

Саркопенія як фактор прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень у хворих з аденокарциномою підшлункової залози

В. М. Копчак¹, Л. О. Перерва¹, І. В. Хомяк¹, О. В. Дувалко¹, Г. Г. Шевколенко¹,
Н. Г. Давиденко¹, К. В. Копчак²

¹Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ,
²Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

Sarcopenia as a factor of prognosis for development of postoperative complications in patients with pancreatic adenocarcinoma

V. M. Kopychak¹, L. O. Pererva¹, I. V. Khomiak¹, O. V. Duvalko¹, H. H. Shevkolenko¹,
N. G. Davydenko¹, K. V. Kopychak²

¹Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv,
²National Cancer Institute, Kyiv

Реферат

Мета. Визначення впливу саркопенії на виникнення ускладнень після резекційних оперативних втручань на підшлунковій залозі (ПЗ) з приводу її злоякісних пухлин.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 87 пацієнтів, яким були виконані радикальні оперативні втручання. За допомогою передопераційної комп'ютерної томографії (КТ) розраховували в одиницях Хаунсфілда (од. Х.) середнє значення щільності (Hounsfield Unit Average Calculation – HUAC) та сумарний індекс (Total Psoas Index – TPI) великого поперекового м'яза на рівні III поперекового хребця.

Результати. У 35 (40,2%) пацієнтів виявили саркопенію, застосовуючи показник HUAC. Післяопераційні ускладнення виникли у 21 (60%) хворого з саркопенією, померли 2 (5,7%) хворих. Післяопераційні ускладнення виникли у 16 (30,8%) хворих без саркопенії, помер 1 (1,9%) хворий. Застосовуючи показник TPI, саркопенію діагностували у 38 (43,7%) хворих, із них ускладнення виникли у 21 (55,3%), померли 2 (5,3%). Ускладнення виникли у 16 (32,6%) хворих без саркопенії, помер 1 (2,0%) хворий.

Висновки. Саркопенія достовірно впливає на частоту післяопераційних ускладнень, її виявлення може бути використано для покращення відбору пацієнтів перед виконанням резекції ПЗ з приводу її злоякісних новоутворень.

Ключові слова: пухлини підшлункової залози; саркопенія; післяопераційні ускладнення.

Abstract

Objective. Determination of sarcopenia impact on occurrence of complications after pancreatic resections for the organ's malignancies.

Materials and methods. There were retrospectively analyzed the treatment results in 87 patients, in whom radical operations were performed. Using preoperative CT, the average value of density was calculated in Hounsfield Units (Hounsfield Unit Average Calculation – HUAC), and a summated Total Psoas Index (TPI) of m. psoas major on the level of the third lumbar vertebra.

Results. In 35 (40.2%) patients a sarcopenia was revealed while applying HUAC index. Postoperative complications have occurred in 21 (60%) patients with sarcopenia, 2 (5.7%) patients died. Postoperative complications have occurred in 16 (30.8%) patients without sarcopenia, 1 (1.9%) patient died. Using a TPI, a sarcopenia was diagnosed in 38 (43.7%) patients, of them the complications have had occurred in 21 (55.3%), and 2 (5.3%) died. Complications have occurred in 16 (32.6%) patients without sarcopenia, 1 (2.0%) patient died.

Conclusion. Sarcopenia trustworthily impacts the postoperative complications rate, its revealing may be applied for improvement of the patients' selection before conduction of pancreatic resection for the organ's malignancies.

Keywords: pancreatic tumors; sarcopenia; postoperative complications.

Основним методом лікування пацієнтів з локалізованою аденокарциномою ПЗ залишається радикальна резекція, після якої 5–річна виживаність становить 20 – 25% [1]. У високоспеціалізованих центрах світу з надання медичної допомоги летальність серед цієї категорії пацієнтів становить менше 5%, проте частота післяопераційних ускладнень залишається високою – 40 – 60% [2, 3]. Для аденокарциноми ПЗ важливим фактором є те, що від загального стану пацієнта в післяопераційному періоді залежить

своєчасне призначення хіміотерапії [1 – 3]. Виникнення панкреатичних нориць, кровотечі, інфекційних ускладнень після оперативних втручань на ПЗ може мати фатальні наслідки. Отже, дуже важливо не тільки розпізнати та вилікувати післяопераційні ускладнення, а й удосконалити методи попередження їх розвитку перед оперативним втручанням [1 – 4].

У 1989 р. Ірвін Розенбер запропонував термін "саркопенія" (з грецької sarx – м'язи і penia – втрата) для позначення

чення втрати скелетної м'язової маси і сили, пов'язаної з віковими змінами [5]. За визначенням Світової асоціації з саркопенії та кахексії, саркопенія – це стан, обумовлений втратою м'язової тканини, маси та функції [5, 6]. Т. N. Kim і К. M. Choi вважають саркопенію дегенеративною втратою маси скелетних м'язів, яку можливо оцінити кількісно, використовуючи аксіальні зрізи, отримані за допомогою КТ, та вимірюючи з обох боків площу великого поперекового м'яза на рівні III поперекового хребця та щільність м'язової тканини [5]. Тобто виявлення саркопенії – це об'єктивне субклінічне кількісне визначення нутритивного статусу пацієнта та рівня його фізичної підготовленості. Ряд дослідників асоціювали наявність саркопенії з поганим прогнозом у пацієнтів з аденокарциномою ПЗ, оскільки вона впливала не тільки на виникнення післяопераційних ускладнень, а й на специфічний результат лікування з використанням мультимодальної протипухлинної терапії [7 – 10]. Отже, можливість прогнозувати виникнення післяопераційних ускладнень у пацієнтів з

аденокарциномою ПЗ є потенційним способом покращення відбору пацієнтів та післяопераційних результатів. Особливо це актуально щодо лікування хворих з гранично резектабельними пухлинами, які, у разі наявності високого ризику, перед хірургічним втручанням можуть отримувати неoad'ювантну терапію одночасно з терапією для покращення саркопенічного профілю (нормалізація харчування та фізичні вправи) [11].

Є багато методик визначення саркопенії за допомогою КТ. HUAC та TPI – показники ступеня саркопенії, за якими судять про ризик розвитку ускладнень після резекції ПЗ з приводу аденокарциноми і які є специфічними для пацієнта, можна легко отримати під час передопераційної діагностики [7]. Timothy M. Rawlik визначав ступінь саркопенії за співвідношенням загальної площі великого поперекового м'яза на рівні III поперекового хребця, вимірною справа і зліва, до зросту пацієнта. P. Peng і співавтори з цієї метою використовували показник TPI [8]. S. Joglekar і співавтори оцінювали вираженість саркопенії також за показником TPI, визначаючи ще й щільність м'язів в одиницях Хаунсфільда, тобто розраховуючи показник HUAC [7].

Мета дослідження: визначення впливу саркопенії на виникнення ускладнень після резекційних оперативних втручань на ПЗ з приводу її злоякісних пухлин.

Матеріали і методи дослідження

За період з 2011 по 2017 р. щодо 87 хворих проведено дослідження на наявність саркопенії. Всім пацієнтам були виконані радикальні оперативні втручання з приводу аденокарциноми ПЗ: дистальна резекція – 17 (19,5%), панкреатодуоденальна – 67 (77,0%), тотальна панкреатектомія – 3 (3,4%).

Усім пацієнтам проводили доопераційне обстеження, яке включало ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, мультидетекторну спіральну комп'ютерну томографію (МСКТ) з внутрішньовенним контрастуванням, магнітно-резонансну томографію (МРТ), за необхідності – ендосонографію. За даними доопераційних методів обстеження була оцінена резектабельність первинної пухлини. КТ виконували не раніше ніж за 6 тиж до операції. Діагноз був підтверджений даними післяопераційного морфологічного дослідження матеріалу.

Згідно з міжнародною класифікацією післяопераційних ускладнень за Clavien–Dindo ускладнення, які потребували хірургічних, ендоскопічних або радіологічних втручань, відносили до III ступеня, ускладнення, які загрожували життю пацієнта та потребували проміжного спостереження або лікування у відділенні інтенсивної терапії – до IV ступеня (major grade III–IV complications).

Панкреатичну норицю та гастростаз констатували згідно з рекомендаціями Міжнародної дослідницької групи з вивчення панкреатичних нориць та гастростазу; наявність кровотечі – згідно з рекомендаціями консенсусу Міжнародної дослідницької групи з хірургії підшлункової залози. Інфекційні ускладнення були підтверджені позитивним результатом мікробіологічного дослідження на наявність культури мікроорганізмів.



Рис. 1.
КТ органів черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням в аксіальній проекції з ручним викладом меж великого поперекового м'яза на рівні III поперекового хребця.

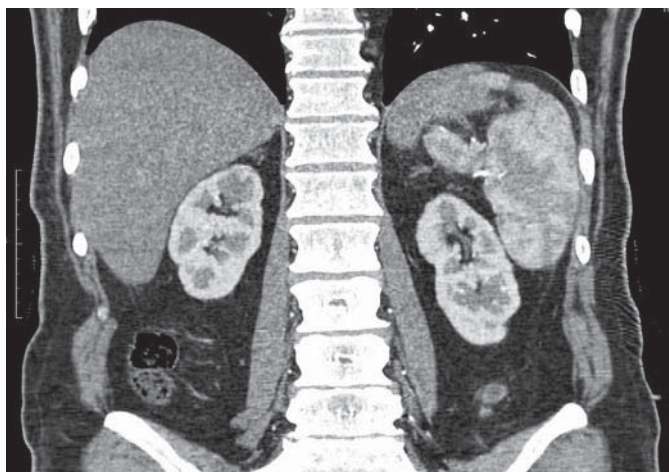


Рис. 2.
КТ з внутрішньовенним контрастуванням, фронтальна проекція, визначення рівня III поперекового хребця.

У саркопенічний профіль включали площу великого поперекового м'яза з обох боків, яку вимірювали в см², та його щільність, яку визначали в одиницях Хаунсфілда.

Саркопенію виявляли за показниками TPI та HUAC, які розраховували під час КТ, використовуючи програму Osirix 9.

Вимірювання здійснювали в напівавтоматизованому режимі з ручним викладом меж великого поперекового м'яза на рівні III поперекового хребця (рис. 1, 2), що уможливило автоматично обчислювати площу великого поперекового м'яза з обох боків, яку потім співвідносили зі зростом пацієнта, та визначали щільність м'язової тканини в одиницях Хаунсфілда (діапазон від –30 до 110 од. X).

Показник TPI розраховували в такий спосіб: площу великого поперекового м'яза справа в см² додавали до площі великого поперекового м'яза зліва в см² і одержану суму ділили на зріст пацієнта в м². Показник HUAC розраховували таким чином: показник щільності великого поперекового м'яза справа в одиницях Хаунсфілда множили на його площу в см² і отриману величину ділили на сумарну площу великого поперекового м'яза справа і зліва в см², потім показник щільності великого поперекового м'яза зліва в одиницях Хаунсфілда множили на його площу в см² і отриману величину ділили на сумарну площу великого поперекового м'яза справа і зліва в см². Після цього вираховували середнє значення отриманих величин.

У чоловіків наявність саркопенії констатували, коли TPI був менше 5,2 см²/м², а HUAC – менше 18,8 од. X; у жінок – коли TPI був менше 4,0 см²/м², а HUAC – менше 20,3 од. X.

Результати

Показники HUAC та TPI перед оперативним втручанням розраховували у 87 пацієнтів. Аденокарциному головки ПЗ діагностували у 36 (41,4%) пацієнтів, аденокарциному великого сосочка дванадцятипалої кишки – у 22 (25,3%), аденокарциному дистального відділу загальної жовчної протоки – у 7 (8,0%), аденокарциному тіла та хвоста ПЗ – у 19 (21,8%), тотальне ураження ПЗ – у 3 (3,4%).

Із 87 хворих у 35 (40,2%) виявили саркопенію, застосовуючи показник HUAC. Післяопераційні ускладнення виникли у 21 (60,0%) із 35 хворих із саркопенією та у 16 (30,8%) із 52 хворих без саркопенії. Частота післяопераційних ускладнень у хворих із саркопенією була достовірно вищою ($\chi^2 = 7,3$, $p = 0,006$), ніж у хворих без саркопенії. Померли 2 (5,7%) хворих із саркопенією та 1 (1,9%) – без саркопенії, різниця показників недостовірна ($\chi^2 = 0,9$, $p = 0,34$).

Інфекційні ускладнення виникли у 4 хворих із саркопенією, виявленою за показником HUAC, панкреатичні нориці ступеня В або С – у 9, гастростаз – у 2, шлунково-кишкова кровотеча – у 2, внутрішньочеревна – у 1, інші – у 3 хворих (товстокишкова нориця – у 1, післяопераційна евертація – у 1, парапанкреатичне скупчення рідини – у 1).

Інфекційні ускладнення виникли у 3 пацієнтів, у яких за показником HUAC саркопенії не виявили, панкреатичні нориці ступеня В або С – у 5, кровотеча – у 4, інші – у 4 пацієнтів (лімфорей – у 1, Chyle leak ступеня В – у 1, парапанкреатичне скупчення рідини – у 2).

У хворих з саркопенією, виявленою за показником HUAC, порівняно із хворими без саркопенії була недостовірно вищою частота виникнення тяжких післяопераційних ускладнень (ступінь III та більше) за Clavien–Dindo ($\chi^2 = 0,18$, $p = 0,66$), інфекційних ускладнень ($\chi^2 = 0,18$, $p = 0,66$), панкреатичних нориць ($\chi^2 = 0,5$, $p = 0,47$), а частота виникнення післяопераційної кровотечі – недостовірно нижчою ($\chi^2 = 0,28$, $p = 0,59$).

Із застосуванням показника TPI саркопенію діагностували у 38 (43,7%) хворих, із них післяопераційні ускладнення виникли у 21 (55,3%) хворого, померли 2 (5,3%) хворих. Післяопераційні ускладнення виникли у 16 (32,6%) із 49 хворих без саркопенії, помер 1 (2,0%) хворий. Частота післяопераційних ускладнень достовірно вище у хворих з саркопенією ($\chi^2 = 4,47$, $p = 0,03$) порівняно з хворими без саркопенії, летальність достовірно не відрізнялась ($\chi^2 = 0,06$, $p = 0,41$).

Інфекційні ускладнення виникли у 4 хворих з саркопенією, виявленою за TPI, панкреатичні нориці ступеня В або С – у 9, гастростаз – у 2, шлунково-кишкова кровотеча – у 2, внутрішньочеревна – у 4. Інфекційні ускладнення виникли у 4 хворих без саркопенії, лімфорей – у 4, Chyle leak ступеня В – у 1, панкреатичні нориці ступеня В або С – у 5, кровотеча – у 2.

У хворих з саркопенією, виявленою за показником TPI, порівняно із хворими без саркопенії була недостовірно вищою частота виникнення тяжких післяопераційних ускладнень (ступінь III та більше) за Clavien–Dindo ($\chi^2 = 0,37$, $p = 0,53$), панкреатичних нориць ($\chi^2 = 0,5$, $p = 0,47$), післяопераційного гастростазу ($\chi^2 = 1,6$, $p = 0,2$) та кровотечі ($\chi^2 = 0,28$, $p = 0,59$).

Обговорення

Отримані нами результати засвідчили, що показники TPI та HUAC є достовірними предикторами виникнення ускладнень після резекційних оперативних втручань з приводу аденокарциноми ПЗ.

Згідно з дослідженнями Tosei Takagi і співавторів (2017, Okauma, Japan), саркопенія, передопераційне біліарне дренивання, крововтрата, м'яка ПЗ є достовірними факторами ризику виникнення післяопераційних інфекційних ускладнень. Є повідомлення Yasunori Nishida (2016, Chiba, Japan) про достовірне збільшення частоти виникнення панкреатичних нориць після панкреатододенектомії у хворих із саркопенією. Ми не отримали подібних даних. За результатами наших досліджень у хворих із саркопенією достовірно збільшувалась загальна кількість ускладнень.

Обидва методи визначення саркопенії продемонстрували ефективність та однакову чутливість у прогнозуванні виникнення післяопераційних ускладнень. Однак S. Joglekar і співавтори вважають, що показник HUAC можна легко розраховувати, використовуючи КТ, і він більш точний, ніж TPI, оскільки враховує не тільки об'єм м'язів, а й щільність м'язової тканини та її жирову інфільтрацію [7]. Ми дотримуємось такої ж думки. Серед хворих, у яких саркопенію виявили не за показником TPI, а за показником HUAC, виникли такі тяжкі ускладнення, як панкреатичні нориці ступеня В та С та внутрішньочеревна кро-

вотеча з загальної печінкової артерії та верхньої брижової вени. В деяких спостереженнях наявність ожиріння може ускладнювати оцінку втрати маси тіла та м'язової тканини. У таких хворих визначення саркопенії за даними КТ більш цінно. Виявлення саркопенії може допомогти хірургам у прогнозуванні виникнення післяопераційних ускладнень і вплинути на тактику періопераційного лікування. Однак у подальшому потрібно розробити терапевтичну стратегію для збільшення м'язової маси пацієнтів, щоб сприятливо змінити їх саркопенічний профіль та зменшити ризик розвитку післяопераційних ускладнень.

Висновки

Отримані дані свідчать про те, що на підставі наявності саркопенії, визначеної за допомогою показників НУАС та ТРІ під час КТ, виконано перед операцією, можна достовірно значущо прогнозувати хірургічний результат і частоту післяопераційних ускладнень та покращити відбір пацієнтів для виконання резекції ПЗ з приводу її злоякісних новоутворень.

References

1. Petrucciani N, Debs T, Nigri G, Giannini G, Sborlini E, Kassir R, et al. Pancreatectomy combined with multivisceral resection for pancreatic malignancies: is it justified? Results of a systematic review. *HPB*. 2017; 1–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2017.08.002>
2. Hartwig W, Gluth A, Hinz U, Koliogiannis D, Strobel O, Hackert T, et al. Outcomes after extended pancreatectomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2016 Nov;103(12):1683–94. doi: 10.1002/bjs.10221.
3. Kaiser J, Hackert T, Buchler MW. Extended pancreatectomy: does it have a role in the contemporary management of pancreatic adenocarcinoma? *Dig Surg*. 2017 July 13;34:441–6. doi: 10.1159/000478539.
4. He J, Page AJ, Weiss M, Wolfgang CL, Herman JM, Pawlik TM. Management of borderline and locally advanced pancreatic cancer: where do we stand? *World J Gastroenterol* 2014; March 7; 20(9): 2255–66. doi: 10.3748/wjg.v20.i9.2255
5. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia. Definition, epidemiology, and pathophysiology. *J Bone Metab*. 2013;20:1–10. <http://dx.doi.org/10.11005/jbm.2013.20.1.1>
6. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*. 2010; 39:412–23. doi:10.1093/ageing/afq034.
7. Joglekar S, Asghar A, Mott SL, Johnson BE, Button AM, et al. Sarcopenia is an independent predictor of complications following pancreatectomy for adenocarcinoma. *Iowa J Surg Oncol*. 2015 May;111(6):771–5. doi:10.1002/jso.23862.
8. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, Kneuert P, Schulick RD, Huang D, et al. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2012 August;16(8):1478–86. doi:10.1007/s11605-012-1923-5.
9. Amini N, Spolverato G, Gupta R, Margonis GA, Kim Y, Wegner D, et al. Impact of total psoas volume on short – and long– term outcomes in patients undergoing curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a new tool to assess sarcopenia. *J Gastrointest Surg*. 2015 September;19(9):1593–602. doi:10.1007/s11605-015-2835-y.
10. Namm JP, Thakrar KH, Wang CH, Stocker SJ, Sur MD, Berlin J, Dale W, et al. A semi-automated assessment of sarcopenia using psoas area and density predicts outcomes after pancreaticoduodenectomy – for pancreatic malignancy. *J Gastrointest Oncol*, 2017;8(6):936–44. doi: 10.21037/jgo.2017.08.09.
11. Takagi K, Yoshida R, Yagi T, Umeda Y, Nobuoka D, Kuise T, Fujiwara T. Radiographic sarcopenia predicts postoperative infectious complications in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *BMC Surgery*. 2017;17:64. doi 10.1186/s12893-017-0261-7.