatria Współczesna., 2007. **9**: p. 69-71.
95. Lalazar, G., T. Adar, and Y. Ilan, *Point-of-care continuous (13)C-methacetin breath test improves decision making in acute liver disease: results of a pilot clinical trial*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(8): p. 966-72.
96. Hydzik, P., et al., *Usefulness of 13C-methacetin breath test in liver function testing in Amanita phalloides poisoning; breast feeding woman case*. Clin Toxicol (Phila), 2008. **46**(10): p. 1077-82.
97. Stockmann, M., et al., *Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity*. Ann Surg, 2009. **250**(1): p. 119-25.