МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
Медицински факултет
УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“
Клиничен център по гастроентерология
Клиника по хирургия

ПЪТИЩА И СРЕДСТВА ЗА ПОДОБРЯВАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ПРИ ЧЕРНОДРОБНИ РЕЗЕКЦИИ

Дисертационен труд за присъждане на
образователната и научна степен „доктор“

Докторант: д-р Добромир Йорданов Сотиров

Научни ръководители: акад. д-р Дамян Дамянов, дмн
проф. Даниел Азуле, Париж, Франция

София, 2016

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения 3
I. Увод 4
II. Литературен обзор 5
1. Кратки исторически данни 5
2. Място на диагностиката в предоперативния период 6
3. Рискови фактори за чернодробна резекция 12
4. Предоперативна оценка на риска от чернодробна резекция 22
5. Предоперативно кондициониране намаляващо риска 23
6. Специфични заболявания за чернодробна резекция 29
1. Чернодробни метастази от КРК 29
2. Хепатоцелуларен карцином (ХЦК) 33
3. Холангиоцелуларен карцином (ХоЦК) 39
7. Оперативни техники намаляващи риска при чернодробни резекции 44
8. Грижи и следоперативни усложнения при пациенти с чернодробни резекции 50
III. Цел и задачи 54
IV. Клиничен материал и методи 55
V. Собствени проучвания 76
1. Епидемиологична характеристика на клиничния материал 76
2. Диагностичен подход и индикации за операция 84
3. Клинична картина 105
4. Придружаващи заболявания 111
5. Диагностични методи 114
6. Туморни маркери 126

7. Оценка на оперативния риск, признаци
за незектабилност ……130
8. Средства за намаляване на общия и оперативния риск …….. 137
9. Неоадювантна химиотерапия и предходни операции …….. 151
10. Хирургично лечение …….. 160
11. Следоперативна химиотерапия и лъчетерапия …… 186
12. Следоперативни резултати ……188
VI. Обсъждане при сравнително разглеждане на собствените 224 резултати
1. Епидемиология …… 228
2. Клинична картина при диагностиката ……229
3. Придружаващи заболявания и рискови фактори …… 231
4. Диагностични методи ……..234
5. Туморни маркери …… 236
6. Оценка на оперативния риск …….. 237
7. Предоперативни средства за намаляване на риска от чернодробна резекция ……242
8. Неоадювантна химио- и лъчетерапия ……249
9. Хирургично лечение ……250
10. Следоперативна химиотерапия и лъчетерапия …… 258
11. Следоперативни резултати …… 259
12. Заключение …… 274
VII. Изводи ……276
VIII. Приноси …… . 279
IX. Библиография …… 280

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БН – бъбречна недостатъчност

СН – сърдечна недостатъчност

КРК – колоректален карцином

ЛВ – лимфни възли

НБД – назобилиарен дренаж

ПБД – перкутанен билиарен дренаж

ХЦК – хепатоцелуларен карцином

ХРС – хепаторенален синдром

ХоЦК – холангиоцелуларен карцином

ЯМР – ядреномагнитен резонанс

ACS-NSQIP – American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program

BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer staging system

BMI – Body mass index

ECOG test – Тест на Eastern Cooperative Oncology Group

ICG-R15 – Индоцианинов тест на 15 мин.

ILSGLS – International Study Group of Liver Surgery

MSCC – Sloan cethering medical center

PET/CT – Позитронно емисионна томография с КАТ

UCSF критерии – criteria University of California, San Francisco

UICC-AJCC – International Union Against Cancer and American Joint Committee on Cancer

I. УВОД

„Без значение е това, което се отстранява.
Значение има само, това което остава“.

Daniel Azoulay

Развитието на Чернодробната хирургия в България през последните десетилетия си пробива път между икономическите рестрикции, тласкано от желанието на хирурзи да развиват тази специалност. Повишената честота на чернодробни заболявания изисква непрекъснато развитие на тази специалност. Спецификата й налага продължително обучение на хирург и екип, които са основен фактор за постигане на добри и трайни резултати. Предоперативното прилагане на нови диагностични методи създава условия за точното планиране на оперативната интервенция. Прецизната предоперативна подготовка намалява усложненията и смъртността след операция. Използването на нови оперативни техники и напредъкът в химиотерапията правят възможно лечението на пациенти с “нерезектабилни“ чернодробни тумори и метастази. Развитието на миниинвазивноста дава нова насока за икономическа ефективност при тази рискова хирургия. Напредъкът на анестезиологията и интензивните грижи разширяват възможностите на хирурга и са основен фактор за постигане на добри резултати след чернодробна резекция/335/.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Кратки исторически данни

Чернодробната резекция и днес е рискова операция с 13,9-43% усложнения и 1,9-6% смъртност. Причина за това са 3 фактора,, известни от древността: хеморагия, чернодробна недостатъчност и инфекция /259, 878, 895, 1169, 1177, 1191/. Днес кървенето при чернодробна резекция остава проблем (29%) поради честите операции на „трудно резектабилни“ тумори, чернодробна цироза и тежка предхождаща химиотерапия /259, 466, 467, 1111-1114/. Въпреки че и днес се среща често (38%), постоперативната чернодробна недостатъчност все още няма общоприета дефиниция.. Изявата й може да бъде преходна (до 72 ч. след операция) или смъртоносна /79, 80, 551, 743, 789, 998,1001,1079/. Инфекцията след резекция е друго тежко усложнение (21%), свързано обикновено с отключващ фактор: обезитас, билиарен дренаж, хеморагия, билирагия /179, 1190/.

Ефективността при чернодробна резекция се определя не само от честотата на усложненията и възможностите за ефективното им лечение, но и от дългосрочната преживяемост на пациента.

Нарастващата честота на оперирани възрастни пациенти и такива с увреден черен дроб (стеатоза, цироза, продължителна химиотерапия) повишава значително риска от чернодробната резекция. Честите придружаващи заболявания и затлъстяване на населението допълнително намаляват преживямоста сред оперираните /25, 43, 49, 59, 147, 267, 317, 368, 412, 451, 540, 554, 645, 772, 827, 897, 1069, 1170/.

Анестезиологът е доказан фактор за оперативната хеморагия и постоперативните усложнения при чернодробна резекция. Само силен екип със стандартизирано поведение може да осигури съвременните добри оперативни резултати /754,1053,1068/.

През 1963 г. A. Brunschwing съобщава за 50% смъртност след дясна хепатектомия /138, 943/. По-късно през 1977 г. статистиката показва спад на смъртността под 20% при малки и над 20% при големи резекции поради напредъка в оперативната техника и интензивните грижи. Днес съвременни чернодробни центрове (P.Brousse, Paris) при разширени оперативни индикации сочат 33% усложнения при малки и 59% усложнения след големи чернодробни резекции при цироза и 1,3% смъртност /401, 502, 540, 790, 887, 901,1043/. Въпреки общия напредък и днес при разширени оперативни индикации усложненията остават между 26%-56% при нормален и циротичен черен дроб /179, 564, 838, 871,1241/.

Прецизната диагностика с предоперативното кондициониране на пациента, съчетани с точно планирана операция и активно лечение на настъпилите усложнения, са фактори за добрите резултати при съвременната чернодробна хирургия /442, 444, 541, 655, 666, 744 1125/.

2. Място на диагностиката в предоперативния период

След 1940 г. чернодробната хирургия бележи скок с въвеждане на нови образни техники: перкутанната ехография през 1940 г., PET/CT през 1970 г., ЯМР през 1977 г., компютърната томография (КАТ) и интраоперативната ехография през 1980 г. /168, 291, 340, 628, 710,

924,1147,1093/. Мултидетекторният КАТ и ЯМР стават валидирани методи за туморно стадиране и диагностика на рецидив /141,438/. КАТ със съдова реконструкция е незаменима при оценка на анатомия, съдови вариетети и туморната топика /171, 561, 589,1071, 1174, 1232/. Чрез нея се извършва обемното измерване на черния дроб, отчита се ефектът от химиотерапия и се диагностицират постоперативните усложнения. Така КАТ с контраст се е утвърдил като основен образен метод при лечението на пациенти с чернодробно заболяване /438, 589, 859, 945,1071/.

- **Образна диагностика при чернодробни тумори и метастази**

Стадирането на чернодробните лезии (брой, големина и дисеминация на процеса) изисква контрастна компютърна томография (к КАТ) на гърди, корем, малък таз. Друга основна задача на метода е оценка на състоянието на черния дроб с оглед оперативния риск /171, 251, 620, 938, 1039/. Конвенционалната ехография е с чувствителност до 85% и затруднена диагностика на лезии <1см. Съчетана с контраст (Sonovue; Bracco, Italy), тя става по-чувствителен метод от кКАТ при диагностика на малки лезии /263, 446, 607, 631, 786, 1076/.. Интраоперативната ехография е утвърдена като най-точен образен метод в чернодробната хирургия. Тя е с 27% по-чувствителна от кКАТ,, като при 20% от пациентите променя планирания обем на резекция /173, 359, 617, 990, 1120-1122/. Съчението с контраст я прави най-чувствителната диагностика (96,1%) /309, 859/. Контрастната томография е с чувствителност до 90%, като се затруднява диагностично при лезии <1см. /557, 582, 991,1002,1061/. MRI има висока резолюция при T1, T2 и diffusion-weighted imaging (DWI) и е с

доказано предимство в билиарната патология. При съчетание с контраст гадолиний (Gd-DTPA) или mangafodipir trisodium тя се определя като най-точен в диагностиката на ЧМ ≤2см. /128, 173, 694, 876, 1007, 1021/. PET е образен метод, основан на различна функционална активност на тумора и нормалната клетка към глюкозата (^{18}F-fluoro-2-deoxy-D-glucose)/355,517,1227,1242/. PET-CT комбинира предимствата на КАТ с PET и изобразява само функционално активни зони (тумор, възпаление), като също има затруднения при лезии <1см. Валидиран е при доказване на дисеминация и рецидив на тумора /173, 196, 999, 1126, 1171/. Според консенсус на експерти точното стадиране на тумор изисква съчетание на няколко образни методи. MRI е определен като най-надежден за билиарната патология при лезии < 2 см., оценка на чернодробна увреда от химиотерапия. PET/PET-CT е метод на избор при диагностика на дисеминация и рецидив след чернодробна резекция. /341, 344, 587, 889, 938/.

- **Специфични образни изследвания при чернодробни лезии**

Хепатоцелуларен карцином (ХЦК)

Предоперативното доказване на микросъдова туморна инфилтрация чрез ехографски насочена перкутанна биопсия дава информация за риска от рецидив след чернодробна резекция или трансплантация. Установената при контрастна ехография или контрастен скенер макросъдова инфилтрация контраиндицира оперативната интервенция /146, 372, 456, 494, 497, 634, 696, 700, 769, 880, 903,1016,1040,1072,1151,1221/.

Метастази от колоректален карцином

Оценка на туморен отговор при неоадювантна химиотерапия. Преценката може да промени лечението и се определя мултидисциплинарно (382, 828, 938). Оценката на томограф бива три вида:

Образно измерване на метастазата по RECIST-критерии.. Извършва се осреднено измерване на 5 метастази пред и след химиотерапия и стойностите се сравняват. Според резултата туморният отговор е частичен, пълен, прогресия или равновесие. Доказано е, че пълният туморен отговор на скенер не означава пълен хистологичен отговор, затова всички метастази, дори „изчезналите“, трябва да се резицират след химиотерапия /102, 143, 189, 199, 232, 242, 295, 455, 533, 600,1085, 1092, 1109/.

Морфологична оценка на туморния отговор. Отговорът към химиотерапията се определя по томографския вид на метастазата. Виталната метастаза е хетерогенна и неравна, а тази с некроза е кистична и хомогенна. Редица автори доказват пълна корелация между хистология и образна находка /295,189,199/.

Функционалната оценка на отговора се дава чрез PET/CT, която се смята за неточна преценка /143, 232, 455,1092/.

Според консенсус на експерти се препоръчват RECIST-критериите за оценка на туморния отговор, като морфологичните критерии се прилагат само при химиотерапия с Avastin /938/.

Диагностика на „изчезнала“ метастаза след ефективна химиотерапия. При неоткриването й рискът от рецидив е между 50-

75%. За най-ефективни диагностични методи се сочат: ЯМР (5-38%), интраоперативна ехография включително с контраст (27-45%) /20, 62, 103, 300, 306,1044,1095, 1245/. При недиагностициране или рецидив Benoist et al., Adam et al. и Elias D et al. предлагат floxuridine-химиотерапия /20, 103, 300, 306, 1044,1095,1103/.

Klatskin тумор. Стадирането му чрез образен метод изисква липса на дренаж (протеза) поради възможните артефакти. Като най-точни методи се сочат ЯМР с контраст или ЯМР-ангиография /872,1068/. Ендоскопската холангиография (ERCP) с цитология, дренаж и холангиография е също важен стадиращ и диагностичен метод /857,1143/. Ехоендоскопията с биопсия дава точна информация за инфилтрация на съдове и диагностика. КАТ е важна за планиране на операцията /245, 435, 519/.

Интрахепатален ХоЦК. Като най-точни диагностични методи се сочат ЯМР и КАТ с контраст. Туморът има 3 специфични белега: фибротичен участък с дилатирани билиарни канали и ретрахирана Глисонова капсула. Периферните на тумора сателитни възли и често „увеличени” ЛВ при a. gastroduodenalis са другите два белега /237,316/. Съществена разлика с ХЦК е липсата на туморна тромбоза и честата съдова инфилтрация /313/.

- **Образна оценка на паренхимна чернодробна увреда**

Tisman et al. първи виждат съдови промени в черния дроб след химиотерапия с оксалиплатина. Bilchik et al. ги уподобяват с циротични водещи до портална хипертония (спленомегалия) /51,1189/. Откритите на компютърен томограф белези на спленомегалията (надлъжен размер на слезка > 10см.), чернодробна дисморфичност, белези на

чернодробна стеатоза (атенюирано отношение черен дроб / слезка <1) са критерии за паренхимна увреда. Съчетанието им с биохимични отклонения или обезитас са индикация за предоперативна чернодробна биопсия и ICG15 мин. функционален чернодробен тест /224, 289, 501, 520, 644, 873, 1001,1132/.

- **Обемно измерване на черния дроб (волюметрия)**

За да функционира нормално, черният дроб се нуждае от минимум обем/116, 1248/. При увреден черен дроб (стеатоза, цироза) е нужен по-голям обем от нормалното /100, 324, 328, 918, 1160, 1163/. Първоначалното му измерване е било на кКАТ чрез очертаване на отделните обеми и изчисляване по формула:

TLV= (резециран обем – туморен обем) / (TLV-туморен обем).

(TLV - общ чернодробен обем).

Поради трудоемкостта и неточността на метода, той е изместен от автоматично измерване отново със томограф на т. нар. стандартизиран остатъчен обем /9, 100, 251, 369, 620, 846, 998, 1039/. Принципът е въведен от Vauthey et al., които за по-голяма достоверност приравняват остатъчния обем към теглото на пациента по формула. Други автори го приравняват към телесната повърхност. Yun Shin et al. с мета-анализ установяват, че по-прецизно е приравняването към телесната повърхност (BSA) /9, 132, 548,1046,1240/.

TLV = 191.8+18.51 x kg.

TLV/см3/ = -794,41+1267.28 x BSA (м2).

Според волюметрията и установената чернодробна патология е възможно предоперативно да се определи нужният за пациента остатъчен чернодробен обем и нуждата от портална емболизация като подготовка за резеция /208, 209, 502,1236/.

3. Рискови фактори за чернодробна резекция

Всяка радикална интервенция има 2 принципа:

- ✓ Операбилност. Пациентът е такъв, ако неговата възраст, физическа активност и придружаващи заболявания са с нисък риск от постоперативни усложнения /331, 774, 1186/.
- ✓ Резектабилност. Туморът (метастазите) са такива, ако има достатъчен чернодробен обем след R0 резекция.

Предоперативната волюметрия, тестовете за чернодробна функция (биохимия, ICG-15мин. тест), биопсията на черния дроб,, доказваща стеатоза, хепатит и цироза са начини, целящи определяне на риска от следоперативна чернодробна недостатъчност и смърт /424/.

- **Постоперативна чернодробна недостатъчност**

Независимо от механизма на възникване (хиперперфузионен, реперфузионен или септичен) чернодробната недостатъчност остава главна причина за усложнения и смърт след чернодробна резекция /120, 230, 208, 215, 255, 339, 531, 540, 759, 867, 998,1006,1038/. Днес се прилагат няколко нейни дефиниции. ILSGLS определя чернодробната недостатъчност като придобито постоперативно влошаване на чернодробната функция с повишен INR и билирубин на

и след 5-ти постоперативен ден. Установените три стадия имат 0%,12% и 54% едномесечна следоперативна смъртност /920/. Belghiti et al. с т.нар. “критерии 50-50”, отчитат билирубин над 50 μmol/L и протромбиново време <50% на и след 5-ти постоперативен ден като причина за 63% 1-мес. смъртност /80, 81/. Mullen et al. установяват, че здрав черен дроб с 120 mmol/L билирубин води до 70% 3-мес. постоперативна смъртност /790/. Чрез eLISTER системата се отчита обемът на резекция и 4 фактора за определяне на риска от недостатъчност: билирубин, протромбиново време, лактат и енцефалопатия. При резецирани ≤ 3 сегмент - рискът е < 1% , при 4 сегмент - 10%, а при ≥ 5 сегмент - 30% от чернодробна недостатъчност и смърт /428,998/.

- **Остатъчен чернодробен обем**

При недостатъчен обем смъртността след резекция се повишава /760, 801, 806, 1063/. Минимално допустим обем се дефинира като минимален паренхим, необходим за преживяване след резекция при нисък оперативен риск /1032, 1048, 1070/. Редица специалисти изчисляват 10% обем като достатъчен за основна чернодробна функция. Ribero et al. определят < 20% обем (0,5% от теглото) след чернодробна резекция като водещ до летален изход /945/. За минимално допустим е определен 25% обем при здрав черен дроб след резекция /293/. Паренхимната чернодробна увреда (след химиотерапия, стеатоза, цироза) изисква по-голям остатъчен обем след резекция. Няколко изследвания определят 50% чернодробен обем като недостатъчен при цироза, изискващ портална емболизация преди резекция /35, 100, 208, 209, 262, 502, 1117, 1236/.

- **Интраоперативна хеморагия и хемотрансфузия**

Това са установени фактори за усложнения, смъртност и рецидив след чернодробна резекция /3, 6, 59, 154, 156, 157, 182, 193, 246, 267, 317, 348, 413-415, 502, 540, 552, 567, 609, 635, 640, 721, 897, 908, 980, 1026, 1069, 1131, 1162, 1170, 1247, 1252/. Според повечето автори кръвозагуба ≥1000 мл. при нормален черен дроб е критична. Ercolani et al. установяват кръвозагубата ≥ 600ml при цироза като причина за 66,7% следоперативни усложнения и 16,4% смъртност /317,543,1042,1068/. При вариращa хемотрансфузия м/ежду 17%-50% днес общото мнение е, че интраоперативната хеморагия, постоперативните усложнения, смъртността и рецидивът зависят комплексно от оперативната техника, анестезиологичните умения и интензивните грижи за пациента /3, 77, 213, 307, 525, 540, 547, 552, 897,1068, 1247/.

- **Чернодробна исхемия**

Черният дроб, особено патологичният (стеатоза, цироза) е силно чувствителен към исхемия /92, 93,134/. За разлика от хеморагията обаче, органът се адаптира по-лесно към исхемията чрез 3 защитни механизма: двойно хепатико-портално кръвоснабдяване с еднаква артерио-венозна кислородна доставка. Включване на „hepatic arterial buffer response“, компенсиращ портален недостиг чрез увеличена артериална доставка. Наличие на чернодробни синусоиди, смесващи артерио-венозна кръв, с лесна 02 дифузия дори при намалено кръвоснабдяване /6, 78, 307, 478, 525, 636-638, 715, 721, 795, 949, 975, 980,1062/. Оперативните техники са насочени главно към намаляване на интраоперативната хеморагия, като провокират чернодробна

исхемия. Здравият черен дроб понася до 60 мин. топла исхемия, а патологичният – до 30мин /78, 201/. Индивидуалният подход при избор на вида клампаж и неговата продължителност са фактори, определящи постоперативните усложнения и смъртност. /252, 253, 478, 971, 975/.

- **Възраст и пол**

Adams et al. подчертават нарастващите чернодробни резекции при пациенти ≥ 65-70 г. с множество придружаващи заболявания /619/. Днес възрастта не е оперативна контраиндикация, но съчетана с придружаващи заболявания, метаболитен синдром, намалена физическа активност значително повишава риска от усложнения и смъртност при резекция /314, 830, 923,1052/. Мъжкият пол има доказан имуносупресивен ефект с двукратно по-висок риск от усложнения /214, 491, 610, 790, 1039,1084,1234/.

- **Предоперативен механичен иктер**

Поради намалената регенеративна способност Cherqui et al. и Mullen et al. установяват 50% постоперативни усложнения и висока смъртност (70%) при механичен иктер. Най-чести са сепсис (60%), стрес-язви, ДИК-синдром, бъбречна недостатъчност и дехисценция на раната /180, 400, 403, 404, 464, 596, 708, 723,775, 790, 800, 805, 821, 893, 1011, 1034, 1173/. Dixon et al. сочат 3 фактора: Hct < 30%; билирубин > 188 μmol/l и карцинома като причини за 60% постоперативна смъртност /270, 790/. Други автори допълват възраста > 65 г., креатинин >120mmol/l, урея >7mmol/l; холангит и повишени трансаминази като рискови фактори /270, 403, 596, 625, 893, 1034/.

- **Предоперативна хипоалбуминемия**

Хипоалбуминемията отразява нарушен синтез (цироза), възпаление, недохранване или карциномна генеза. Всяка спадане на албумина с 10 g/l увеличава следоперативния риск от смърт с 138%, а усложненията са 89% /538,753,1138,1166, 1176/. Няколко изследвания свързват загуба на тегло >10%, хипоалбуминемията ≤30 g/l, Na < 135mEq/l и K+ <4 mEq/l като причина за висок леталитет /48, 84, 421, 506, 653, 770, 788, 1081/. Физиологично при възраст ≥65 г. в организма протича субклиничен възпалителен процес с хипоалбуминемия /515, 699, 1145/. При оперирани възрастни пациенти (≥65г.) е въведен индекс възраст/албумин, който при ≥ 0,8 има 80% леталитет с най-честа причина инфаркт, инсулт и белодробна емболия /30, 41, 42, 53, 185, 491, 690,788/.

- **Малнутриция**

Определена като калоричен дефицит (нормално 38kcal/kg/ден),, тя се среща все по-често (50% от оперираните) /556, 827/. Загуба на ≥ 10% от телесното тегло (BMI) води до повишен риск от постоперативни инфекции и смъртност /17, 30, 84, 161, 266, 314, 842/. Малнутрицията (МН) бива остра - животозастрашаваща и хронична, а кахексията винаги е свързана с провокиращо белтъчен дефицит заболяване (напр. карцином) /556/. Според СЗО за диагнозата на острата форма се използва BMI (норм.18,5-24,9)/247, 556, 1081/. При диагноза МН се приема BMI ≤18,5kg/m2 (за ≤70г.) и ≤21kg/m2 (за >70г.), а за кахексия – BMI <16kg/m2 /161,152/. Острата МН се дефинира като несъзнателна загуба на >10% тегло/6мес. или >5% /1мес. /152/. Често BMI се

съчетава с тест за загубата на мускулна сила и активност (Katz index тест), оценка на дехидратация и оток, целящи по-точна диагностика /152, 748,1185 /.

- **Предоперативна анемия**

Анемията бива: лека-средна (Hct 29%-35%) и тежка (Hct<29%), като дори Hct ≤35% повишава риска от усложнения и смъртност след операция /33/. Beattie et al. установяват, че при лека постоперативна анемия <120g/l 3 мес. смъртност е двукратно завишена, а най-честа причина е инфаркт, сепсис, хеморагия /86/. Най-висока е смъртността при пациенти ≥ 65 г., сърдечна анамнеза, Hct≤39 и полицитемия (≥5l), при Hb<80г/л. /86, 155, 276, 451, 473, 760,1096,1097, 1107, 1207/.

- **Придружаващи заболявания като рисков фактор**

Много автори определят редица общи и чернодробни заболявания като рискови за усложнения и смъртност след чернодробни резекции /88, 760, 801, 806, 951, 997, 1063/. Като абсолютни контраиндикации за планова резекция се сочат:

Остър хепатит. Острият вирусен хепатит предизвиква 13% постоперативна смъртност дори след отворена чернодробна биопсия /440/. Острият алкохолен хепатит е с 55%-100% смъртност дори при лапаротомия. Диагнозата изисква перкутанна биопсия с 3-месечно изчакване и нова биопсия за оценка на хепатита. Доказаният с перкутанна биопсия стеатохепатит (алкохолен, от метаболитен синдром или след химиотерапия) води до повишена смъртност след чернодробна резекция /38, 95, 224, 321, 402, 440, 458, 482, 594, 761-763, 906, 918, 932, 988,1156/.

Тежкият хроничен хепатит с биохимични откронения (ALAT) и белези за портална хипертония изисква перкутанна биопсия и проверка за репликация на вируса поради високия оперативен риск /436, 458, 906/.

Чернодробна цироза. Child-Pugh B или C декомпенсирала цироза е с доказан риск от усложнения и смърт дори при малки чернодробни резекции /421, 625, 1073/.

Остра бъбречна, сърдечна и дихателна недостатъчност. Тези заболявания са абсолютни контраиндикации за чернодробна резекция.

Метаболитният синдром (MC), определен като полисистемно заболяване с натрупване на триглицериди в различни органи: обезитас, стеатоза, атеросклероза, е с нарастваща честота сред населението (до 44%) /43, 50, 88, 357, 407, 408, 426, 562, 726,7 27/. За диагностиката му са нужни 3 от 5 белега: BMI > 28kg/m2, кръвна захар >5.6 mmol/L, триглицериди (>1.7 mmol/L), HDL холестерол (<1.3 mmol/L), артериална хипертония >135/85 /50/. Проучване показва, че при метаболитен синдром 98% от хората имат стеатоза, 30% - стеатохепатит (NASH), а 30% от NASH имат цироза. При цироза има риск от ХЦК (2,6% на година), ХоЦК и КРК /27, 55, 60, 97, 140, 145, 164, 225, 258, 269, 297, 337, 387, 418, 431, 487, 515, 546, 687, 688, 738, 870, 988, 1064, 1065, 1087, 1098, 1106, 1145, 1180, 1198, 1200-1202/. При редица изследвания се установява, че диабетът има 3-кратно завишен риск от кардиоваскуларни и бъбречни постоперативни усложнения /5, 13, 44, 280, 322, 395, 420, 646, 661, 927, 992/. ACS-NSQIP database и други изследвания установяват, че пациенти с обезитас имат двукратно завишена смъртност от тромбемболия, 2,5 пъти повишен

риск от сърдечна и 7 пъти завишен риск от бъбречна недостатъчност след операция /31, 70, 257, 283, 387, 469, 535, 611, 909/. Редица изследвания сочат, че при ≥30% стеатоза има 2 пъти по-висок риск от постоперативни усложнения и 3 пъти по-висока смъртност от инфаркт, инсулт и бъбречна недостатъчност /26, 88, 90, 165, 179, 226, 238, 239, 277, 297, 326, 367, 396, 437, 480, 481, 488, 540, 544, 608, 622, 739, 745, 750, 793, 858, 917, 951, 997, 1086, 1099-1101, 1106, 1156, 1195,1228/.. Мета-анализ на de Meijer et al. и Belghiti et al. установява, че стеатоза > 30% повишава хеморагията, удължава операцията (>300мин.) и 3-кратно повишава риска от усложнения (29%) и смъртност (до 21%) след чернодробна резекция /239,540,608,746/. Екипът на Beaujon и Viganò et al. установяват чест стеатохепатит (25%), повишени постоперативни усложнения (31%) и смъртност (11%) при чернодробни резекции на пациенти с метаболитен синдром и ХЦК. Авторите наблягат на скрининга при тези пациенти, като предлагат предоперативна портална емболизация при големи резекции и увеличаване на икономичните чернодробни резекции /159, 257, 932/.

- **Паренхимна чернодробна увреда от химиотерапия**

Мощната химиотерапия при чернодробни метастази от КРКвъпреки ефективноста си е хепатотоксична /21,1250/. Установено е, че 5-flourouracil индуцира стеатоза (47%) с риск от хеморагия и инфекции след чернодробна резекция /780,886,1156,1158,1250/.. Fernandez et al. сочат иринотекана като причина за стеатохепатит – CASH (20%) - с висок риск от смърт след резекция особено при BMI ≥25 kg/m2 и метаболитен синдром /21,198,345,583,1156,1158,1250/. Bilchik et al. с други автори доказват 50% съдови чернодробни промени

след FOLFOX химиотерапия с кръвоизливи, стеатохепатит, пелиоза водещи до намален чернодробен обем, повишена хеморагия, усложнения и повишена смъртност след резекция /51, 75, 108, 139, 172, 249, 419, 483, 490, 560, 565, 810, 972, 974, 1047, 1241/. Benoist et al. ,Aloia et al. ,Nakano et al. и Karoui et al. установяват, че над 6 курса FOLFOX при ASAT >36 IU/L и над 10% ICG-15мин.-тест имат повишена до 50% хеморагия, реоперации и 43% усложнения след резекция. Авторите предлагат максимално кратка неоадювантна химиотерапия /104, 738, 1110, 1200/. При рандомизирано изследване Welsh et al. установяват същото за FILFIRI, спряна под 4 седмици преди чернодробна резекция (1188). Pawlik et al. и Vauthey JN. установяват 6% чернодробна недостатъчност и 15% смъртност при стеатохепатит, предизвикан от иринотекан /881,1156/. Ellis et al. предлагат спиране на bevacizumab 45 дни преди чернодробна резекция /308/.

4. Предоперативна оценка на риска за чернодробна резекция

Резекцията на ХЦК, ХоЦК и метастази от колоректален карцином е една от най-рисковите оперативни интервенции. Рискът се определя от техническата сложност, обема на резекция в съчетание с паренхимната чернодробна увреда (цироза, иктер, химиотерапия). Често оперираните възрастни пациенти с придружаващи заболявания са допълнителен рисков фактор/42, 352, 610/.

- **Мултидисциплинарният подход** (хепатолог, хирург, онколог, радиолог, ренгенолог) е с доказана тежест при вземане на най-правилното решение за лечение на пациента, намалявайки оперативния риск. Въпреки че не се прилага повсеместно (44% в целия свят), подходът няма алтернатива до момента /559/.

- **Индоцианинов тест на 15мин. (ICG-15min.)**

Това е валидирано предоперативно функционално изследване на черния дроб. Използва се индоцианиново багрило, което при неувреден дроб след венозно инжектиране се екскретира бързо чрез жлъчката (нормално ICG-15min-6%-10%). При увреда (стеатоза, цироза) се натрупва в организма, като според стойността му се определя възможната резекция при допустим оперативен риск или необходимоста от портална емболизация. Общо правило е, че голяма резекция е възможна при ICG-15min<14%, а малка – при ICG-15min между 14%-22%. Емболизацията е показана при ICG15мин.≤10 и остатъчен обем < 40% или ICG15мин. ≤ 20 и обем < 60% при циротичен черен дроб /514, 705, 713, 839/.

- **ASA оценка**

е валидиран метод за оценка на риска от усложнения и смъртност след операция /331, 781, 1186/. Borja-Cacho et al. и други автори установяват, че възраст ≥75г., ASA>3 и придружаващи сърдечни и дихателни заболявания водят до удължен престой, усложнения и смъртност /39, 125, 375, 692, 796/. Рискът от усложнения и смъртност при ASA I е 0,41/1,000 и 1,4 %; при ASA II, 1,8-4,5% при ASA IV,V = 9.6/1,000 и до 57,8% /781/.

- **Child-Pugh оценка**

Използвана дълго и днес служи за определяне на риска от смърт според декомпенсация на цирозата. За стадий А (компенсирана) смъртността е 10%, а за стадий В и С (декомпенсирана) – 30 % и 82% /186, 365, 376, 724, 911/.

- **MELD оценка** /Model for end-stage liver disease/

Въведен като стандарт при подбор на пациенти с цироза за чернодробна трансплантация, днес определя риска от 3-мес. смъртност и 5-годишна преживяемост след чернодробна резекция. Освен при цироза се прилага при ХЦК, ХоЦК .MELD – до 9 се отчита като нисък риск (до 6%) от смъртност. При MELD 9-14 рискът е между 10-20,3%, като въпреки повишения риск резекцията е допустима, а при MELD >14 е контраиндицирана поради смъртност >20%. Комбинацията от Child-Pugh и MELD дава най-точна оценка на риска /87, 188, 218, 334, 429, 863, 887, 1077, 1105/.

- **Физическа активност на пациента**

Това е доказан рисков фактор за постоперативни усложнения и смъртност, като за оценката му се използват Katz index test ,ECOG тест. Той е включен в BCLC стадирането на ХЦК и в Chou тест за определяне на 1 год. постоперативна смъртност /358,421,570,890/. Jang et al. определят средната преживяемост при ECOG 0 - 293дни, ECOG 1-197 дни, ECOG 2-104 дни, ECOG 3-55 дни, и при ECOG 4 – 25.5 дни /1052/.

- **Charlson (CCI) оценка**

Сравнително нова оценка на риска от постоперативна смъртност след резекция на ХЦК. Определените 4 групи: нисък риск (0-4т.); нисък/среден риск (5-9т.); среден/висок риск (10-14т.) и висок риск (15-22т.) имат постоперативна смъртност: 1,5%- 4% за група ; 4%-10,3% за 2 и 3 група и 10%-28,3% за 4-та група /170, 545, 960, 1058/.

- **Chou тест за определяне на 1год.смъртност след резекция**

С напредване на оперираните възрастни пациенти с множество придружаващи заболявания смъртността може да настъпи месеци след резекцията. За оценка на този риск **Chou** et al. създават скор,

включващ CCI оценка на пациенти, оперирани за солиден тумор. Установявайки 4 групи: с нисък (0-5 т.), среден (6-10 т.), висок (11-15 т.) и много висок риск (≥16т.) при 1 г. постоперативна смъртност: 0.5%, 4 %, 15%, и 34 % /860, 1253/.

5. Предоперативно кондициониране, намаляващо риска

- **Портална емболизация**

Техниката е въведена от Makuuchi при ХоЦК и е валидиран метод за хипертрофия на остатъчен чернодробен обем чрез блокиране на част от порталната система /130, 716, 1219/. Цирозата и диабетът подтискат хипертрофията, затова емболизацията е и тест за регенераторната способност на дроба /73, 329, 503, 716, 862/. При нормален черен дроб ефектът се постига за 2-3 седмици, а при цироза – 4 седмици, като обемът нараства между 8%-27% /52, 540/. Ако обемът е < 5% до 10-тата седмица, емболизацията се определя като неуспешна /272, 338, 397, 790, 803, 945, 1102, 1003, 1244/. Съвременните индикации за емболизация са определени според Consensus Conference - Multidisciplinary Treatment of HCC (2010) /7, 67, 268, 704, 1041, 1154, 1155/.

- **Лигиране на портален клон при двуетапна резекция**

Въведена от Bengmark S. (1971 г.) като алтернатива на портална емболизация /22, 98, 475/. Aussilhou et al. и Capussotti et al. установяват еднакъв ефект при двата метода, Broering et al. и Robles et al. дават предимство на емболизацията /63, 133, 150, 957/.. Порталното лигиране при лапароскопия не е с установени предимства /54/. R. Adams et al. с други автори развиват идеята за прилагането й

при 2-етапна резекция на „двустранни" чернодробни метастази от КРК, които са нерезектабилни едноетапно. Извършването й изисква ефективна химиотерапия поради прогресия на заболяването и отпадане около 20% от пациентите между двата етапа на чернодробна резекция /2, 8, 111, 220, 235, 273, 298, 447, 604, 1124/. Narita et al. показват 32% 5-годишна обща със 39.6мес. средна преживяемост при резецираните пациенти /1127/. Въпреки съмненията за негативен ефект на химиотерапията върху чернодробната хипертрофия, Zorzi et al. и Simoneau et al. с други автори доказват липса на такъв ефект при bevacizumab, оксалиплатина, иринотекан и 5-FU /23, 85, 135, 217, 390, 814, 815, 1048, 1249/.

- **Артериална химиоемболизация**

Артериалната химиоемболизация е основана на артериализация на ХЦК. При нея се блокира хранещият съд, като настъпва некроза в тумора и чрез добавен химиотерапевтик. Артериалната емболизация е въведена от Nagino et al., а емболизация на хепаталната вена – от Hwang et al., като и двете техники имат слаб хипертрофичен ефект, но могат да допълнят неефективна портална емболизация /200, 272, 381, 486, 634, 678, 802, 847, 851, 852, 1214/. Много характерна е комбинацията от артериална химиоемболизация и портална емболизация при ХЦК която увеличава остатъчния обем и контролира туморния растеж /52, 298, 604, 654, 716, 804, 1215/. Aoki et al., Ogata et al. и Yoo et al. установяват повишена обща и свободна от рецидив преживяемост при така проведено лечение на ХЦК /256, 847, 1235, 1246/.

- **Асоциирана хепатотомия с лигиране на портален клон –етап от двуетапна чернодробна резекция**

Въведена е с цел по-бърза (до 10дни) хипертрофия на остатъчния чернодробен обем и намален риск от туморна прогресия. При 1-ви етап се извършва in situ хепатотомия с прекъсване на съдовата връзка между ляв и десен черен дроб и лигиране на съответния портален клон за резекция при 2-рия етап. До 10 дни се извършва окончателната чернодробна резекция. Интервенцията е показана при неефективна портална емболизация, а като недостатък се сочат честите (до 70%) усложнения и до 22% смъртност при иктер и ХоЦК /40, 243, 597, 656, 930, 1000, 1244/.

- **Подход при пациенти с метаболитен синдром, стеатоза, NASH, NASH -цироза и CASH**

Тези заболявания са с повишени постоперативни усложнения и смъртност независимо от обема на резекция /160, 239, 745, 1156, 1159/. Скринингът за чернодробна увреда и придружаващи заболявания (сърдечно-съдови,белодробни и бъбречни) при рискови пациенти (обезитас, диабет тип 2, възраст ≥ 70г.), заедно с мултидисциплинарен подход са доказано ефективни за намаляване на оперативния риск/50, 278, 357, 402, 665, 1004, 1005/.

Тежките чернодробни промени изискващи предоперативна чернодробна биопсия са: макровакуоларна стеатоза (>30%), стеатохепатит (NASH) или NASH-цироза /11, 32, 160, 231, 407, 448, 745, 797, 825, 928, 1156, 1159, 1203/.

Някои автори предлагат предоперативен подход към пациенти с метаболитен синдром. След диагностиката, повишената предоперативна физическа активност, промяната в диетата и контролът на кръвната захар намаляват риска от постоперативни усложнения /284/. Операцията води до метаболитен стрес със засилен

катаболизъм, а при диабетици – с постоперативната склонност към хипергликемия и диабетна кетоацидоза /37, 206, 207, 310, 422, 423, 826, 976, 992/. Поради повишения риск от усложнения и смъртност прицелни стойности на кръвна захар между 6,6 mmol/l - 10 mmol/l. в периоперативния период намаляват смъртността с 4,6%.Предоперативното спиране на пероралните медикаменти при диабетици и прилагане на глюкозно-инсулинов разтвор (интраоперативно и постоперативно) осигуряват непрекъснат контрол на захарта /131, 223, 380, 454, 730, 731, 747, 782, 894, 913, 914, 931, 1136, 1175/.

- **Предоперативна малнутриция, хипоалбуминемия, анемия**

С цел намаляване на риска от усложнения и смъртност след чернодробна резекция, редица автори предлагат предоперативна корекция на малнутрицията особено при съчетание с цироза /53, 69, 127, 250, 410, 427, 461, 472, 566, 701, 722, 753, 877, 952, 966, 1013, 1049, 1082, 1135, 1178, 1211/. Мета-анализ доказва липса на ефект от предоперативна ентерална или парентерална корекция на малнутрицията /326, 948/. Въпреки това има индикации за прилагане на терапия при: BMI≤13kg/m2, несъзнателна загуба на >10%/6мес. или >5%/1мес., оток над коляното, мускулна слабост, нехранене от 1 седмица. Често острата малнутриция се съчетава с анемия, инфекция, хипогликемия, хипотермия, сърдечна недостатъчност и аритмия, изискващи допълнително лечение /152/./ Терапията й включва до 1500 kcal течна и до 2000 kcal суха храна, от които 15% белтъчини (4kcal=1гр.), 35% мазнини (9kcal=1гр.), 55%въглехидрати (4kcal=1гр.). Допълнение са еднократно Вит.А (200 000 UI), железен препарат (200мг.)/мес. и фолиева к-на (40мг.)/месец /152/.

Използването на имунотерапия (Oral Impact) за 7 дни преди чернодробна резекция при пациенти с предоперативна малнутриция е с доказан ефект. Резултатът е установен при пациенти, оперирани с гастроинтестинален карцином и с чернодробни тумори – ХЦК, метастази от КРК. Ефектът се основава на перорален прием на аргинин, глутамин и Ω 3-мастни киселини с цел намаляване на инфекциозните усложнения и смъртност след чернодробна резекция/860, 1137/.

- **Хипоалбуминемия**

При рандомизирано изследване след ЧР не се установява полза от поддържане на серумен албумин > 30 г./л, но други автори сочат подобряване на сърдечната и дихателната функция при пациенти с хронично чернодробно заболяване /48, 275, 417, 524, 734, 875, 1138, 1165, 1166/. Като извод се налага употребата на албумин при пациенти след резекция при цироза, както и такива с сърдечно-съдови и дихателни заболявания /121, 473, 538, 1138/.

- **Предоперативна анемия**

е индицирана за корекция при пациенти ≥ 65 г. с придружаващи (кардиологични, метаболитни, белодробни) заболявания /462/.

- **Предоперативен механичен иктер**

Поставяне на ПБД е дискутабилен въпрос с доказано предимство на вътрешния дренаж за възстановяване на чернодробната функция и профилактика на бъбречна недостатъчност /29, 90, 398, 555, 717, 758, 775, 823, 834, 979, 1204/. Усложненията от дренажа – сепсис и холангит (60%) възпрепятстват чернодробната резекция /403, 404, 464, 799, 805, 821, 983,1011/. Cherqui et al. предлагат чернодробна резекция веднага „в седмицата на приемане“ при пациенти с иктер, без

билиарен дренаж, при 50% риск от усложнения с 5% смъртност. Индикация за ПБД са: остатъчен чернодробен обем ≤ 40%, холангит с билиарни канали > 7мм., иктер > 2 сед. (> 200 µmol/l); денутриция и хипоалбуминемия /227, 723, 1074/. Farges et al. предлагат ПБД само при планирана дясна хепатектомия /333/. Nagino et al. и Belghiti et al.посочват завишен 12 пъти риск от сепсис при голяма резекция и иктер без ПБД /90, 808/. Днес се препоръчва селективното дрениране при холангит, малнутриция, бъбречна недостатъчност, прюритус, 3 и 4 тип Klatskin тумор, нужда от портална емболизация /29, 558, 632, 1204/. При холангит и бавно спадане на билирубина след селективен ПБД се налага двустранен дренаж /558/. От трите известни метода за дренаж се счита, че рискът от инфекция при НБД и ПБД е 35%, а ендоскопският дренаж – до 50% /464, 571, 942, 1204/. Днес се препоръчва максимално двуседмичен предоперативен ПБД поради високия риск от постоперативни инфекциозни усложнения и смъртност /1009, 1059, 1140, 1204/. Смята се, че антибиотичната терапия намалява инфекцията, но не и постоперативната смъртност /260/. При ефективен билиарен дренаж е доказано, че чернодробната функция се нуждае от 7 седмици за пълното си възстановяване /260, 615/. Въпреки липсата на валидирана стойност на безопасен предоперативен билирубин, Makuuchi et al. препоръчват стойност <3 mg/dL(50 µmol/l), а Nimura et al. <10 mg/dL (170µmol/l) /180, 563, 717, 831/.

- **Пациенти с хроничен хепатит**

Доказана вирусна репликация изискват лечението с нуклеозиден аналог за 2 седмици преди операцията и продължаване на лечението след чернодробна резекция. Това намаляват както постоперативните

усложнения (реактивиране на хепатит В), смъртността, а също и рецидивът на ХЦК /201, 436, 1027, 1030, 1251/.

6.Специфични заболявания за чернодробна резекция

6.1.Чернодробни метастази от КРК

Черният дроб е най-честото място за метастази от КРК с 25% синхронни и 50% метахронни метастази /126, 785, 576, 579, 1194/. Без лечение средна продължителност на живот е 9 месеца /99, 532, 690/.

Съвременният подход при лечението на чернодробни метастази от КРК е мултидисциплинарен, като началото е поставено с новата генерация химиотерапевтици: irinotecan, oxaliplatin, cetuximab, bevacizumab, floxuridine. Лечението с тях води до над 24 месеца средна продължителност на живот /16, 57, 101, 112, 211,220, 233, 234,235, 273,405, 484, 475, 577, 578, 579, 581,986, 1124/. При диагностика 85% от метастазите са нерезектабилни, като с помощта на „новата“ химиотерапия при 45% от тях е възможна чернодробна резекция с 42,4 мес. средна продължителност на живот и 40% 5 г. преживяемост /16, 20, 41, 111, 220, 248, 303, 325, 364, 485, 947,970/. Неоадювантната химиотерапия е утвърдена като средство за селектиране на пациенти с положителен туморен отговор /248, 581, 582, 785/. Според Adam et al. прогресия на метастазите (увеличение на >3 стари или поява на нови) контраиндицира резекцията (8% 5г.-преживяемост) и налага преоценка на химиотерапията. Прогресия на по-малък брой резектабилни чернодробни метастази не контраиндицира операцията /15, 24, 351, 577, 575, 838, 989, 941/. Най-важните недостатъци на неоадювантната химиотерапия са: риск от прогресия на заболяването, хепатотоксичността и портална

хипертония, което налага кратката й продължителност преди чернодробна резекция /581, 619, 938/.

Днес чернодробната резекция е стандарт при лечение на метастази от КРК с над 40-месечна средна и около 58% 5-г. преживяемост /167, 191, 221, 614, 719, 869, 959, 994, 1154/. Наложен е агресивният хирургичен подход дори при множествени, двустранни метастази, изолирана екстрахепатална дисеминация, с възможно отстраняване до 80% от обема на черния дроб при смъртност под 5% /304, 353, 377, 476, 837, 940, 964, 994/. Приемайки рецидива за правило (75% отново хепатален), ефективното лечение зависи от действаща неоадювантна химиотерапия. При липса на туморна прогресия и екстрахепатална дисеминация се извършва R0 чернодробна резекция /18, 153, 197, 304, 353, 912/.

Според OncoSurge (2005) контраиндикации за резекции са: засягане на >80% от нормален черен дроб, едновременно засягане на трите хепатални вени, ChildB-C и тежки придружаващи заболявания /171, 904/.

Като прогностични фактори на преживяемоста редица колективи определят:

- ✓ <u>Брой на чернодробните метастази</u>

Според някои автори 4 и повече метастази са контраиндикация за резекция, докато според други операцията е показана /14, 76, 107, 135, 296, 354, 476, 814, 521, 532, 837, 476, 904, 937, 969, 994, 995/**.** През 2005 г. OncoSurge определя монолобарно разположени метастази ≤4 като индикация за операция дори и при неефективна задължителната неоадювантна химиотерапия, докато > 4 метастази или билобарно разположени са показани за резекция само след

ефективна (downstaging) химиотерапия /400/. В подкрепа е изводът на LiverMetSurvey, който определя, че химиотерапията удължава 5 г. преживяемост само при > 5 метастази, но не и при солитарна метастаза (22%-12%), като след R0 резекция има 43% 5 г. преживяемост /14, 20, 226/.

- ✓ Размер на единична чернодробна метастаза > 5 см

Редица колективи смятат, че дори след downstaging от химиотерапия настъпва рецидив поради остатъчни витални клетки като предлагат директна (без неоадювантна химиотерапия) резекция /14, 20, 57, 102, 350, 351, 354, 581, 785, 836, 938/.

Minagawa et al. и Hamady et al. установяват, че размерът на метастазата няма отношение към преживяемоста, а може само да затрудни хирурга при постигане на R0 резекция /425, 768/.

- ✓ Множествени билобарни чернодробни метастази

Показание за резекция са резектабилни метастази, след задължителна ефективна (downstaging) хемеотерапия. Няма ограничение в броя на резектабилни метастази от КРК при ефективна химиотерапия /14, 581, 904/.

- ✓ Ширина на резекционната линия на метастазата

Ширината на резекционната линия ≥ 10 мм е свързана с по-честа R0 резекция и по-късен рецидив. Съгласно съвременните тенденции субсантиметричната резекция (1-2 мм.) е възможна и не контраинди цира операцията. Основание за това е, че при постигане на R1 резекция, въпреки по-честото възникване на рецидив, той не е на резекционната линия, а интрахепатално, което дава възможност за последваща перезекция или радиофреквентна аблация. Освен това пациентите с R0 и R1 ЧР имат сходна обща и свободна от заболяване

5 г. преживяемост (61% - 57%/28% - 17%) /107, 144, 236, 354, 347, 424, 475, 527, 603, 691,791, 844, 938,1033,/.

- ✓ Екстрахепатална дисеминация

Според мултицентрично френско проучване, както и други автори, установяват общата и свободна от заболяване 5 г.преживяемост 27% и 10% след резекциране на локализирана екстрахепатална карциноза с чернодробна резекция и интраперитонеална химиотерапия /18, 153, 197, 299, 304, 305, 349, 528, 933/. Консенсус препоръчва такава агресивност при локализирани форми, ефективна химиотерапия и липса на екстраабдоминална дисеминация /24, 938, 838/. Метастазите в ЛВ при КРК имат различна прогностична стойност. Според Adams et al. метастатичните ЛВ около tr.coeliacus, парааортни имат 0% обща 5 г. преживяемост и са контраиндикация за чернодробна резекция, дори и при ефективна химиотерапия. Лимфните възли при lig.haepatoduodenalae имат 25% обща 5г.преживяемост и са индикация за системна лимфна дисекция /17/.

- ✓ При наличието на синхронни метастази от КРК

Въпреки по-лошата си прогноза от метахронните метастази, след R0 чернодробна резекция на синхронни метастази общата 5 г. преживяемост е между 22-58% според различните автори /236, 735, 1184, 1094/.

Няма валидирано становище за избор между симултантна и 2-етапна резекция. Bolton, Fuhrman и Nordlinger et al. установяват 12% смъртност при симултантна резекция, нарастваща до 24% при симултантна голяма резекция /123, 577, 836/. Tanaka et al., Martin et al. и Weber et al. сочат като определящ при решението обемът на

чернодробната резекция /735, 1184, 1094/. Общо правило е, че при единични, периферни, дори билобарни лезии (при метастазектомия) могат да се резицират синхронно. Множествени, централни, билобарни изискващи голяма резекция, налагат предварителна химиотерапия /433/. Обикновено първичен КРК в десен колон и малки чернодробни резекции се извършва синхронно. Ректалният тумор или множествени метастази налагат неоадювантна химиотерапия с 2-етапна чернодробна резекция /354, 433, 569, 581, 836, 933, 993,1185/.

6.2. Хепатоцелуларен карцином (ХЦК)

ХЦК е най-честият чернодробен тумор с причинител хепатит В, С, алкохол (30%-50%), метаболитен синдром (10%) и други причини. В 90% от случаите е съчетан с цироза /4, 94, 279, 318, 343, 406, 408, 514, 542, 663, 667, 677, 874, 1054, 1066,1129, 1251/.

Има два оперативни подхода за лечение на ХЦК: чернодробна резекция (ЧР) и трансплантация (ЧТ)**.** Ефектът от дадено лечение се определя от два показателя: обща и свободна от заболяване преживяемост. При ХЦК продължителноста на живот на пациента зависи от: рецидив на заболяването и степента на декомпенсация на чернодробната цироза /4, 319, 327, 356, 372, 495, 515, 523, 711, 896, 1206, 1030, 1089, 1149, 1216, 1219, 1220/. Ранният рецидив (до 2-та година) е с по-лоша прогноза и е предизвикан от микрометастази. Късният рецидив се установява след 2-та година поради de novo образуван ХЦК върху перзистиращата цироза /504, 853/. Възникването на рецидив от ХЦК се определя от няколко фактора: размер и брой на туморите, цялостна капсула, сателити, съдова инфилтрация, степен на диференцираност на тумора, степен на фиброза на черния дроб.

Трансплантацията на ХЦК е определена като най-ефективен метод за лечение му, тъй като лекува цирозата и тумора едновременно. Тя обхваща 25 % от индикациите за всички чернодробни трансплантации в Европа. Днес единствено валидирани в целия свят са Миланските критерии (МК) за трансплантация: ХЦК≤ 5 см.; 3 възела ≤3 см. /137, 203, 281, 718, 728, 742/. При стриктно спазване на тези критерии болница Paul Brousse, Paris, France постига резултати от 75-80% 5 г. обща преживяемост и до 65% 5 г. свободна от заболяване преживяемост след ЧТ/261/. При ЧР на ХЦК в МК (ХЦК≤ 5см.; 3възела ≤3см.) се установява 30% усложнения, 3,7% смъртност, 70% 5 год. приживяемост, с висок до 51% рецидив на 3 г. и 70% на 5-та година /158, 214, 365, 592, 593, 675, 820, 902, 961 /.

Размерът и броят на ХЦК е основен начин за предоперативна селекция на пациенти за ЧТ и ЧР, който се извършва чрез измерване на КАТ/1022, 1091, 1218, 1225, 1231,1233/.

Според D.Samuel et al.това са двата най-важни критерия за рецидив след оперативно лечение, като размерът е по-силен фактор. Авторът сочи, че ХЦК > 3 см. е с много по-лоша обща (до 40%) 5 г. преживяемост, в сравнение с Ту ≤ 3 см.- 70% обща 5 г.-преживяемост след оперативно лечение /934, 936, 954-956/. От всичките стадиращи системи за ХЦК (BCLC, J-HCC, Okuda et al., GRETCH скор, CLIP, AJCC/UICC), които определят вида и дават прогноза след лечението, днес най-често се използват: BCLC, J-HCC, AJCC/UICC/471, 621, 712, 1097-1103/. AJCC/UICC stage е валидиран метод, показващ 5-годишна преживяемост за 1стадий (25%), за 2-ри (38%); 3-ти (16%); 4-ти стадий (5%). BCLC стадирането, използвано днес в Европа и USA, определя 90-дневната и 1 год. смъртност като 6.3% и 7.1% в ранен стадий,

12.5% и 14% в междинен стадий, 37.8% и 75% в терминален стадий. Главна контраиндикация за ЧР е порталната хипертония поради 73% риск от чернодробна недостатъчност и хеморагия /122, 136, 149, 202, 358, 659, 675/. Резекцията е ограничена само за ранен (до 2 см.) ХЦК при Child A с 87%-93% 5 г. преживяемост. ЧТ също е индицирана за този стадий, но при пациенти с влошена чернодробна функция. За напредналите ХЦК единствен вариант за лечение според това стадиране остава химиоемболизацията с 27% 5 г. преживяемост /514/.

J-HCC системата съчетава BLCL критерии и собствени изисквания (билирубин<34μmol/l), като определя обема на резекция според резултата от волюметрия и ICG R 15 мин. тест. Порталната хипертония не е контраиндикация поради предоперативното лигиране на варици, спленектомия, Hassab-операция, профилактиращи постоперативното кървене /383, 445, 495, 514, 536, 714, 761-763, 1075, 1119/.

Редица екипи днес се опитват да разширят индикациите за ЧТ и ЧР.

Според Източно-азиатските стандарти, размерът и броят на ХЦК не са контраиндикация за ЧР при излизане извън МК. Те съобщават за 60% обща 5 г. преживяемост с 80% рецидив след ЧР при портална хипертония и ChildA /110, 315, 356, 495, 514, 605, 676, 769, 809, 856, 903, 1116, 1152, 1153, 1206/. Азиатските автори настояват, че ЧР е индицирана и при мултиплен ХЦК дори с портална хипертония, но само при Child A /511/. Удължената преживяемост при тях, въпреки високия рецидив (80%), се дължи на повторни ЧР при съхранена чернодробна функция /514/. В Европа днес 48% от ЧР при ХЦК се извършват в междинен и напреднал стадий на тумора по BCLC

критериите със 78% 3 г. и 39% обща 5 г. преживяемост, което налага ревизия на критериите /358, 829,1110/. D.Jaeck et al. с други екипи установяват, че ЧР на авансирал ХЦК е с 10,6% смъртност, 38,5% усложнения, 74% рецидив на 2-ра година и до 72% обща 5 г. преживяемост (228, 356, 706, 766, 854, 1226). Yao et al., прилагайки UCSF критерии (1ХЦК до 6,5 см. или 3 ХЦК всеки до 4,5 см. с общ диаметър <8 см), постигат 75,2% обща 5 г. преживяемост с 11,4% рецидив до 5-тата година при трупно донорство /883, 885/. Редица азиатски екипи също разширяват индикациите за ЧТ, като използват живото донорство и постигат до 74% свободна от рецидив 5 г. преживяемост при 1 ХЦК ≤ 6 см и до 6 лезии /830, 882, 1080/.

Освен размера и броя, останалите фактори за рецидив на ХЦК са хистологични и не контраиндицират ЧР и ЧТ/176, 183, 290, 311, 843/.

- ✓ Капсула на тумора

Наличие на прекъсната и неравна капсула при ХЦК е свързана с чести микросъдови инфилтрации, микросателитоза и висок риск от рецидив /356, 854, 559, 601, 602, 671, 706, 923/.

- ✓ Микросателитозата се определя като мултифокален ХЦК резултат от венозна туморна дисеминация и води до рецидив след ЧР 854, 559/.
- ✓ Микросъдовата инфилтрация е силен прогностичен фактор, като според Jonas и други автори при наличието й общата 5 г. преживяемоста е до 50% след резекция с 4,4 увеличен риск от рецидив /19, 549, 595, 812, 848, 898/.

Автори установяват, че рискът от микросъдова инфилтрация нараства с увеличаване на размера и броя ХЦК : 25% при Ту <3 см.;

40%:3.1-5 см.; 54%:5.1-6.5 см.;63%:>6.5 см.) /34, 498, 591, 624, 854,1025/.

- ✓ Туморната диференциация (F3-F4) също повишава риска от рецидив, като според Jonas et al. и други автори ниско, средно и високо диференцираният ХЦК има обща 5 г. преживяемост съответно 41-73-84% /19, 549, 595, 879, 1116/. Belghiti et al. установяват 5 хистологични фактора за рецидив на ХЦК „след ЧР“: микросъдова инфилтрация, сателитни лезии, размер >3 cm, G3 и G4 степен на диференциация, чернодробна цироза F3-F4. При наличие на 1,2 от тези критерии не настъпва рецидив или рецидивът е в Миланските критерии (МС), при ≥3 рецидивът е извън МК /370/.

Съществуват още 3 прогностични фактори за рецидив, които се отчитат предоперативно на КАТ: макроваскуларната туморна тромбоза, билиарната туморна тромбоза и макросателити. Първите 2 са принципна контраиндикация за ЧР и ЧТ, докато при сателитни лезии (тумор ≤ 2 см, до 2 см от първичния ХЦК) чрез прилагане на анатомична чернодробна резекция е възможна радикална операция /34, 274, 342, 370, 496, 674, 854, 953, 1164, 1214/. Макросъдовата тромбоза оставена без лечене има средна преживяемост между 3-9 мес. /978/. При ЧР рискът от рецидив е завишен 15 пъти. Въпреки това някои азиатски колективи извършват резекция с 55% обща - и 10% свободна от рецидив 5 г. преживяемост /371, 505, 623, 633, 767, 883, 899, 978, 1222/. Някои екипи постигат при билиарната туморна тромбоза R0 резекция с пълно отстраняване на екстрахепаталните жлъчни пътища 27,6% обща и 21,6% свободна от рецидив 5 г. преживяемост. За такива резултати при макросъдова и билиарна

туморна тромбоза, авторите определят селектиращи критерии: максимално 2 ХЦК, до 5 см. р-р и Child A цироза /47, 56, 316, 341, 356, 456, 497, 516, 522, 559, 601, 602, 605, 671, 706, 809, 811, 813, 841, 854, 856, 880,1079, 1116, 1134,1151, 1179, 1210/.

- ✓ Екстрахепатални метастази и метастатични ЛВ (м ЛВ)

Според повечето автори при екстрахепатална дисеминация на процеса средна преживяемост е 5 мес. /169, 316, 341, 1134, 1210/**.** Sun et al. и Amini et al с мета анализ установяват, че еднаква честота на метастатични ЛВ при интрахепаталния и холангиоцелуларния карцином (45%). Авторите установяват по-лоша обща 3 и 5 г. преживяемост в сравнение на липсата на метастази при ХЦК (31% - 26% vs 62%-47%). Lee et al. установяват по-чести метастатични ЛВ при CEA >10 ng/ml и по-голям размер на тумора (>5 см.).Той го определя като белег за лоша диференцираност, липса на капсула и микросъдова инфилтрация при ХЦК. При лимфаденектомия на метастатични ЛВ се установява общата 31% 3 и 31% 5 г. преживяемост еднаква с тази на прилагане само на химио- и лъчетерапия. Те ги определят като системна дисеминация и въпреки неподобряваща преживяемоста, лимфадинектомията се препоръчва за стадиране на процеса /47, 441, 549, 770, 771, 818, 1079, 1150/.

- ✓ AFP като фактор за рецидив след оперативно лечение до момента няма точно определена стойност. Според едно изследване това е стойност на AFP 455 ng/ml., според друго ≥ 1000 ng/ml. Като Vibert et al. установяват, че покачване на туморния маркер ≥15 µg/l /на месец е свързана с лоша 54% 5 г. преживяемост след ЧТ /508, 1073, 1161,1181/.

  Най-честото място за рецидив след ЧР е черния дроб, а след ЧТ

е екстрахепаталната дисеминация, което позволява прилагането на ”salvage” ЧТ. Понятието „salvage” ЧТ определя пациенти, които са индицирани за ЧР и за ЧТ (ХЦК в МК). Поради запазената чернодробна функция те не се трансплантират, а се извършва ЧР. При възникване на рецидив в МК или влошаване на чернодробната функция се извършва „salvage” ЧТ. Този метод е определен като средство за избягване на чакане и отпадане поради прогрес на заболяването. Спестяването на органи за ЧТ и тестване на агресивността на тумора са други предимства на подхода /697,742, 892/.

6.3. Холангиоцелуларен карцином (ХоЦК)

Туморът бива 3 вида: <10% интрахепатален, 70% перихилусен и 25% дистален с нарастваща честота в света /240, 585, 586, 773, 822/. Свързван е често с първичен склерозиращ холангит, цироза от хепатит В и С, хепатиколитиаза, холедохова киста /618, 1012, 1027, 1044,/.

- **Перихилусен ХоЦК (Klatskin тумор)**

Дефинира се като формация, засягаща d.hepaticus м/у d.cysticus и второразреден билиарен канал включително /760/. Има 4 хистологични типа, като с най-лоша прогноза е най-честият, склерозиращият, а най-добра – полипоидният тип. Трудното отдиференциране на склерозиращ от нодуларен тип въвежда смесен тип Klatskin тумор /492, 568, 832, 981/. Класификация на Bismuth-Corlett, на AJCC Cancer Staging и на MSKCC не отчитат стадирането и прогнозата на тумора според съвременните възможности за лечение**.** През 2011 г. излиза новото, подобрено 7-то издание на AJCC/UIC, което се стреми да отговори на днешните изисквания /114, 240, 287,

452, 518, 539, 760, 537, 539, 1056). При нерезектабилност средната преживяемост е 10-15 месеца с химиотерапия, а след R0 чернодробна резекция се достига до 40% обща 5 г. преживяемост /36, 539, 639, 817, 925, 963/.

Лапароскопска експлорация за избягване на ненужна лапаротомия не е валидиран подход и се препоръчва за 3 и 4 тип Ty /925, 935, 977, 1142/. Longmire (1970 г.) извършва първата неуспешна чернодробна резекция. От 1990 г. се извършват икономични резекции на 1 сегмент, дясна и лява хепатектомия с 1 сегмент при 34-месечна средна преживяемост /74, 689, 831, 925/. MSKCC съобщава резултати от чернодробни резекции на Klatskin ту с 64% усложнения, 10% смъртност. 35-месечна средна преживяемост при R0 резекция и 39% обща 5 г. преживяемост. Авторът сочи като най-важен фактор R0 резекционната линия, възможна само при чернодробна резекция, дори и икономична /539/. Поради технически трудната операция резектабилността (28%-95%) и R0 резекцията (14%-95%) са в широки граници /151, 264, 453, 457,1010/. Ribero et al. и други автори препоръчват перезекция при (+) резултат от задължително гефрирно изследване на резекционната линия, докато Shingu et al. сочат намалена преживяемост при перезекция, поради ту дисеминация /453, 801, 925, 946, 823, 1028/.

- ✓ <u>Особености на чернодробната резекция при Klatskin тумор</u>

Резекция на 1-ви сегмент е задължителна за R0 чернодробната резекция поради анатомичната билиарна връзка /984/. Ebata et al. и други колективи установяват 14 mm. повърхностна дисеминация по билиарния канал след видимия ту, което налага поне 10 мм. отстояние от него /265, 282, 643, 806, 819/. Дясна или разширена дясна

хепатектомия не крие технически проблем поради 5 см ляв d. hepaticus, но лявата хепатектомия, поради късия (10мм) десен хепатикус налага технически затруднения /470/. Друго затруднение е остатъчният обем, който при разширена дясна хепатектомия, дори след портална емболизация е до 25%-30%. При разширена лява хепатектомия, остатъчният обем е 30%-35%, като след емболизация става >40%. Това налага извода за технически трудна лява и рискова за чернодробна недостатъчност дясна хепатектомия /689, 798, 823, 1024, 1133,1237/. Към това се прибавя и предоперативният риск от иктер, стеатоза и придружаващи заболявания/270, 409, 866/.

- ✓ Съдова инфилтрация

Neuhaus et al. първи предлагат „no-touch“ техника и системна резекция на v. portae, а Nagino само при инфилтрацията й /124/. Neuhaus установява 57% обща 5 год. преживяемост след „no-touch“, а при портална резекция тя стига 65%, с 59% усложнения и 8% смъртност /807, 823, 824, 984/. Въпреки опитите за артериални резекции, мета анализ от 2013 г. върху съдови резекции при Klatskin ту сочи неувеличена преживяемост при повишени усложнения (до 55%) и висока смъртност при артериалните реконструкции. Заключението е липса на полза от артериалната резекция, като порталната е индицирана в случай на инфилтрация /178, 244, 460, 493, 643, 916, 982, 984, 707, 776, 777, 778, 1229, 1239/.

- ✓ Лимфна дисекция

Най-често засегнати са перихоледоховите ЛВ (42,7%), като метастазите в парааортните, tr. coeliacus и a.hepatica communis ЛВ са белег за системна дисеминация и фактор за намалена преживяемост (7% обща 5 г. преживяемост). ЛВ при lig. hepatoduodenalae са

регионални и не контраиндицират чернодробната резекция според MSKCC и други автори /519, 590, 613, 925, 958, 982, 996,1238/.

Според консенсус, белези на нерезектабилност са: двустранно засягане на 2-ри разряд портални и артериални съдове с остатъчен обем ≤30% след емболизация. При обем <40% и иктер се извършва перкутанен дренаж на остатъчния обем и портална емболизация /470/. Общата тенденция е агресивният подход, като стадирането е по Bismuth-Corlett. При 1 и 2 тип Klatskin туморът няма единно становище, като резекция на екстрахепатални жлъчни пътища и локална ЛВ дисекция има 76% смъртност без 5 г. преживяемост /606, 689, 773/. Seyama *et al* предлагат дясна с 1сегм. хепатектомия поради риск от съдова инфилтрация, докато други предлагат лява с 1 сегм. поради по-малкия риск /1010, 1128/. Ikeyama et al. определят вида на резекция според хистологията, като при инфилтриращ, нодуларен тип извършват дясна, а при папиларен – централна хепатектомия (1 + 4B + 5 сегмент) /500/. Централната хепатектомия е паренхим-съхраняваща, с ограничена радикалност интервенция, като Chen et al. я предлагат при 1 и 2 тип Klatskin, поради ниска смъртност и 14% риск от билиарна фистула /177, 749, 1060, 1193/. Съвременният избор на чернодробна резекция е според стадия: при 1 или 2 тип, изборът е между лява или дясна хепатектомия с 1 сегм., като решението зависи от операбилност и техническа резектабилност. Компромисен вариант е централната резекция. При 3А и 3В тип с добра операбилност, техническа резектабилност и възможност за емболизация изборът е между разширена лява или дясна хепатектомия /470/.

- **Интрахепатален ХоЦК**

За разлика от ХЦК ту е по-чест при мъже над 65 г. при запазено

общо състояние, голям размер (5 – 7 см.), придружаващ иктер (15%) и по-нисък риск от бъбречна недостатъчност /313, 330, 816, 865, 1023, 1090, 1230/. Според 7-то издание на UICC-AJCC туморът се дефинира като холангиокарцином, разположен между 2-ри ред жлъчни канали и каналите на Hering включително /288, 332, 816, 855, 1083/. Напоследък се среща по-често с хепатит С, метаболитен синдром при BMI≥30kg/m2 /399, 443, 562, 598, 726, 727/. При образна диагностика се дели на обемен процес, перидуктален и интрадуктален вариант, а според мястото: периферен и централен /313/. Без лечение пациентите имат 5месечна средна преживяемост.

Установени са 3 прогностични фактора: метастази в ЛВ, брой и съдовата инфилтрация на тумора /237/. Amini et al. установяват 0,2% обща 3г. и 0% обща 5 г. преживяемост при установени метастатични ЛВ /1079/. Farges et al. препоръчват систематична регионална, а Nakayama et al. – систематична регионална и парааортална ЛВ дисекция с 20% свободна от заболяване 5 г. преживяемост /237, 316, 813, 835, 855/. Въпреки че само 20% от случаите са резектабилни, редица колективи сочат 40% обща 5 г. преживяемост след R0 чернодробна резекция /190, 192, 495, 629, 765, 865, 1090, 1104, 1187/. Проблем отново е рецидивът (64%), най-често интрахепатален (56%) или в ЛВ (31%), а негови фактори са метастатични ЛВ, р-р > 5 см, инфилтрация на тумора /284, 313/. Големи и разширени резекции се извършват в 80% от случаите, съчетани със съдова резекция (20%) при над 6% смъртност и около 45% усложнения, най-често сепсис и бъбречна недостатъчност/1062, 1173/. Нерадикалните операции (25%) са с 12 мес. средна преживяемост при R1 и 4 мес. за R2 резекция /330, 332, 550, 629, 1034/. РФА е малко ефективна поради често

големия размер и близост до билиарни канали и съдове /66, 187, 373, 495/. Липсата на хранеща артерия и съдовата инфилтрация са контраиндикация за TAXE /66, 142, 187, 373, 489, 495/. Като обещаваща се сочи терапията cetuximab + GEMOX и sorafenib /65, 411, 1205, 1139/. Интрахепаталният ХоЦК има по-ниска (27% 3 г. преживяемост) при R0 резекцията в сравнение с ХЦК(53%) и при метастазите от КРК (42%), което се дължи на допълващия ефект от РФА, TAXE и химиотерапия /14, 495, 330, 910, 1243/.

7. Оперативни техники, намаляващи риска при чернодробни резекции

- Анатомичната чернодробна резекция

(вкл.сегментектомията) е въведена от японските автори като единствено възможна за резекция на ХЦК. Тя цели отстраняване на ту с приходящият портален клон при нисък риск от портална дисеминация и рецидив. Въпреки,че е икономична със съхраняване на остатъчния обем резекция, тя е технически сложна, като грешките повишават оперативния риск /148, 216, 293, 327, 388, 439, 449, 463, 465, 572-574, 630, 693, 711, 854, 1197/. Hasegawa et al. установява разлика в общата и свободна от рецидив 5г-преживяемост след анатомична (66% -34%) и неанатомична (35%-16%) чернодробна резекция при ХЦК /360, 361, 363, 642, 800, 942, 1088/. Европейски колективи смятат, че анатомичната резекция е приложима при размер между 2 см. и 5 см. Под този размер те прилагат РФА, а над този размер – TAXE, поради налични дистантни метастази /386, 943, 944, 1108/. При невъзможна анатомична резекция като минимална ширина на резекционната линия се определя 2 см. /1016, 1253/. MSCC и Fan et

al. чрез анатомични резекции увеличават честотата на сложните резекции (със съдови, билиарни реконструкции), като понижават усложненията и смъртността <1,8% /327, 389, 1197/. Те виждат 2 фактора за усложнения и смъртност: хеморагия над 600 мл. и ≥3 резецирани сегмента /1197, 327/.

- Преден достъп (Anterior approach) при чернодробна резекция

Въведена от Ozawa et al., техниката се прилага при авансирал ХЦК (≥5см) без мобилизация на дроба, с цел намаляване на хеморагията /662, 664, 861/. Методът е допълнен с hanging manoeuvre от Belghiti, определящ линията на трансекция чрез „примка" /89, 861/. Извършено рандомизирано проучване доказва ефективноста на метода при повишена преживяемост /662/.

- Съдов клампаж

Въведен от J. Pringle (1908 г.) при екстремни ситуации, той се валидира като метод за контрол на интраоперативната хеморагия. Бива 2 вида: тотален и селективен клампаж на входящите съдове /58, 64, 92, 93, 134, 317,1 123, 1251/. Тоталният клампаж е прилаган най-често и има следните недостатъци: тотално исхемизиране на черния дроб, възможност за кървене от хепаталните вени и чревна стаза с несъществени хемодинамични промени /91, 636-638, 647, 908, 1055/. Селективният клампаж исхемизира само чернодробната част за резекция и бива 3 вида, според нивото на съдова дисекция: интраглисонов (в хепатодуоденалния лигамент), супрахиларен (над и около хилусната плочка) и сегментен (с ехо-контрол на сегментните съдове) /157, 182, 193, 348, 526, 635, 640, 908,1026/.

Според D.Cherqui за 80% от чернодробните резекции са възможни при селективен, а при 20% с тотален клампаж /548, 709/.

Huguet et al. и други автори установяват 78% усложнения след тотален клампаж при цироза > 60 мин. и въвеждат интермитентния клампаж 10-15 мин. клампаж с 5 мин. деклампаж /323, 715, 919/**.** Днес интермитентия клампаж е метод на избор при ХЦК с цироза при максимално време 90 мин. хеморагия до 500 мл. и хемотрансфузия до 20% от хеморагията /302, 317, 416, 478, 510, 792/. Проблем при интермитентия клампаж освен повишената кръвозагуба е и исхемичното реперфузионно увреждане на черния дроб. Решение за него е предложено от Clavien et al., прилагайки исхемично прекондициониране (10 мин. клампаж и 10 мин. деклампаж) преди окончателния клампаж. При рандомизирано изследване се установява, че метода води до спад на трансаминазите, без ефект върху усложнения и смъртност /194,210,212,530,657,792,922,1057/.

Тотално съдово изключване на черния дроб е свързано с тежки хемодинамични промени/113, 430, 434, 477/. То включва клампиране на всички входящи и отводящи съдове (хепатални вени). Бива 2 вида според клампирането или не на долната куха вена. Прилага се при ту на хепатокавния конфлуенс, дясна сърдечна недостатъчност. Клампирането на долната куха вена изисква предварителен тест за толерантност за 5 мин. При лош толеранс (CI>50% и CAH>30%) се прилага или екстракорпорално кръвообръщение с вено-венозна помпа или тотално изключване без клампаж на кавата /91,115,117,119,181, 253, 254, 416, 450, 479, 795, 845, 891, 1055/.

При тотално съдово изключване с клампаж на вена кава инфериор ≥ 1 час при цироза, има риск чернодробна исхемия. Fortner et al. предлагат за намаляване на този риск, локална венозна перфузия с охладен до с 4^0C разтвор на Ringer и поставяне на лед

около ЧД /252, 312, 362/.

При проведено световно изследване в 64 хепатобилиарни центъра се установява най-чест контрол на хеморагията с тотален клампаж: систематично (50%) или при поява на кървене (43%). Рядко клампиране (до14%) при лапароскопските чернодробни резекции. Кървенето от хепаталните вени се контролира чрез намалено ЦВН (88%) или клампаж на супрахепаталната част на вена кава инфериор. Само 2 центъра прилагат тотално съдово изключване с клампаж на вена кава поради тежките хемодинамични промени.

- Ниско (<5mmHg) централно венозно налягане

Това е валидиран подход за намаляване на интраоперативната хеморагия при паренхимната трансекция /294, 552, 567, 733, 755, 756, 757, 944, 965, 1131, 1247/. Рандомизирани проучвания налагат тенденция към рестрикция на интраоперативните вливания , поддържане на диуреза 0,3-0,5 мл /кг /ч. с лактатен контрол за избягване на тъканната хипоперфузия /28, 75, 213, 294, 413, 415, 416, 479, 552, 751, 844, 929, 1172, 1192, 1247/.

- Радиофреквентна аблация (РФА)

Въведена от N.Goldberg (1996 г.), тя поставя нов подход при лечение на чернодробни тумори и метастази чрез прилагане на високочестотен променлив ток (55-100С), водещ до туморна деструкция /391, 392, 393, 650, 672, 688, 698, 967/. Интраоперативната РФА е въведена от Curley (1999), а по-късно и при лапароскопските интервенции /222, 301, 741, 1019, 1020/. Нейните предимства са утвърдени при чернодробни лезии ≤ 3 см. Установената различна честота на рецидив след РФА при

лапаротомия, лапароскопия и перкутанно приложение е свързана с възможност за интраоперативна ехография и експлорация /82, 163, 219, 284,292, 387, 431,469, 515, 687/. Най-малък риск е установен при лапаротомия (6%), следван от лапароскопия (30%), а най-голям – при перкутанния подход (40%) /1, 10, 12, 45, 46, 83, 105,106, 110,174, 184, 195, 271,384, 385, 534, 612, 702, 737, 987,1141,1050/. Екстрахепаталната дисеминация при метастази от КРК според някои автори е контраиндикация за РФА, докато други я прилагат /1, 10, 12,45, 48, 83, 105, 106, 118, 174, 184, 195, 271, 384, 385, 612, 702, 1050, 1051, 1115, 1141/. През 2004 г. Anderson Cancer Center сравнява ранни и късни резултати след резекция, съчетана резекция с РФА и само РФА при нерезектабилни пациенти с ЧМКР. Рецидивът след резекция е 2%, след РФА и резекция е 5%, след РФА е 9% и съответно 65%, 36%, 22% 4 г. преживяемост /285, 649, 651, 915, 1212, 1213, 1217/.

BCLC критериите определят днес индикации за РФА при ХЦК. Тя е показана при тумор в МК, контраиндицирана резекция поради увредена чернодробна функция (Child B,C). Важно приложение е мястото й като „bridge" интервенция при планирана трансплантация за ХЦК и при рецидив в МК /356, 507, 673, 787,1067/. Редица автори дават добри резултати при лечение на големи ХЦК (≥ 3,5 см) при съчетаване на РФА с ТАХЕ, артериална и венозна оклузия /204,283,394,427,499,553,584,599,626,627,648,669,670,695,739,784,84, 849,905,967,968,1018,1035,1223,1017/.

- Habib-метод при чернодробни резекции

Рискът от хеморагия и ефективноста на РФА са повод за въвеждане на тази техника от Habib et al. Принципът е сходен с този

на РФА, като се използват 2 двойки 6-10 см. електроди, предизвикващи коагулационна некроза /154,156,175,671,697,1252,703, 1183/. Редица автори, включително и мета-анализ, установяват предимства на метода при резекция на ХЦК и чернодробни мтастази от КРК. Без съдов клампаж при цироза те постигат кръвозагуба до 300 мл. и ≤5% хемотрансфузия. При съобщавани усложнения между 20-40% с 2,9% абсцеси, 6,8% билиарна фистула и 3,5% смъртност се сочи за пряка връзка между тези показатели и натрупания опит с метода /61,71,228, 320, 459,703,864,900,1063,1167,1209/.

Pai et al. с други автори съобщават за ефективноста на метода при лапароскопско приложение /468, 864/.

- Лапароскопска чернодробна резекция

За развитието й има няколко предпоставки. Kalk прилага 135° оптика при диагностиката на чернодробни заболявания (1929 г.), като публикува 2000 лапароскопски биопсии. Първата лапароскопска чернодробна резекция (1992 г.) на Gagne и първата анатомична на Azagra (1996 г.) поставят основата на сложната лапароскопска хирургия /72, 346, 374/. Направените в PubMed през 2011 г. 150 публикации върху лапароскопски ЧР, отбелязват големия прогрес в тази хирургия. В Louisville през 2008 г. са оповестени индикациите за лапароскопска ЧР: солитарна лезия ≤ 5 см, в сегменти 2-6, като лапароскопската лява лобектомия е въведена като стандарт. Големите ЧР са определени като изискващи голям опит, а конверсията е определена като метод, намаляващ риска /595/. Въпреки затрудненията при резекция на лезии в 1,7,8 сегмент, Brice Gayet предлага латералния достъп, като определя за възможна резекцията на всички сегменти. Това твърдение е подкрепено и от други автори

които въвеждат „семипрониранатa позиция на пациента“ като достъп до задните ЧД сегменти. Отбелязва се намаляване на контраиндикациите, като абсолютни се сочат: интракраниална хипертония, булозен емфизем и глаукома /19, 504, 549, 595/.

При проведено изследване в 64 водещи световни хепатобилиарни центрове се установява тенденция към завишаване на лапароскопските чернодробни резекции, въпреки трудностите при осъществавянето им и бавната крива на натрупване на опит. Два мета-анализа доказват предимствата на метода за хеморагия и ранно възстановяване на пациентите /926, 1045, 1236/.

8. Грижи и усложнения при пациенти с чернодробни резекции

Намаляването на усложненията и смъртността при чернодробна резекция се дължи на интензивните грижи /147, 365, 645/. Редица изследвания сочат оскъпяване на лечението и удължена хоспитализация при престой в Отделение по реанимация /49,774/. Това налага критерии за прием в отделението с комплексна оценка: възможност за екстубация, хемодинамична нестабилност, влошаване на хронични заболявания. Това осигурява икономическа ефективност при лечението на тези пациенти /49, 412, 772/.

1. Мерките срещу хипотермията, болката, анемията, антитромботичната и антибиотична профилактика са принципни за пациенти с тежки операции и с особена тежест при пациентите с чернодробни резекции /166, 379, 474, 641, 764, 973, 1207,1028, 1234/.

2. Инфузионна терапия. Подчертавайки негативния ефект на хипер- и хиповолемията, Krishna et al., провеждайки мета-анализ от 9

рандомизирани изследвания след планови абдоминални операции, определят като най-ефективна балансираната (1,75-2,75 л/ден) инфузия/129, 286, 949/. Редица автори препоръчват Ringer's и lactate Hartmann разтвори с дневен обем 25–35 ml/kg/ден при обща дневна инфузия 40мл/кг./ден при цироза и 45 мл./кг. при нормален черен дроб /68, 96, 432, 502, 616, 652, 679, 680, 681 - 686, 732, 783, 907, 939, 962, 1014, 1015, 1121, 1130, 1157,1196,1199/. Редица екипи установяват повишаване на лактат в организма и нисък фосфор след чернодробна резекция, водещи до повишаване на усложненията и смъртността. Авторите предлагат добавка на фосфати и нелактат съдържащи р-ри към терапията пациентите /229, 378, 653, 985, 1037,1182/.

N-acetylcysteine е с доказана полза при постисхемична чернодробна увреда, а протекцията й се осъществява с Hydrocortisone sodium phosphate преди клампажа и продължаващ 4 дни /1123,899, 966, 1123/.

Транзиторна коагулопатия (спад на албумин и INR) е нормална между 2-5 ПОД след чернодробна резекция. Въпреки липсата на консенсус профилактичната й корекция при цироза с плазма, тромбоцитна маса и Вит К е желателна /109,124, 162, 699, 729, 736, 748, 1036, 1224/.

3. Постоперативно хранене. Общото мнение на специалистите е за ранно ентерално захранване (през НГС от втория следоперативен ден с 30 ксал/кг/ден), като нутриционистът има ключова роля. Две рандомизирани проучвания установяват важността на заместване на левцин, изолевцин, валин при цироза с намаляване на усложненията /205, 326, 472, 506, 509, 588, 725, 779, 794, 833, 850, 948, 1031, 1211/.

4. Следоперативни усложнения. Стадиране на тежестта на

усложненията се извършва по модифицираната класификация Dindo-Clavien, а за чернодробна недостатъчност по ISGLS /266, 920/.

При проследяване на пациентите се имат предвид следните големи животозастрашяващи следоперативни усложнения (чернодробна недостатъчност, сепсис, хеморагия, билирагия, бъбречна недостатъчност, асцит) и малки усложнения (плеврален излив, пневмония, интраабдоминална колекция-абсцес, инфекция на оперативната рана)/336, 512, 513, 660, 740, 868, 950/.

4.1. Чернодробна недостатъчност. Най-важното при нея е профилактиката срещу настъпването ѝ, своевременна диагноза и подходящо лечение. Изключване на тромбоза на порталната или притискане на хепаталните вени с еходоплер е първата диагностична стъпка. Настъпила хеморагия, билирагия, сепсис допълнително провокира появата ѝ /410, 921, 1135,1178/.

4.2. Септичните усложнения изискват профилактика чрез прецизна оперативна техника, скъсено оперативно време и ранно раздвижване на пациента. При диагноза сепсис се изисква агресивно лечение с ранно антибиотично лечение (до 1час) и саниране на инфекциозното огнище. Вземане на хемо-, уро-, копрокултура, дренажен ексудат, прецизира антибиотичната терапия /250, 566,720, 722, 752, 952,1082.

4.3. Следоперативен асцит (5%-56%) е често усложнение при цироза. Дефинира се като събиране на бистра течност в коремната кухина или изтичане от раната, дрен в количество ≥ 500 мл след ЗПОД, като голямо количество се дефинира като обем от 10 мл/кг /1216/.

4.4. Интраабдоминална хеморагия (4,2%-10%) е всяко

количество кръв изтичащо през дрен, със или без спадане на Hb, а също и видяно активно кървене (оперативно или ренгенологично) /1216,1318/. Индикация за оперативна хемостаза според някои автори е кръвозагуба от 1000 мл/час в продължение на 8 часа, а според други-ранно кървене (100 мл/час от дрен) /461, 1008, 1013, 1029/.

4.5. Билирагия (4,8%-7,6%) се дефинира като изтичане на жлъчка през оперативната рана или дрен, вкл. образно доказана колекция, изискваща реоперация или перкутанен дренаж. В жлъчния ексудат билирубинът трябва да бъде със завишено три пъти серумно ниво при пациенти с нормален постоперативен билирубин или повече от 50% при пациенти с постоперативна билирубинемия /1013, 1084/.

4.6. Остра бъбречна недостатъчност се определя като увеличен серумен креатинин с 44.2 μmol/L, ако изходният е <221 μmol/L или увеличение > 20%, ако е бил >221 μmol/L. Различават се 3 форми: преренална азотемия, тубулна некроза и хепаторенален синдром. Най-честа е пререналната азотемия с нисък риск, реагираща на обемно заместване. Тубулната увреда при пациенти с цироза е 8%. Отношението урея/креатинин > 20 се използва за диференциране на ОБН при преренална азотемия и остра тубулна некроза /701,1049/.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел. Да се оцени ефективността и приноса на съвременните методи за диагностика и предоперативна подготовка, на оперативни приоми и техники за снижаване на оперативния риск и подобряване на резултатите при третиране на пациенти с метастази от КРК, ХЦК и ХоЦК.

Задачи

1. Да се съпоставят епидемиологичните характеристики на пациенти с ХЦК, ХоЦК и метастази от КРК, оперирани в България и Франция.

2. Да се оцени предоперативното състояние на пациентите от двете групи, да се определи оперативния риск и възможностите за кондициониране на резектабилните случаи.

3. Да се отчетат предоперативни и интраоперативни рискови фактори, влияещи върху близките и далечните следоперативни резултати и върху възможностите за снижаване на риска.

4. Да се определи ефективността от прилагане на миниинвазивни методи при подготовка за радикална операция и при извършване на чернодробни резекции.

5. Да се оценят положителните и отрицателните страни на предоперативна и следоперативна химиотерапия при пациенти с единични и множествени чернодробни метастази от КРК.

6. Да се съпоставят различните възможности за оперативно лечение при пациенти с чернодробен тумор или метастаза и се оцени тяхната ефективност.

7. Да се сравнят резултатите от прилагане на „централна“ хепатектомия при високо рискови пациенти с ХоЦК по отношение на близките и далечни следоперативни резултати.

IV. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването включва личен опит на дисертанта от участие в операции за чернодробни метастази от колоректален карцином, както и на пациенти с хепатоцелуларен и холангиоцелуларен карцином за периода 2004 – 2009 г. по време на специализация в болница Paul Brousse, Париж, Франция. Болницата е референтен център за хепатобилиарна хирургия и чернодробни трансплантации с над 2500 трансплантирани пациенти и над 3500 чернодробни резекции за периода от 1990 до 2010 г. Клиничният материал обхваща и болни, оперирани с участието на дисертанта в Клиниката по хирургия на Клиничен център по гастроентерология при Университетска болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“, София за периода 2010-2015 г. При подготовката и комплексното лечение на тези пациенти е създаден екип от чернодробен хирург, трима хепатолози с богат опит и водещ ендоскопист, като и онколог и скенерист профилиран в чернодробните заболявания. Екипът е ръководен от акад. Д. Дамянов.

През периода 2004 – 2009 г. в болница Paul Brousse са оперирани 119 пациенти с чернодробни метастази от колоректален карцином (85 мъже, 34 жени). Общият брой на оперираните с хепатоцелуларен карцином за този период е 162, от които 123 мъже и 39 жени. Оперативното лечение включва 53 чернодробни трансплантации и 109 чернодробни резекции. През същия период в болницата са оперирани 31 пациенти с холангиоцелуларен карцином (17 болни с Klatskin тумор и 14 с интрахепатален холангиокарцином).

В Клиничен център по Гастроентерология на Университетска болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“, София за периода 2010 – 2015 г. от 98 пациенти с чернодробни метастази от КРК са оперирани радикално

67. От 32 болни с хепатоцелуларен карцином са оперирани радикално 26, а при 24 с холангиоцелуларен карцином са извършени 12 радикални чернодробни резекции.

Пациентите са проследени проспективно и ретроспективно, като е използвана електронната база данни на двете болници.

Дисертационният труд се основава на съпоставяне на получените резултати от лечението на пациентите с тези заболявания в Референтен хепатобилиарен център във Франция и Българска Университетска болница.

При провеждане на проучването са използвани следните методи:

1. Клинични методи. При всички оперирани пациенти е проведен стандартизиран подход според протокола на Френската болница. При първичния преглед на болните се извършва снемане на анамнеза по отношение на настоящото и придружаващи заболявания, физикално изследване, определяне на височина и тегло на пациента. Задължително предоперативно условие е прилагането на мултидисциплинарен подход (хирург, хепатолог, онколог, радиолог, специалист по образна диагностика) при първоначалната диагностика на пациента и при определяне на оперативния и дългосрочен риск от лечението. Извършван е запис на мнението на всеки от специалистите, взели участие в избора на лечение. Този подход е прилаган при проследяване и при периодична промяна в лечението на пациента. Извършването на регулярни прегледи цели непрекъснат контрол на хода на заболяването.

2. Лабораторни методи. Използвани са биохимични, хематологични, микробиологични и вирусологични изследвания за предоперативна диагностика и при следоперативно проследяване на

пациентите. Изследванията са провеждани както от лаборатории на двете Университетски болници, така и в оторизирани външни медицински лаборатории.

3. Образна диагностика. За диагностичното уточняване на чернодробно заболяване са използвани два подхода:

3.1. Образна неинвазивна диагностика. При всички пациенти е използвано съчетание на поне 2 метода за образна диагностика, извършени от опитен специалист хепатолог и радиолог. Това се отнася и за извънболнично предварително диагностицирани пациенти.

Компютърната томография (КАТ) осъществена на 16-срезов, мултидетекторен апарат произведен от фирма General Electric (GE Bright Speed). Въвеждането на контрастна материя е осъществено с автоматичен инжектор на фирма Medrad (Medrad Vistron). Използвани са контрастни материи с йоден еквивалент 370 и 400mg/ml на фирми Bayer и Bracco (Ultravist 370, Iomeron 400).

Използва се трифазов протокол, който включва освен нативни образи и сканиране в артериална, портовенозна и паренхимна фази. Степента на усилване на чернодробния паренхим зависи от количеството на контрастната материя и от скоростта на въвеждането му. Ползват се най-високите възможни дози (1,5-2ml/kg т.м.) и най-високите допустими скорости (3-5ml/s).

Времето на началото на скениране се определя от скоростта на инжектиране. Ето защо началото на скенирането за артериалната фаза се съобразява спрямо начина на инжектиране. При скорост 3 ml/s закъснението е 35 s. При скорост 4 ml/s закъснението е 30 s, а при 5 ml/s съответно 25 s.

Портовенозно скениране се осъществява 25 - 30 s след

артериална фаза. Паренхимната фаза стартира 60 s след портовенозната.

Дебелината на получаваните образи е 2,5 мм, като допълнително се ползват ретроградни реконструкции с дебелина на среза 1,25 мм. Последните се използват за анализ на съдовите структури на коремната кухина в три равнини.

Абдоминална ехография се прилага в B-mode, color-Doppler, power-Doppler, тъканно-хармонично изображение, контрастно-усилен color- и power-Doppler, контрастно-усилено тъканно-хармонично изображение, 3-D-изображение с реконструкция. При контрастното усиления Doppler се използва контраст SHU 508 A (суспензия на 99,9% D-галактоза, стабилизирана с 0,1% палмитинова киселина). При тъканно-хармоничното усилване на черния дроб е приложен Sulfur hexafluoride. При интраоперативната ехография са използвани 2 вида ехографски апарати Aloka SSD3500 и Philips .

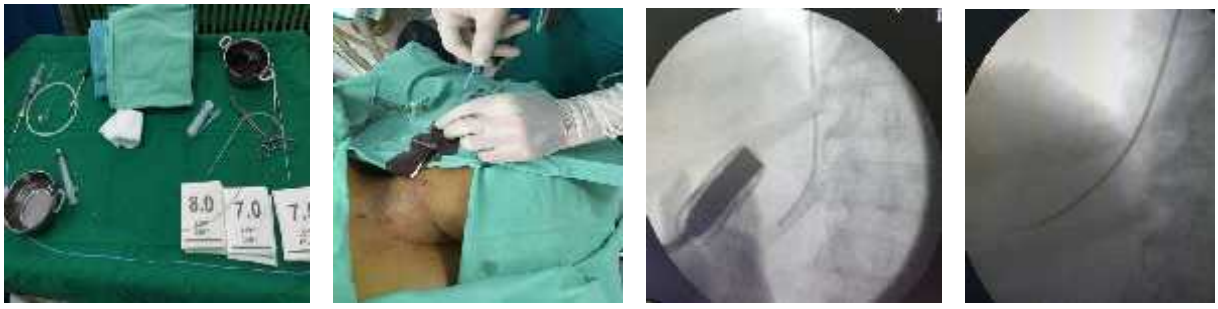
При диагностично затруднение, малки (≤2 см) чернодробни лезии или билиарна патология е провеждана MRI диагностика. PET-CT е използван за отхвърляне на екстрахепатална и екстраабдоминална дисеминация на заболяването.

3.2. Инвазивна диагностика. Фиброгастродуоденоскопия, ехоендоскопия с биопсия, фиброколоскопия са прилагани като методи за предоперативно стадиране на заболяването. Използването на перкутанна чернодробна и защитена туморна чернодробна биопсия (биопсична игла 18GX20 см. Gallini medical device) са прилагани в случаите на несигурна диагностика на малки тумори и метастази. Индицирани са били и някои от пациентите с тежка чернодробна увреда. Биопсичните техники са извършени в диагностичен кабинет

под локална анестезия с 1% р-р на Lidocaine.

Перкутанна трансюгуларна чернодробна биопсия е въведена като метод в Университетска болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“ с цел диагностично уточняване на чернодробна патология при високорискови пациенти с асцит и висок риск от хеморагия (Thr<50 G/l и протромбинов индекс <50%). Биопсията се извършва в операционна зала под флуорографски контрол под обща анестезия. Пациентът е в позиция “на гръб“ с ротирана глава наляво с цел осигуряване на достъп за дясната вътрешна югуларна вена. След предварително почистване и ограждане на оперативното поле по техниката на Seldinger се извършва пункция с 19G игла (Chiba, Cook, Bagnolet, France) на вътрешната югуларна вена. Чрез поставяне на метален водач и изваждане на иглата се поставя 9 Fr съдов порт с хемостатична клапа (Désivalve, Vygon, Ecouen, France). През порта се вкарва холангиографски катетър 8 Fr (Téflon radio opaque, William Cook Europe, Bjaerverskov 4633, Danemark), чрез който на монитор се отчита венозното налягане на нивото на дясното предсърдие. Със специфичен ангиоводач с мобилен J-край (M001491701,Boston Scientific Corproration, Watertown MA 02172, USA) се преминава през дясното предсърдие и се влиза във вена кава инфериор. Използва се ангиографски катетър за контрастиране на хепатокавния конфлуенс и дясната хепатална вена с Urografin 76% 20 мл (Bayer Schering Pharma). Целта е вкарване на ангиоводача в дясната хепатална вена. Влизайки в нея водачът достига периферията на вената, като по него се вкарва раздуващ се ангиографски балон 8 мм (Ultra Thin Boston Scientific Corproration, Watertown MA 02172, USA). Чрез раздуване на балона се отчита на монитор вклиненото налягане, което отразява налягането в

порталната вена. При отпускането на балона и изтегляне на катетъра се отчита налягането във вена кава. Разликата между двете стойности дава порто-кавния градиент, като при налягане ≥ 6 mm Hg се доказва портална хипертония. По същия водач се поставя извита под 45° игла на Ross с 16 G катетър (RMT-16-51.09-TJL,Cook Europe), която слиза в дясната хепатална вена под флуорографски контрол. На сляпо, под аспирация с 20 сс спринцовка се извършват трикратно чернодробни биопсии. Съдържанието от иглата се поставя в стерилно стъклено шишенце за трайно хистологично изследване. Интервенцията завършва с изваждане на иглата, катетъра и съдовия порт, а на отвора на кожата се поставя хемостатична лигатура. Пациентът остава 24 часа за наблюдение в отделението. Не се използва антибиотична защита.



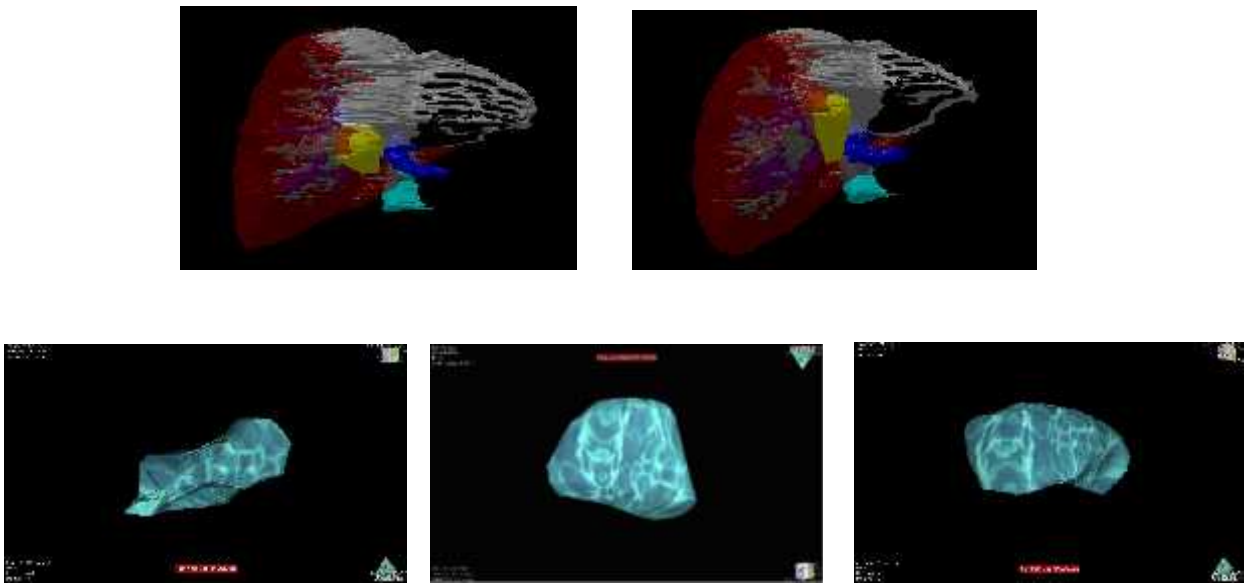
Фиг. 1. Трансюгуларна чернодробна биопсия – подготовка на операционна маса, канюлиране на v. jugularis interna и дясна хепатална вена през v. cava inferior. Биопсия чрез иглата на Ross позиционирана във v.hepatica dextra

4. Предоперативни методи, понижаващи оперативния риск

4.1. <u>Обемно измерване на остатъчния чернодробен обем</u>

Волюметрията на черния дроб е извършвана двустранно (от хирург и радиолог). Прилагана е при пациенти с големи чернодробни резекции, цироза, установена стеатоза на черния дроб ≥ 30%, възрастни пациенти на възраст >70 г. и продължителна химиотерапия ≥ 6 курса.

За извършване на волюметрията се използват образите от порталната фаза на контрастния скенер на черния дроб. Прилага се системата 32 бита OsiriX версия 3,3 на iMAC, в която се зареждат всички 5 мм. срезове от порталната фаза. Използва се трасиране на ръка от „ROI menu“ върху всички срезове на целия черен дроб, туморния и остатъчния чернодробен обем. Чрез очертаване на ръка се изрязват от обемното измерване жлъчният мехур и долната куха вена и остават включени интрахепаталните билиарни и съдови структури. За разделяне на лявата и дясната чернодробна половина се използва средната хепатална вена, като ориентир е фалциформеният лигамент. След очертаване на всички обеми на срезовете системата изчислява автоматично всеки зададен обем, като умножава повърхността по дебелината на среза и допълва специфичния обем на среза. В края на изследването се дава и 3D-образ на обемните измервания.



Фиг. 2. Предоперативно обемно измерване на черия черен дроб и остатъчния черен дроб чрез компютърна система Osirix

4.2. Портална емболизация (ПЕ). Техниката се прилага поне 2

седмици след последната трансартериална химиоемболизация поради риска от чернодробна исхемия.

Контрандикации за нея са:

- туморната портална инфилтрация;
- коагулопатия (протромбинов индекс < 50% и Thr < 50G/L);
- бъбречна недостатъчност (креатинин ≥ 177µmol/l);
- портална хипертония.

Предварително се търсят на контрастен КАТ съдови вариетети в черния дроб. Техниката се осъществява под ехографски и флуорографски контрол в операционна зала. Под ехоконтрол след предварителен избор на достъп (ипси- или контралатерален) се пунктира с 21G игла на Chiba желания портален клон. Посредством водач и 6 Fr микрокатетър се извършва портография за определяне на съдовата анатомия с инжектиране на липиодол (контраст, забавящ порталния кръвоток). Емболизацията се извършва със смес от Histoacryl (Braun Lab, Melsungen, Germany) и lipiodol в обем до пълно спиране на локалния портален кръвоток. Съществува риск от преминаване на емболизиращо вещество в контралатералната част на ч.дроб, което би предизвикало тотална портална тромбоза. При изваждане на катетъра се инжектира 2 mL фибриново липило по хода на пункцията (Tissucol, Immuno AG, Vienna, Austria) с цел намаляване на риска от постоперативно кървене.

Фиг. 3. Дясна портална емболизация (начало и край) и лява портална емболизиация

4.3. Перкутанен билиарен дренаж (ПБД). Техниката се осъществява с локална анестезия под ехографски и флуорографски контрол. С 21G игла на Chiba под ехоконтрол се пунктира трансхепатално периферен дилатиран билиарен канал. След поставяне на водач 0.014-inch се извършва холангиография през микрокатетър 6 Fr (Biosphere medical, Cedex, France). В зависимост от тежестта на стенозата се използват водачи с различна твърдост, за да се премине през стеснението. Целта е позициониране на билиарен катетър 8-10 Fr като външен-вътрешен (преминаващ през папилата на Vater). При невъзможност за преодоляване на стенозата, дренът се оставя като външен или се използва модифицирана техника за външен „by pass“ чрез извеждане на тръбна йеюностома. Пациентът остава под антибиотична защита за 1 седмица след изписването, като болничният престой е 1 ден. Поставянето на ПБД на остатъчния черен дроб се извършва преди евентуална портална емболизация. Времето от поставянето на перкутанен дренаж до ЧР е средно 2 седмици. Коагулопатията принципно не е абсолютна контраиндикация за ПБД, като изисква предварителна корекция с Витамин К и плазмотрансфузия. Перихепаталният асцит се пунктира преди интервенцията, като се замества с 20% разтвор на хуман албумин (Baxter) по схема.

Фиг. 4. Перкутанен билиарен дренаж: външен-вътрешен, външен при Klatskin тумор, външен - модифициран във вътрешен чрез by-pass катетър (йеюностома).

4.4. Трансартериална химиоемболизация (ТАХЕ). Техниката използва двойното артерио-венозно кръвоснабдяване на черния дроб и цели некроза на артериализирания ХЦК чрез вкарване на химиотерапевтик и блокиране на хранещия го съд. Прилага се при тумори до 8 см., до 9 възела, обхващащи под 5% от чернодробния обем. Ефектът е намален при тумор > 10 см. Индикации за ТАХЕ са рецидив, иноперабилен ХЦК, контрол на тумора преди планирана ЧР и ЧТ.

Контрандикации за ТАХЕ са:

а) ХЦК заемащ на ≥50% от чернодробния обем.

б) Child C (LDL > 425 IU/L, ASLA > 100 IU/L, билирубин > 34 mol/L).

в) механичен иктер .

Индикации за селективна/суперселективна ТАХЕ са портална тромбоза, порто-кавен шънт, рецидив след ЧТ или ЧР.

ТАХЕ се извършва под ангиографски контрол и невролептанестезия на пациента, като преди интервенцията се определят съдови вариетети на артерия хепатика с контрастен КАТ. Чрез трансфеморален артериален достъп с микрокатетър 5 Fr се достига до черния дроб и се емболизира артерията хранеща ХЦК. Като

емболизираща смес се използва 70 мг. Cisplatine, 10 мл. Lipiodol и Curaspon.

При постемболичен синдром, настъпващ в 90% от случаите, се прилага симптоматично лечение, като леглопрестоят на пациента е средно 5 дни.

4.5. Лигиране на езофагеални варици. При случаите с портална хипертония и установени предоперативно езофагеални варици (F2,F3) се извършва лигирането им 2-4 седмици преди чернодробна резекция. Целта е намаляване на риска от постоперативна хеморагия след ЧР.

4.6. Радиофреквентна аблация на ХЦК или метастази от КРК. След мултидисциплинално обсъждане при пациенти с двустранни метастази или ХЦК се прилага предоперативна РФА на лезия в остатъчния черен дроб с последваща портална емболизация и чернодробна резекция.

4.7. Нутритивно кондициониране на болния с оглед снижаване на следоперативния морталитет. При всички пациенти със загуба на тегло ≥ 5% / 1 месец или ≥ 10% / 6мес. се дават по 3 пакетчета/на ден Oral Impact (Nestle Health Science) в продължение на 7 дни преди чернодробна резекция. Чрез 1000 мл от разтворената във вода суспензия се осигурява 1 kcal/ml за пациента.

5. Оперативни методи

За означаване на обема на чернодробна резекция се използва терминологията от Brisbane 2000 г.: резекция на ≤ 2 сегмента се дефинира като малка, на 3 и 4 сегмента – като голяма, на ≥ 5 сегмента – като разширена. Включването на 1-ви сегмент към лява или дясна хепатектомия не я прави разширена резекция. При резекция за ХЦК е

прилагана сегментектомия като икономична, анатомична резекция с отстраняване на съответния портален клон. При малък остатъчен обем е прилагана неанатомична резекция с ширина на резекционната линия поне 2 см.

1. Конвенционална чернодробна резекция. Позиционирането на пациента е по гръб с прибрани крака и ръце. Лявата ръка е отведена на 90° при планирана екстракорпорална венозна циркулация с достъп към аксиларната вена. Извършва се маркиране на местата за лапаротомия, на аксиларната и феморалната вена. Оперативният инструментариум за отварени и лапароскопски операции е стандартизиран с протокол на болница Paul Brousse, Paris, France.

Анестезиологичната подготовка изисква достъп до централен венозен и периферен артериален и венозен съд. Целта е интраоперативно поддържане на ЦВН ≤ 5mm Hg при отворени и лапароскопски чернодробни резекции с цел намаляване на интраоперативната хеморагия.

При конвенционалната техника за чернодробна резекция е използван винаги двустранен субкостален кожен разрез, като според ширината на гръдната апертура се разширява достъпът към ксифоидния израстък. Този достъп осигурява мобилност на черния дроб при дисекция и намалява риска от конгестията му. Достъпът се разширява чрез фиксиране на 2 валви на Rochard за повдигане на дясния хипохондриум. Извършва се експлорация на перитонеалната кухина за изключване на екстрахепаталната дисеминация на процеса. Суспектни лимфни възли се изпращат за бърз патоанатомичен отговор (гефрир). Наличието на перитонеална течност изисква спешно цитологично и стандартно изследване.

Черният дроб се подлага на тактилна експлорация и интраоперативната ехография с трансдюсер (5MHz). При ехографската експлорация се спазва винаги една и съща последователност с проследяване на 3-те хепатални вени, порталната триада вляво и вдясно, трансхепатален оглед на жлъчния мехур и хепатодуоденалния лигамент. Мобилизацията на черния дроб започва винаги с прекъсване на фалциформения лигамент и освобождаването му до хепатокавния конфлуенс. При освобождаването на десния и левия триангуларен лигамент се внимава за отваряне на диафрагмата или прекъсване на вариант на директна лява артерия хепатика. Окончателното решение за обема на чернодробната резекция се взема след ехографска експлорация на мобилизирания черен дроб.

Като стандартен подход за паренхимна трансекция при отворени операции е приложен Clamp-crushing метода. Чрез 18 см. Péan клампа със заоблен връх (Rochester Pean, 32-01125; Leibinger, Germany) размачкваме чернодробния паренхим по резекционната линията на участъци по 2-3 см. Оставащите над 3 мм съдове се лигират със свободна лигатура – черна коприна 4/0.

При отворените операции за чернодробни резекции прилагаме „two-surgeon technique“принцип, като CUSA и Kelly деструкция на паренхима се извършва от оператора, а биполярна коагулация на малките съдове от асистента. Подходът осигурява по-добро темпо на оперативната интервенция при намалена кръвозагуба.

Най-често при чернодробни резекции прилагаме селективния интраглисонов вариант на клампаж, със съхранено кръвоснабдяване на остатъчния черен дроб. Друга прилагана методика е Pringle-клампажът чрез съдов турникет на целия хепатодуоденален лигамент,

като е използван във вариант на интермитентен клампаж/деклампаж 15/5 мин.

Записване на времето за начало и край на клампажа с определяне на обема на кръвозагуба от операционната сестра и анестезиолога е част от протокола за чернодробна резекция.

2. Лапароскопска чернодробна резекция. Използвана е винаги 30° 10 мм оптична камера. Преди началото на паренхимната трансекция при ХЦК и циротичен черен дроб поставяме (непристегнат) Pringle-турникет около хепатодуоденалния лигамент.

Позиционирането на пациента се определя от чернодробния сегмент, който трябва да се резецира. При резекция на предни сегменти (лява лобектомия, лява хепатектомия, резекция на 4В, 5-ти сегмент) пациентът е позициониран в положение „на гръб“. В този случай операторът е между екартираните крака на пациента, 1-вия асистент – вдясно на оператора, а 2-рия – вляво. При резекция в 6-ти сегмент пациентът се поставя в ляв латерален декубитус с вдигната и фиксирана ръка над главата. Операторът е вляво на пациента, 1-вият асистент - от дясната му страна. Вторият асистент е застанал срещуположно.

Създаването на пневмоперитонеума се извършва в ляв хипохондриум с игла на Veress. По време на цялата операция поддържаме интраперитонеално налягане под 12 mm Hg. При налагане на първия троакар използваме отворната методика a.m. Hasson, особено при пациенти с предходни лапаротомии. Местоположението на троакара зависи от хабитуса на пациента, но е в повечето случаи е между средна и долна трета по ксифоумбиликалната линия. При резекция на предните сегменти (2, 3,

4, 5) се поставя 1-ви 10 мм троакар 2-3 см над пъпа. Под оптичен контрол се подреждат последователно 2-ри 10 мм по медиоклавикуларна линия вляво, 5 мм троакар по медиоклавикуларната линия вдясно и 5 мм троакар параксифоидно. При резекция на 6-ти сегмент се използват също 4 троакара: 10 мм за оптика (параумбиликално),10 мм троакар, разположен вдясно трансректално за ехографски трансдюсер, CUSA дисектор, инструмент на Habib. Допълнително се поставят 2 X 5 мм троакари (по дясна задна аксиларна линия, дистантно от черния дроб и 2-ри 5 мм троакар, разположен параксифоидно. Всички троакари са подредени в дъга с конкавитет към дясно подребрие. След резекция препарата се отстранява в Endo Catch (Covidien, Norwalk, CT, USA) обикновено през супрапубичен разрез.

При конвенционалните и лапароскопските чернодробни резекции е използван следният специфичен инструментариум:

- ✓ Habib-уред за радиофреквентно-асистирана чернодробна резекция приложен в 2 варианта: а) за лапароскопски (laparoscopic HabibTM 4X(LH4X) и б) за отворени операции (HabibTM 4X). За захранване на уреда се използва RITA 500-kHz generator, Model 1500X Angio Dynamics Ins., Queensbury, NY, USA. Същият генератор се прилага и при интраоперативна радиофреквентна аблация на чернодробни тумори и метастази. Техниката на Habib е използвана основно при трансекция на циротичен черен дроб. Използва се контролирана РФ енергия между 2 двойки 6-10 см електроди, перпендикулярно поставени в черния дроб. Предварително се очертава линията на трансекция с електрокаутер, като при аблацията на паренхима се създава 1

см зона на некроза. Ширината на зоната е обратно пропорционална на приложената сила на ток, която се определя индивидуално според състоянието на паренхима. Трансекцията се осъществява с лапароскопска ножица, като оставяме до 1см от некротичния паренхим. Ако ХЦК е в близост до вена кава инфериор, при коагулацията с уреда на Habib се запазва над 1 см отстояние от големия съд.

- ✓ За трансекцията на чернодробния паренхим използваме най-често комбинация от фенестриран биполярен форцепс (Microfrance TM, Medtronic, France) за хемостаза на съдове до 3 мм. и Cavitron ultrasonic dissector (CUSA TM, Radionics, Burlington, MA, USA) за дисекция на по-големи съдове. Cavitron - дисекторът улеснява работата при отворени и лапароскопски чернодробни резекции чрез фрагментиране на паренхима, оставяйки съдове над 3 мм чрез използване на високочестотна вибрация (30кHz).
- ✓ При лапароскопските операции е използвана и ултразвукова ножица UltraCision, Harmonic ACE (Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, OH, USA) за коагулация и прерязване на съдове до 3-4мм. Чрез нея се извършва повърхностно надрязване на Глисоновата чернодробна капсула и на първите 2-3 мм от паренхима.
- ✓ LigaSure (Valleylab, Boulder, CO) прилагаме само при коагулация и прерязване на дисецирани вече съдове до 5 мм.
- ✓ При съдови структури над 3 мм до 10 мм поставяме титаниеви (LigaClip, Ethicon, Medium/Large) или самозаключващи се 12 мм клипси (Weck. Hem-o-lok, Medium/ Large, Teleflex, USA). Съдовете над 10 мм при лапароскопския подход се прерязват със съдова

Endo-GIA (Covidien, Norwalk, CT, USA).

- ✓ Фибриново лепило Tissucol (Baxter, Vienna, Austria) е използвано само в случаите на резекция на циротичен черен дроб и атипични резекции с повишен риск от хеморагия.

Фиг. 5. Позициониране на пациент, място на троакарите и краен резултат след лапароскопска чернодробна резекция

3. Техника на чернодробна трансплантация. Описваната техника е съгласно протокола за чернодробна трансплантация на болница Paul Brousse-Paris, France. При доказана по протокол мозъчна смърт на донора се дава приоритет на мултиорганната експлантация. Поддържането на донора в стабилно хемодинамично състояние осигурява време за провеждане на предварителните изследвания. Липсата на инфекция на донора (хепатит B,C,HIV, цитомегаловирус) и бактериологичното изследване (кръв, урина, екскрети) са необходимо условие за начало на трансплантацията. HLA-типизиране и кръвногрупова съвместимост са задължителни изследвания.

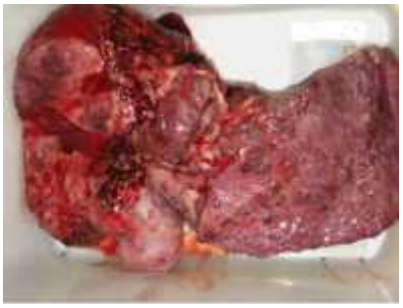
Целта на експлантацията е поддържане на експлантирания черен дроб при 4°C в специфичен разтвор за съхранение (University of Wisconsin, Euro-Collins, Celsior), използвайки стерилен плик и контейнер. Основен фактор е времето, което определя продължителността на студената и топла исхемия на черния дроб за

трансплантация. Експлантиращият екип идва след урологичния, като дисецира съдовите структури (аорта, вена кава инфериор, а. и в. мезентерика супериор и инфериор). Предварителна чернодробна биопсия и съмнителни абдоминални лимфни възли се вземат за определяне на състоянието на черния дроб и доказват липса на допълнително заболяване. Канюлират се вена мезентерика супериор и аортата. След изчакване на екипа от сърдечни хирурзи, който извършва съдова дисекция в торакалната част, се поставя началото на топлата исхемия (1-ви етап) при клампиране на субфреничната част на абдоминалната аорта. Времето на топла исхемия продължава до началото на перфузията на черния дроб с консервиращ разтвор (което е начало на студената исхемия). След изтичане на консервиращия разтвор за печелене на време се извършва бърза експлантация, като се внимава за артериални вариетети на а. хепатика декстра и синистра. Чрез прерязването на аортата под диафрагмата и вена кава инфериор с част от диафрагмата се извършва цялостно експлантиране на черния дроб с панкреаса след прекъсване на артерия и вена мезентерика супериор и инфериор. След експлантацията веднага се извършва грубо почистване на черния дроб, холецистектомия и нова перфузия на органа със съхраняващ 4°C разтвор, като органът се поставя в стерилен плик и контейнер.

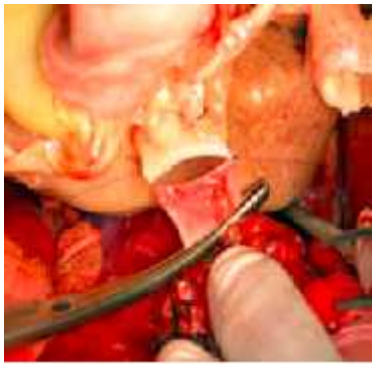
Едновременно с експлантацията започва и операцията на реципиента, при когото се използва бисубкостална лапаротомия, разширена епигастрално (при тясна гръдна апертура). Взема се биопсия от съмнителни лимфни възли за дисеминация на ХЦК. Във фазата на дисекция се освобождава черния дроб и се дисецират артерия хепатика, вена порте и вена кава инфериор. В зависимост от

трудността на дисекция се преценява необходимостта от запазване или отстраняване на вена кава инфериор. При решение за отстраняване на вената се извършва предварителен тест за хемодинамична стабилност преди тоталния клампаж. При нестабилност има готовност за използване на екстракорпорална помпа с вено-венозен шънт на дясната феморална и лявата аксиларна вена. При съхраняване на вена кава инфериор се постига по-стабилна хемодинамика на реципиента, като се прилагат различни техники за латеро-латерални каво-кавни анастомози (“face to face”, piggy back техника). Отстраняването на черния дроб е начало на топлата исхемия (2-ри етап). Тя продължава до начало на реперфузията на трансплантирания черен дроб. При завършване на дисекционната фаза на реципиента екипът за експлантация в съседство е завършил подготовката на черния дроб за трансплантация. Тя се състои в прецизно почистване на черния дроб, на съдовете му и проверка за лезии с поставяне на прошивни лигатури с пролен 5/0, 6/0. Извършва се нова перфузия на черния дроб със съхраняващ разтвор при 4°C. След поставени клампи на вена кава инфериор и порталната вена на реципиента и отстраняване на черния дроб, неговото място се заема от този на донора. Съдовите анастомози се извършват в следната последователност: каво-кавна (5/0 пролен), портална анастомоза (5/0 пролен), артериална анастомоза (7/0 пролен) и билиарна анастомоза (6/0 PDS). Междувременно се извършва венозна перфузия на черния дроб с албуминов разтвор преди деклампажа с цел намаляване на калия в кръвта от съхраняващия разтвор. При цироза особено значение има прецизната проверка на хемостаза около черния дроб. Поставя се 1 дрен 24 Fr субхепатално.

Фиг. 6. Позициониране на пациента и дисекция на съдовите структури на нивото на хепатодуоденален лигамент при чернодробна трансплантация



Фиг. 7. Дисекция със запазване на вена кава инфериор и отстраняване на черния дроб при транплантация



Фиг. 8. Извършване на латеро-латерална каво-кавна, портална и артериална анастомоза при чернодробна трансплантация

6. Статистически методи

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 22.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$.

Бяха приложени следните методи:

1. ***Дескриптивен анализ*** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. ***Вариационен анализ*** – за оценка на характеристиките на централната тенденция и разсейване на данните.

3. ***Графичен анализ*** – за визуализация на получените резултати.

4. ***Екзактен тест на Фишер и тест*** ¡² за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

5. ***ROC крива –*** за определяне праговата стойност на количествените признаци***.***

6. ***Бинарна логистична регресия*** – за количествена оценка влиянието на установените фактори за възникване на дадено явление.

7. ***Метод на Каплан-Майер*** за оценка времето до настъпване на изследваното събитие (Kaplan-Meier Product Limit Estimation of the Survival Function).

8. **Тестове *Log Rank, Breslow* и *Tarone-Ware*** за оценка наличието на влияние на изследваните показатели върху настъпването на изследваното събитие.

9. ***Кокс регресия*** за количествена оценка на влиянието на изследваните фактори върху настъпването на изследваното събитие.

V. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

1.Епидемиологична характеристика на клиничния материал

Чернодробни метастази от колоректален карцином (КРК)

Според статистическите изследвания на Globocan с диагнозата колоректален карцином в България се регистрират всяка година 27 нови случая/100 000 население, като от тях умират 15 човека. Карциномът е сред челните места (19,2%) между останалите злокачествени заболявания. В 70% от случаите се диагностицира КРК с метастази, като най-честото място е черния дроб. В 35% от тези случаите се установява само метастазирал в черния дроб КРК.

Във Франция това заболяване е с висока честота – над 200 нови случая/100 000 население/година. От заболелите умират около 80 човека/100 000 население/година.

В болница Paul Brousse, Villjuif, Paris, France за периода 2004 – 2009 г. са диагностицирани 191 случая на чернодробни метастази от колоректален карцином, от които 112 мъже (59%), 79 жени (41%) на средна възраст 68 ± 9 (36 - 86). Карциномът е локализиран в колона при 149 пациенти (78%) от случаите, а в ректума - при 42 (22%). Най-честата дебелочревна локализация също е сигма / ляв колон при 121 случая (82%), десен колон – 24 (16%) и трансверзален колон при 4 (2%). При диагностиката 119 болни (62%) са стадирани като резектабилни, 43 (23%) като нерезектабилни и 29 (15%) като маргинално резектабилни. Като най-чести причини за нерезектабилност са определени: мултинодуларност /двустранност на метастазите при 14 души (19%), екстахепатална дисеминация на процеса (перитонеум, ЛВ) в 6 случая (8%), екстраабдоминална

дисеминация - белодробни метастази при 12 (17%). Общо при 23 пациенти (32%) е установена лоша топика на метастази, а в 2 случая (5%) контраиндикация е малкият остатъчен чернодробен обем. От оперираните 119 пациенти голяма чернодробна резекция е извършена в 53 случая (45%), разширена резекция - в 7 случая (6%), а малка чернодробна резекция при 59 болни (49%). От 60 големите/разширени чернодробни резекции (50%), най-често са извършвани: дясна, разширена дясна хепатектомия - 48 пациенти (80%) и разширена лява хепатектомия при 12 болни (20%). Техниката за портална емболизация е извършена при 25 болни (21%), а на порталното лигиране при други 4 (3%). При 7 пациента (6%) е извършена 2-етапна чернодробна резекция, при 19 (16%) - симултанна резекция на черния дроб и на първичния карцином.

В болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“, София за периода 2010 – 2015 г. са диагностицирани 98 пациенти с чернодробни метастази от КРК, от които 47 мъже (48%) и 51 жени (52%) на средна възраст 64,47 г. ± 8,56 (42-80). Карциномът е локализиран в колона при 71 болни (72%), а в ректума – при 27 (28%). Най-честата дебелочревна локализация е сигма/ляв колон при 48 случая (68%), десен колон - 22 (31%) и 1 пациент (1%) с карцином на трансверзалния колон.

При диагностиката 56 болни (57%) са стадирани като резектабилни, 19 (19%) като нерезектабилни, а 23 случая (23%) – като маргинално резектабилни. Средната възраст на резектабилните пациенти е 62 г., а при нерезектабилните 69 г. Като причини за нерезектабилност са определени: екстахепатална дисеминация на процеса - при 11 пациенти (35%), екстраабдоминална дисеминация – белодробни метастази при 1 (3%); 5 болни (16%) с лошо разположение

на метастазите и 2 случая (6%) на изчислен малък остатъчен обем на черния дроб. При изследването се установява по-висока средна стойност на размера на метастазите 53 mm ± 16,8 SD (30-150mm) при резецираните пациенти с чернодробни метастази от колоректален карцином, следвани от нерезектабилните с около 40 mm ± 21,4 SD (0-67mm). Средният брой на метастазите при резецираните пациенти е 3 ± 1,58 SD (1-12), а при нерезектабилните пациенти е 4 ± 1,53 SD (2-8). При резектабилните пациенти са извършени: голяма чернодробна резекция при 19 (28%), от тях с лява хепатектомия – 13 (68%), десен заден сектор + лява лобектомия при 3 (16%), разширена лява хепатектомия – при 3 (16%). Извършени са 48 малки чернодробни резекции (72%). Чрез портална емболизация са подготвени 3 болни (4%) за чернодробна резекция, а чрез портално лигиране също 3 (4%). При 6 болни (9%) е извършена двуетапна чернодробна резекция. Симултанна резекция с друг орган е извършена при 13 пациента – 19 %: чернодробна резекция и такава на първичния карцином – в 5 случая, на контакта метастаза със прилежащ стомах, колон трансверзум, диафрагма – при 6 пациента и 2 парциални резекции на слезка, комбинирана с чернодробна резекция.

Хепатоцелуларен карцином (ХЦК)

ХЦК е чернодробен тумор с увеличаваща се честота при средно 600 000 нови случая /година в Света и 5 - 10 случая на година /100 000 население в Европа. В България се диагностицират 5 нови случая/100 000 население на година, като умират 7-8 човека. Това е единственият карцином, при който новите случаи са по-малко от починалите

(Globocan - WHO). Оставен без лечение, туморът има под 10% 5 г. преживяемост.

ХЦК възниква при 3 форми на чернодробния паренхим: цироза (в 80% – 90% от случаите), нециротичен черен дроб (5%) и криптогенна форма (5%). Най-честите причини за цирозата в Европа са хепатит С и алкохола, като нараства ролята на метаболитния синдром. По- рядко срещания ХЦК върху нециротичен черен дроб се свързва с хронична В вирусна инфекция или причината остава неизвестна. Обикновено това са големи, симптоматични тумори с 2 възрастови пика около 20 г. и 70 г., като фиброламеларният субтип е типичен за жени в млада възраст.

През периода 2004 – 2009 г. в болница Paul Brousse са диагностицирани 257 случая на хепатоцелуларен карцином при 195 (76%) мъже и 62 (24%) жени на средна възраст 58 г. ± 6. От всички случаи с цироза са 239 (93%) и без цироза на черен дроб - 18 (7%) пациенти. Най-честата причина за цирозата е хепатит С - 127 болни (49%), алкохолна генеза – 59 (23%), хепатит В – 32 (12%). Други причини са установени в 31 случая (12%).

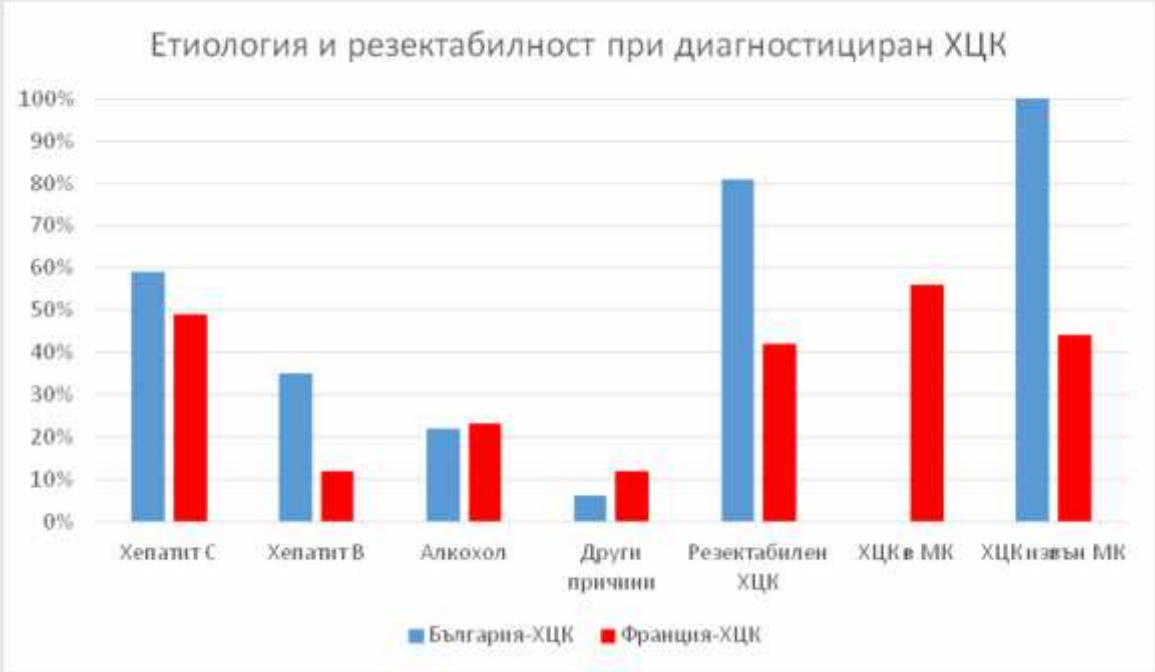
За чернодробна резекция са планирани 109 пациенти, от които 89 мъже (82%), 20 жени (18%) на възраст от 28 – 76 г. (64 г. ± 9,4) SD. С ХЦК, отговарящ на Миланските критерии, са резицирани 61 пациенти (56%), а с тумор извън тези критерии са 48 (44%). Върху тези 48 болни са извършени 22 малки (46%), 17 големи (35%) и 9 разширени (19%) чернодробни резекции. Лапароскопският подход по повод ХЦК е приложен при 18 пациенти с малки чернодробни резекции (38%). Като предоперативна подготовка за резекция е извършена портална емболизация в 22 случая (20%). Тя е ефективна при 10 големи и 9 разширени чернодробни резекции (17%). Перкутанен билиарен дренаж

на остатъчния чернодробен обем, съчетан с портална емболизация е осъществен при 8 пациенти (7%). Първични чернодробни трансплантации са извършени на 53 болни с цироза и ХЦК. Вторична чернодробна трансплантация (salvage) е метод на оперативен избор при 11 души (18%) по повод рецидив или декомпенсация на цирозата след чернодробна резекция. При всички трансплантирани ХЦК е отговарял на Миланските критерии.

През периода 2010 – 2015 г. в болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“ са диагностицирани 32 случая на хепатоцелуларен карцином при 20 (63%) мъже и 12 (37%) жени на средна възраст 64,25 г. ± 8,55 (46 - 76). Средната възраст на пациентите с резектабилни тумори е 64 г., а с нерезектабилни ХЦК – 67 г. При всички е установена цироза, а като най-честа причина е посочен хепатит С - 19 случая (59%), съчетание с алкохол при 7 пациенти (22 %), хепатит В при 11 (35%). Други причини са установени в 2 случая (6%). Заболяването е установени при 18 пациента (56%) с BMI ≥ 25 kg/m², от които 13 имат диабет (41%).

За чернодробна резекция са планирани 26 пациенти, от които 17 мъже (65%) и 9 жени (35%) на възраст от 46 – 76 г. (64г. ± 5) SD. При 14 болни (54%) е установен BMI ≥ 25 kg/m². Причината за чернодробната цироза е хепатит С при 10 пациенти (38%), хепатит В - 11(42%) и алкохол – 5 случая (19%). Всички случаи на чернодробни резекции са на ХЦК, излизащ извън Миланските критерии. Извършени са 21 малки (81%) и 5 големи (19%) чернодробни резекции чрез лапаротомия. Лапароскопският подход по повод ХЦК е приложен при 12 болни с малки чернодробни резекции (46%). Предоперативно е извършена портална емболизация в 6 случая (23%), като благодарение на нея са извършени 5 големи чернодробни резекции (19%).

Перкутанен билиарен дренаж, съчетан с портална емболизация е извършен при 5 човека (19%), както и в 3 случая на нерезектабилен ХЦК.



Фиг. 9. Сравнително разглеждане на основните причини за ХЦК, честота на резектабилните случаи според Миланските критерии в двете болници

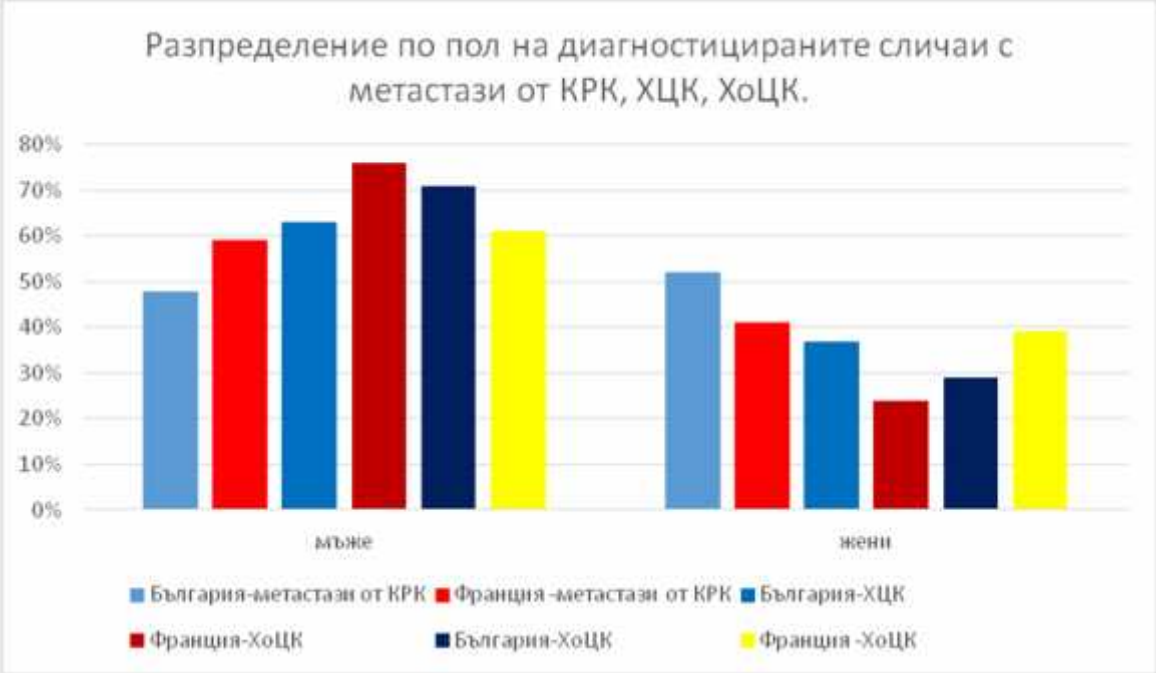
Холангиоцелуларен карцином (перихепатален и интрахепатален)

Световната статистика за честотата на холангиоцелуларния карцином е затруднена поради различия в класификацията на тумора. Въпреки неудобствата той е определен като злокачествено заболяване с ниска честота в сравнение с други карциноми: до 6 нови диагностицирани случая/100 000 население/на година. Във Франция са изчислени 1,3 нови случая, а в страните от Западна и Източна Европа честотата варира между 0,3 – 3,4 нови случая/100 000 човека/година. България е сред страните с близка честота на заболяването.

За периода 2004 – 2009 г. в болница Paul Brousse са диагностицирани общо 77 случая на холангиоцелуларен карцином, от които 47 (61%) мъже и 30 (39%) жени на средна възраст 62 г. ± 4 SD (56 - 73). От тях с перихилусен (Klatskin) тумор са диагностицирани 44 болни (57%), 29 мъже (66%) и 15 жени (34%) на средна възраст 61 г. ± 5 SD (57 ± 70). С диагноза интрахепатален холангиоцелуларен карцином са лекувани 33 пациенти (43%), от които 18 мъже (55%) и 15 жени (45%) на средна възраст 63 г. ± 2 SD (56 - 73). От пациентите с холангиоцелуларен карцином при 31 (40%) е извършена радикална операция, а останалите 46 - 60% са оценени като нерезектабилни и са завършили като палиативни интервенции, целящи стадиране на заболяване, хистологична диагноза, облекчаване на състоянието (иктер) и подготовка за химиотерапия (поставяне на port – a - cath). От 31 радикални оперирации при холангиоцелуларен карцином има 17 - 54,8% на диагностициран Klatskin тумор и 14 - 45,2% с интрахепатален холангиоцелуларен карцином. От своя страна радикалните операции за Klatskin тумор са извършени при 11 мъже - 65% и 6 жени - 35%, а от 14 пациенти с интрахепатален холангиоцелуларен карцином радикално са оперирани 5 мъже (35,7%) и 9 жени (64,3%). При радикалните операции за Klatskin тумор са извършени 11 големи (64,7%) и 6 разширени (35,3%) чернодробни резекции. Сред големите чернодробни резекции има 2 десни и 9 леви, а от разширените - 4 десни и 2 леви. При 14 радикални операции за интрахепатален холангиоцелуларен карцином са извършени 10 големи (71,4%) и 4 разширени (28,6%) чернодробни резекции, като от големите има 2 десни и 8 леви хепатектомии, а от разширените – 3 десни и 1 лява чернодробни резекции. Няма извършени централни хепатектомии.

В Клиничен център по Гастроентерология и Хирургия на Университетска болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“, София за периода 2010 – 2015 г. са диагностицирани 24 случая на холангиоцелуларен карцином, 12 резектабилни и 12 нерезектабилни случая, от които 17 мъже (70,8%) и 7 жени (29,2%) на средна възраст 64,71 г. ± 8,46 (48-77). Средната възраст на пациентите с нерезектабилен ХоЦК е 64 г., а с резектабилен – 65 г. С Klatskin тумор са диагностицирани 14 пациенти (58,3%) и 10 (41,7%) – с интрахепатален холангиоцелуларен карцином. От резектабилните болни има 5 случая на Klatskin карцином - 41,6% и 7 случая (58,4%) на интрахепатален холангиоцелуларен карцином при 8 мъже (66,6%) и 4 жени (33,4%). От 5 радикални операции за Klatskin тумор са извършени 3 централни хепатектомии и 2 разширени леви хепатектомии. При 7 пациенти с интрахепатален холангиоцелуларен карцином са извършени 1 разширена лява хепатектомия, 4 леви хепатектомии и 2 леви лобектомии.

Фиг. 10. Сравнително представяне на диагностицираните случаи и средна възраст на пациенти с метастази от КРК, ХЦК и ХоЦК в двете болници



Фиг. 11. Разпределение по пол на диагностицираните случаи с трите заболявания в двете болници

2**. Диагностичен подход и индикации за операция**

1. Диагностичен алгоритъм

Чернодробни метастази от КРК

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris,France

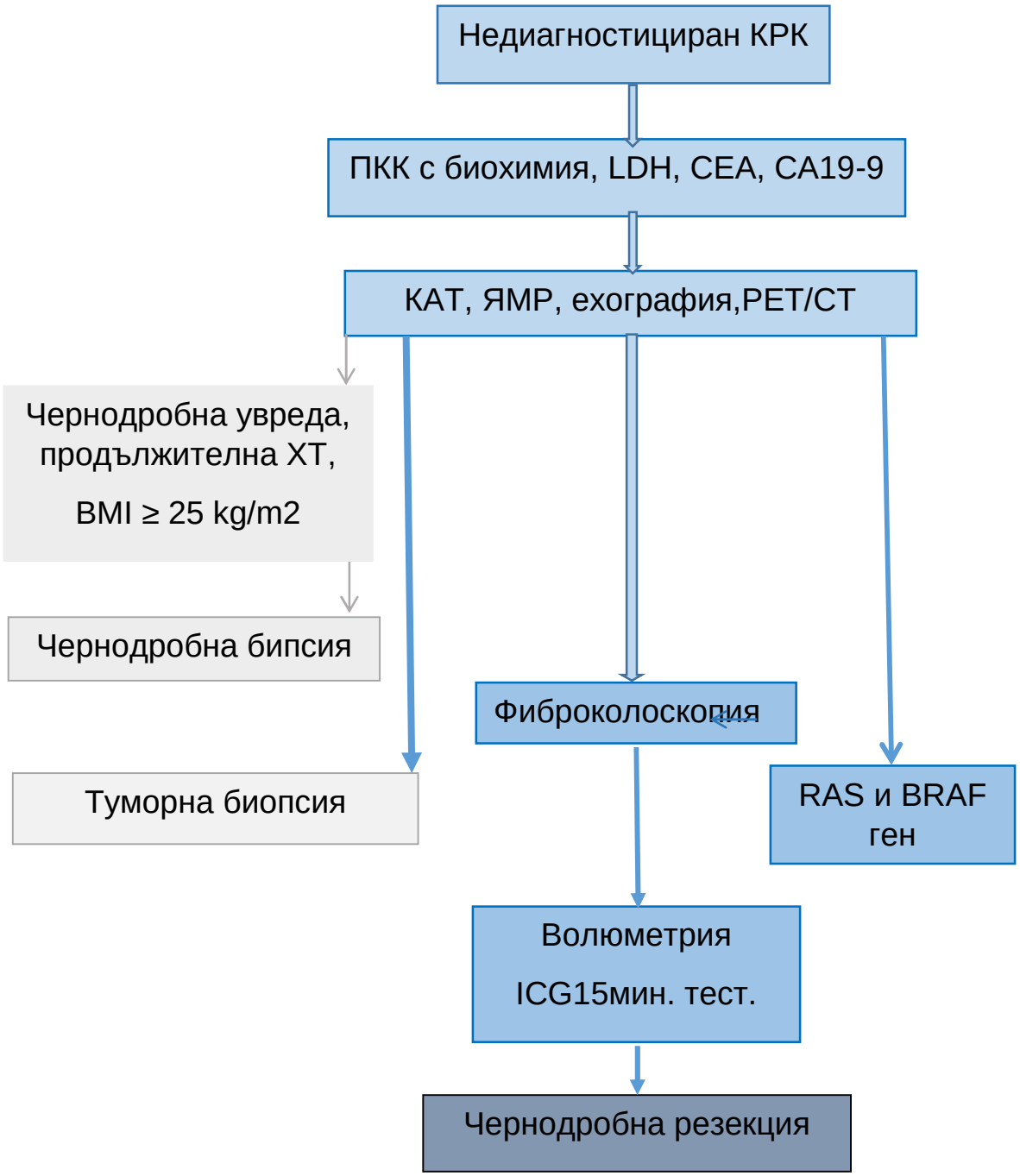
В диагностиката на метастази от колоректален карцином е използван следния диагностичен алгоритъм: анамнеза и физикално изследване на пациента, палпация за увеличени повърхностни ЛВ с ректално туширане. Пълното кръвно изследване с биохимичен профил и чернодробни ензими (вкл. LDH) са задължителни. Установяване на нивото на туморните маркери: CEA, CA19-9 се определя още при първоначалната диагностика. При новодиагностициран пациент със

съмнение за колоректален карцином се планира абдоминална ехография и контрастен торакално-абдоминално-тазов скенер с фиброколоскопия. При болни с вече доказан колоректален карцином се извършват същите изследвания, като фиброколоскопия се назначава при непълен резултат от предходно изследване или ако изследването е извършено преди повече от 3 год. При вече диагностициран колоректален карцином се търси резултат за стадия на първичния тумор (размер, метастази в лимфни възли или други органи, хистологична диференциация на тумора), радикалност на операцията (ако е извършена) и проведена евентуално химио - или лъчетерапия (курсове и продължителност). Задължително е и определяне на RAS и BRAF туморен ген за евентуална мутация. За да се определят (при липса на резултат) се взема материал от наличен първичен тумор или от чернодробна метастаза. При затрудненатa диагностика на малки чернодробни метастази (≤2 см) се прилагат контрастен КАТ, ЯМР или контрастна ехография с евентуална перкутанна биопсия на лезията. При диагностициране на чернодробни метастази като нерезектабилни (от друга болница) се извършва преоценка на резектабилността на лезиите на мултидисциплинарен принцип. Задължително се определя височина и тегло на пациента с изчисляване на BMI, както и субективна оценка на загуба на тегло на болния през последния месец.

При пациенти с отстранен първичен тумор и метастази в черния дроб (най-често) се планира ЯМР. Обикновено това са случаи на продължителна химиотерапия със затруднена оценка на чернодробния паренхим поради химична увреда. При съмнение за чернодробна дисфункция (стеатоза, цироза, CASH-IASH, съдови чернодробни

промени) и висок BMI ≥ 25 kg/m² се назначава контрастна ехография с евентуална перкутанна биопсия на чернодробния паренхим. Важен елемент при стадиране на карцинома е определянето на екстрахепатална / екстраабдоминална дисеминация на процеса с контрастен КАТ или PET/CT.

При планирана голяма чернодробна резекция освен изброените образни методи се извършва обемно измерване на черния дроб, оценка на чернодробната функция с ICG15 мин.тест (особено необходим при продължителна химиотерапия, съмнение за допълнителна чернодробна патология). Оценка на тежестта на придружаващи заболявания с анестезиологична консултация допълват информация за операбилността на пациента.



Фиг. 12. Диагностичен алгоритъм при пациенти с колоректален карцином (ХТ-химиотерапия. ICG 15 мин. тест- функционален индоцианинов чернодробен тест. BMI - body mass index, ПКК - пълна кръвна картина)

- Болница „Царица Йоанна-ИСУЛ“

В болницата е използван същият диагностичен алгоритъм при пациенти със съмнение или вече установен КРК. При всички тях е приложен подход за първоначално снемане на анамнестични данни и физикален преглед. Основните усилия са насочени към стадиране на карцинома и определяне на неговата резектабилност. Отново е приложен мултидисциплинарният подход при определяне на вида за лечение. Използваните образни диагностични методи са ехография (съчетана с контрастно изследване), контрастен КАТ (торако-абдоминално-тазов) и ЯМР. Използването на перкутанната чернодробна и туморна биопсия се прилага в случаи със съмнение за хронична паренхимна увреда на черния дроб (продължителна химиотерапия, метаболитен синдром) или случаи на затруднена диагностика на чернодробна метастаза. Не е използван метод за предоперативното определяне на чернодробната функция (ICG15 мин.тест). ФКС с доказване на първичния карцином или отхвърляне на рецидив след резекция е принцип, прилаган при всички пациенти. Хистологичното определяне на тумора е задължително при всички случаи. Предоперативното определяне на туморни маркери CEA, CA19-9 и RAS туморен ген (за мутация) е част от протокола за изследване на всеки пациент. Ограничено е мястото на PET/CT при определяне на екстраабдоминалната дисеминация на процеса по логистични и финансови съображения, като на негово място е използван контрастен КАТ.

Хепатоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris,France.

Обикновено пациентите са с хронично чернодробно заболяване,

което е проследявано на всеки 6 мес. във връзка с анамнеза за хепатит - 238 (93%). При първоначалния преглед на пациент със съмнение за ХЦК се извършва снемане на анамнеза и физикално изследване. Пълно кръвно изследване, биохимичен профил и чернодробни ензими са задължителни в етапа на предоперативна диагностика, което включва и ниво на туморния маркер AFP. Вирусната активност е определяна при всички пациенти с хепатитна анамнеза. При необходимост се провежда 7-дневно предоперативно антивирусно лечение.

Най-честите образни методи са ехография на коремни органи, вкл. с контраст, контрастен КАТ (гърди, корем, малък таз) и ЯМР с гадолиний. Съдовата реконструкция на скенер или магнитен резонанс е осъществена насочено при болни, планирани за чернодробна резекция. Волюметрия на черния дроб е извършвана при пациенти с планирана голяма чернодробна резекция. Като методи, изключващи дисеминацията на процеса, са използвани костна сцинтиграфия и КАТ на б.дроб (най-често), както и PET/CT. Перкутанна протектирана туморна биопсия е прилагана в редки случаи за диагностично уточняване на малки чернодробни лезии, както и ФКС - за изключване на съпътстващ дебелочревен карцином. Перкутанна чернодробна биопсия е била нужна за установяване на чернодробна увреда при съпътстващи заболявания (висок BMI, образна диагностика на стеатоза, диабет). Задължително предоперативно изследване е ФГДС, чрез която се диагностицира наличие на варици .

При диагностично уточняване на ХЦК са използвани резултатите от поне 2 неинвазивни метода, съчетани с предоперативна стойност на

AFP. Само при съмнение в диагностиката (малки, неконтрастирани лезии) се използват инвазивни предоперативни диагностични методи.

Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

С диагностицирано хронично чернодробно заболяване са 13 пациенти - 41%, проследявани на 6 месеца във връзка с анамнеза за хепатит. При първоначалния преглед е извършено снемане на анамнеза и физикално изследване. При всички е проведено пълно кръвно изследване, с биохимичен и чернодробен профил и определяне на AFP. Определяне на вирусната активност също е задължителна за всички пациенти с хепатитно заболяване, като е извършвано антивирусно лечение при индицираните случаи.

При диагностиката на ХЦК са използвани следните образни изследвания: ехография на черен дроб, вкл. с контраст, контрастен КАТ (гърди, корем, малък таз), като в диференциално диагностичен план е използван ЯМР и перкутанна туморна биопсия. Волюметрия на черния дроб е правена при пациенти, при които е обсъждана предоперативна портална емболизация и голяма чернодробна резекция. Като методи изключващи дисеминацията на процеса, са използвани КАТ на белия дроб (най-често), PET/CT. ФКС е метод за изключване на съпътстващ дебелочревен карцином. Перкутанна чернодробна биопсия е прилагана при установена ехографски чернодробна стеатоза. При всички пациенти е проведена предоперативна ФГДС с цел диагностика и лигиране на високостепенни езофагеални варици.

Диагностиката на ХЦК в Клиничния център се основава на резултата от 2 неинвазивни образни метода и евентуално завишено

ниво на AFP. Само при съмнение в дифиренциално диагностичен план се прилагат допълнителни инвазивни методи.

Холангиоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris,France

Диагностиката се основава на неинвазивните методи (ехография, КАТ, холангио- ЯМР) за стадиране на карцинома и определяне на резектабилност. Като метод за поставяне на хистологична диагноза се използва ендобиопсия , ехоендоскопска и перкутанна биопсия.

- ✓ Болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“

При диагностиката на холангиоцелуларен карцином е приложен същият принцип, като доминират неинвазивните диагностични методи, с основно място на ехографията (вкл. с контраст). При придружаваща патология (цироза, варици) се прилага ФГС, ехоендоскопия и биопсия.

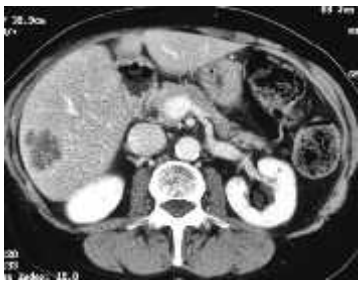
Фиг. 13. Диагностичен алгоритъм при пациент с холангиокарцином

2.2. Индикации за чернодробна резекция

Чернодробни метастази от КРК

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris,France

Индикацията за чернодробна резекция се определят от дефинициите за локализация на чернодробните метастази: периферна, маргинално резектабилна и нерезектабилна. Цялостният подход, избора и последователността на методите за лечение става след задължително прилагане на мултидисциплинарния принцип.



Периферна резектабилна

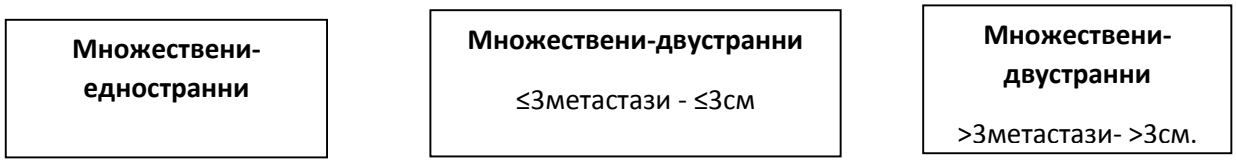
Маргинално резектабилна

Нерезектабилна

фиг. 14. Видове метастази според разположението им в черния дроб

Като периферно резектабилни се определят метастази, изискващи метастазектомия или резекция до 2 чернодробни сегмента. При тях е допустимо извършване на симултанна (с резекцията на първичния КРК) чернодробна резекция, както и незадължителна неоадювантна химиотерапия. При маргинално резектабилни метастази е необходима голяма (≥ 3 сегмента) чернодробна резекция, което задължава определяне на ефективна неоадювантна химиотерапия, както и установяване на функционалното състояние на остатъчния черен дроб. Като нерезектабилни се определят чернодробни метастази

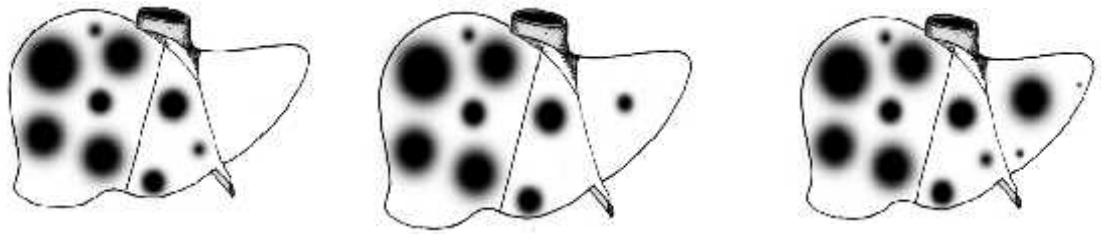
засягащи на > 80% от нормалния чернодробен паренхим или едновременно поражение на 3-те хепатални вени.



фиг. 15. Видове чернодробни метастази от КРК според топиката им

При тези пациенти въпреки ниският процент на downsizing (downstaging), съществува възможност за чернодробна резекция при ефективна неоадювантна химиотерапия. Оценката на резултата от неоадювантна химиотерапия (при 2-ри и 3-ти тип чернодробни метастази) се извършва на всеки 3 месеца от началото й, като се цели ефективност при минимална предоперативна токсичност.

В случаи на двустранни, множествени чернодробни метастази от КРК са възможни 3 варианта за чернодробна резекция след установена действаща неоадювантна химиотерапия:



Фиг.16. Прилагано лечение според големина и топика на множествени метастази

При множествените едностранни чернодробни метастази, поради необходимоста от голяма чернодробна резекция е нужна

предоперативна волюметрия и при недостатъчен чернодробен обем (според правилото на Vauthey) се прилага методът на портална емболизация. При достатъчна хипертрофия на остатъчния чернодробен обем след емболизацията, се планира чернодробна резекция. Във втория случай въпреки че метастазите са множествени и двустранни, техният размер и положение позволява да се извърши едновременно голяма чернодробна резекция с контралатерална радиофреквентна аблация (3 метастази до 3 см), което съхранява част от остатъчния чернодробен обем. В третия случай, поради по-големия размер на метастазите, се извършва двуетапна чернодробна резекция с едностранна резекция на по-малкия брой метастази и контралатерално лигиране на порталния клон (1-ви етап). На 2-ри етап се осъществява голяма чернодробна резекция от страна на порталното лигиране, след достатъчна хипертрофия на оставащия черен дроб определен чрез предоперативна волюметрия.

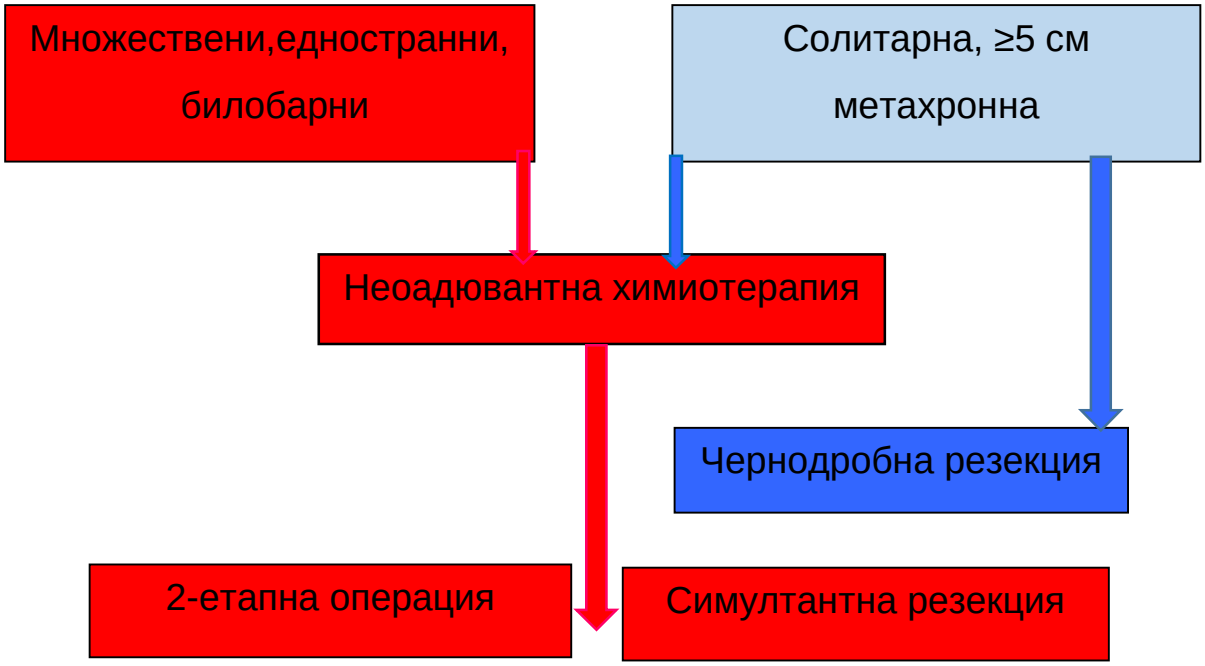
Подходът за чернодробна резекция в болница Paul Brousse включва два допълнителни принципа: при установени чернодробни метастази от КРК се започва винаги с кратки курсове неоадювантна химиотерапия (поне за 2 месеца). Обяснение за това е избор на ефективната химиотерапия, която да продължи и след чернодробната резекция с контрол на невидими микрометастази. Изключение правят усложнените случаи на КРК (перфорация, илеус, коло / ректорагия) изискващи поставяне на ендопротеза или операция за извеждане от спешното състояние. Вторият принцип е извършване на чернодробна резекция преди резекцията на дебелочревния карцином (обикновено при тумор на ректум), поради това, че преживяемостта на пациент с чернодробни метастази от КРК се определя от лечението на

метастазите в него, а не на първичния тумор. В отделни случаи след ефективна неоадювантна химиотерапия е възможно и прилагане на принципа на симултанна резекция (чернодробна и на първичния карцином), а като индикациите за извършване й са: пациенти ≤ 70 г., без чернодробна стеатоза, цироза и тежки придружаващи заболявания, при планирана малка чернодробна резекция (периферна метастаза).

Особена група съставляват пациенти със солитарна ≥ 5 см метахронна метастаза, при която се прилагат и двата подхода: на предхождаща (неоадювантна) химиотерапия или на директна чернодробна резекция.

Във Френската болница за този период са оперирани общо 119 пациенти с чернодробни метастази от КРК, от които 85 мъже (71%) и 34 жени (29%), на средна възраст 59 г. (36 - 81) ± 14. При дефинирана синхронност на метастазите (установена до 3 мес. от диагностика на първичния тумор) са определени 67 (56%) синхронни и 52 (44%) метахронни метастази при 119 чернодробни резекции. Тези болни са разделени в 3 групи според подхода за чернодробна резекция. Първата група от 97 резектабилни пациенти - 82% с множествени, едно- или двустранни метастази. При всички тях е проведена задължителна неоадювантна химиотерапия и са приложени два подхода. Първият е на 2-етапна операция (чернодробна резекция – химиотерапия - резекция на първичния карцином) при 78 болни - 80%. Тук са включени и 7 (7%) двуетапни чернодробни резекции (4 след портално лигиране и 3 след портална емболизация). В тази група са извършени 8 лапароскопски чернодробни резекции (7%). Вторият подход е на симултантна малка чернодробна и дебелочревна резекция

при 19 случая - 20%. При втората група пациенти със солитарна, метахронна, ≥ 5 см. метастаза имаме 22 чернодробни резекции (18%). При първият подход, след неоадювантна химиотерапия е извършена чернодробна резекция на 12 – 10%, а без предварителна химиотерапия на 10 души (8,4%).



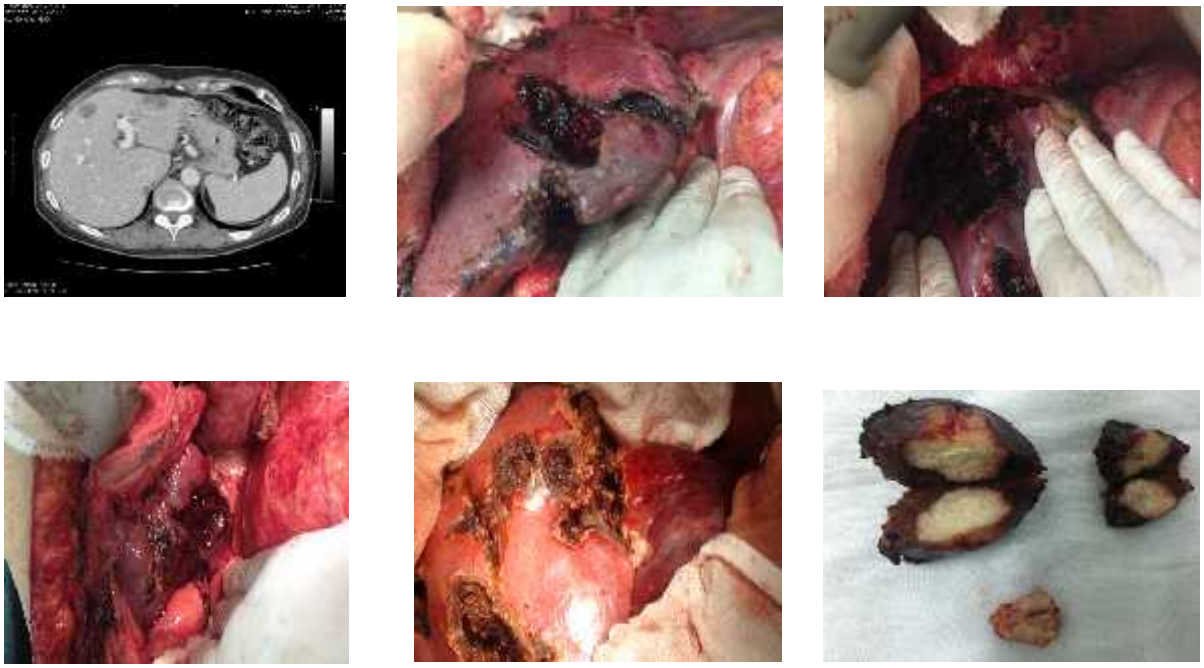
Фиг. 17. Схематично представяне на подходът в болница Paul Brousse при 3 групи пациенти с метастази от КРК според брой и големина и локализацията им

✓ Болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“

При стадирането на пациенти с чернодробни метастази от КРК са приложени същите дефиниции за периферна, маргинално резектабилна и нерезектабилни лезия. Според подхода при болните с двустранни чернодробни метастази се различават 3 вида чернодробни резекции: на чернодробна резекция с предоперативно увеличение на

остатъчния чернодробен обем чрез портална емболизация, комбинирана чернодробна резекция с РФА и двуетапна чернодробна резекция. При всички случаи с повече от 1 метастаза е спазен принципът за предоперативно селектиране чрез неоадювантната химиотерапия на агресивни, бързо развиващи се тумори. Синхронна резекция (без неоадювантна химиотерапия) е прилагана на пациенти без тежки придружаващи и чернодробни заболявания, при които едноетапно е извършена малка чернодробна резекция и отстраняване на първичния дебелочревен карцином. В болницата са извършени 67 чернодробни резекции, от които 41 мъже - 61% и 26 жени - 39% на средна възраст 62 г. (42-76) ± 7. Като синхронни са определени 43 метастази (64%), а 24 метастази (36%) – като метахронни. Пациентите, планирани за операция, са разделени в 3 групи според подхода към чернодробна резекция. Първата група от 29 резецирани – 43% с множествени, едно- или двустранни метастази. При всички е направена задължителна неоадювантна химиотерапия и са приложени 2 подхода. Първият е на двуетапна резекция със следната последователност: чернодробна резекция на метастази в остатъчен обем с портална лигатура – химиотерапия – голяма чернодробна резекция – при 6 пациента (9%). Вторият подход е на едноетапна чернодробна резекция на няколко чернодробни метастази – при 23 пациенти (34%), от които 14 с лапароскопски (21%) и 9 отворени резекции (13%). При втората група 38 пациенти (57%) със резектабилна солитарна, метахронна метастаза ≥ 5 см., единия подход включва извършена чернодробна резекция след неоадювантна химиотерапия в 25 случая – 38%. Другият подход при солитарна, метахронна метастаза ≥ 5см се състои в чернодробна резекция без

предварителна химиотерапия – 13 болни (19%), като от тях 5 симултанни резекции (7%).



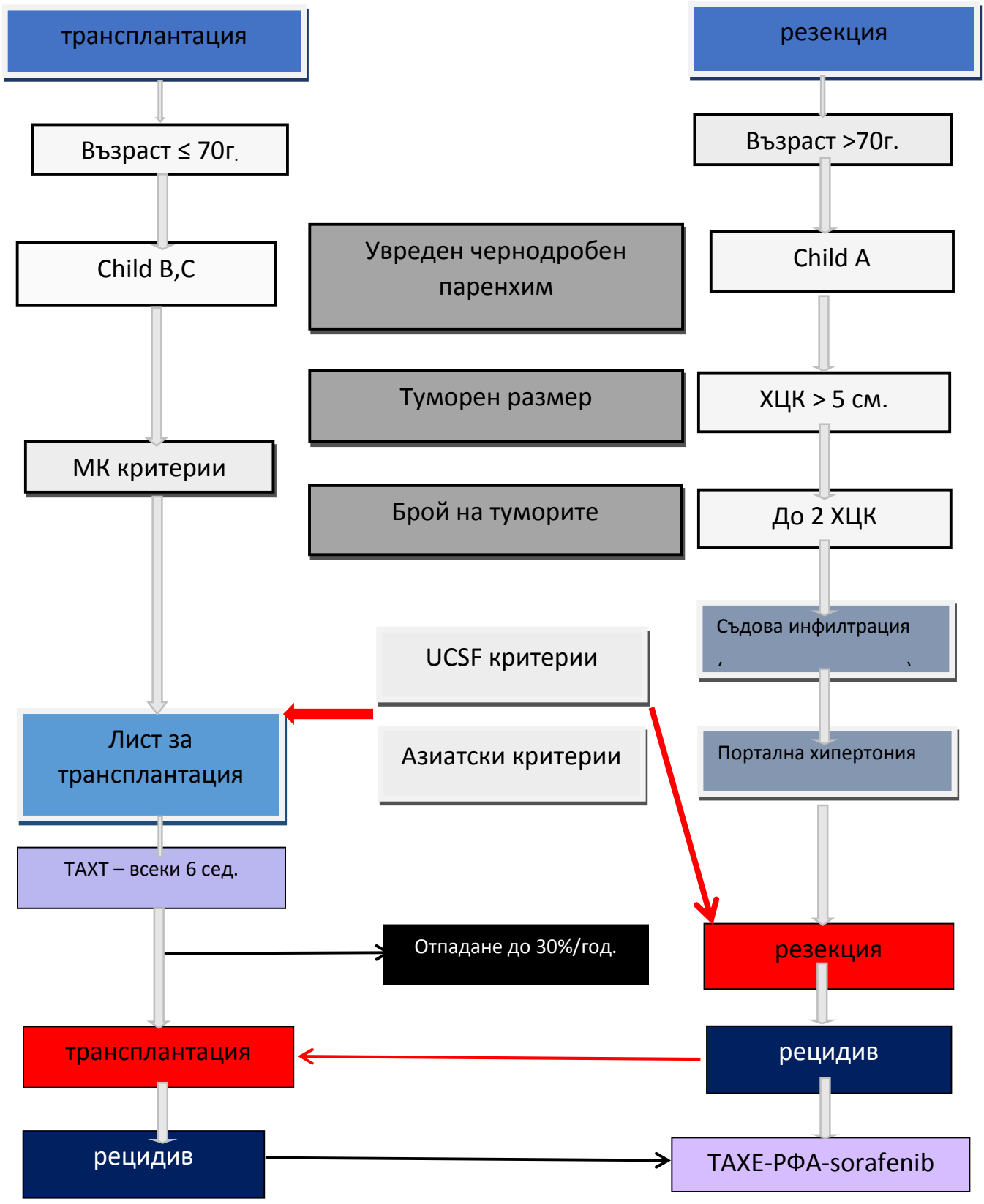
Фиг. 18. Повърхностно разположени двустранни чернодробни метастази от КРК позволяващи икономична резекция - метастазектомии в 3, 4B , 4A , 1-ви, 5, 6 сегмент

Фиг. 19. Сравнително представяне на резектабилността на пациентите с чернодробни метастази от КРК в двете болници

Хепатоцелуларен карцином.

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris,France

Диагностичният резултат е обсъждан индивидуално на мултимодален принцип при избор на подходящо лечение. Подходът към пациенти с ХЦК включва 2 утвърдени метода за оперативно лечение на хепатоцелуларния карцином – чернодробна трансплантация и чернодробна резекция. При спазване на Миланските критерии(МК): единичен ХЦК до 5 см или 3 лезии, всяка една до 3 см, в болница Paul Brousse се постига до 80% 5 г. обща преживяемост и 63% 5 г. свободна от заболяване преживяемост след първична чернодробна трансплантация. Рецидивът от ХЦК е до 25% към 5-та година. Индикациите за трансплантация са: а) ХЦК в МК, б) възраст ≤ 70 г. в) влошена чернодробна функция (Child B, C), г) разположени в дълбочина ХЦК, изискващи резекция на ≥ 50% от чернодробния паренхим и д) липса на есктрахепатална и екстраабдоминална дисеминация на процеса (най-често лимфни възли, белодробни и костни метастази).



Фиг. 20. Алгоритъм за оперативно лечение болница Paul Brousse, Paris

Чернодробната резекция при ХЦК се приема за показана в болницата обикновено за тумори, надхвърлящи Миланските критерии (над 5 см. размер на лезията). Известната контраиндикация за чернодробна резекция според Барселонските критерии – портална хипертония – не е задължителна при запазена чернодробна функция (билирубин в норма, ICG15мин ≤ 10). Липсата на туморна макросъдова инфилтрация, на екстрахепатална и екстраабдоминална дисеминация на процеса са задължително изискване за радикална операция. Индикация за ЧР на пациенти със съчетание на ХЦК и цироза в болница Paul Brousse са до 2 тумора, без ограничение в размера на ХЦК, запазена чернодробна функция (Child A основно, Child B по-рядко), основно периферни тумори, изискващи малка ЧР или големи резекции с отстраняване на по-малко от 50% на чернодробния обем. Задължително изследване е предоперативната стойност на ICG15мин., като при ≤ 10% и възраст > 70 г. с планирана голяма чернодробна резекция се обсъжда предварителна портална емболизация с цел намаляване на оперативния риск.

В случаите на възможна чернодробна резекция при тези пациенти се постига около 35 - 44% обща 5 г. преживяемост, като ранния рецидив (до 2-та год.) е 65 %, а до 5 г. е 80-100%.

Понятието „salvage” чернодробна трансплантация е широко дискутирано понятие в съвременната чернодробна хирургия. То определя пациенти с ХЦК, които са индицирани както за резекция, така и за чернодробна трансплантация, поради това, че туморната характеристика отговаря на Миланските критерии. При запазена чернодробна функция тези пациенти принципно попадат в листа за

чакане и се трансплантират при влошаване на чернодробните показатели. Рискът за тези пациенти да изпаднат от листата на чакане (поради прогрес на заболяването) е до 30% на година. За избягване на този риск болницата извършва първоначално резекция на ХЦК, като постига обща 5 г. преживяемост около 45%. Рискът от рецидив отново остава до 65% през първите 2 години след чернодробна резекция. Тъй като рецидивът често е интрахепатален (70%), ако той отговаря на Миланските критерии се предлага т.нар. вторична чернодробна трансплантация. Този метод на “salvage” чернодробна трансплантация е предложен като подход за избягване на чакане и отпадане на пациенти, спестяване на органи за трансплантация, а също и като тест на агресивността на тумора.

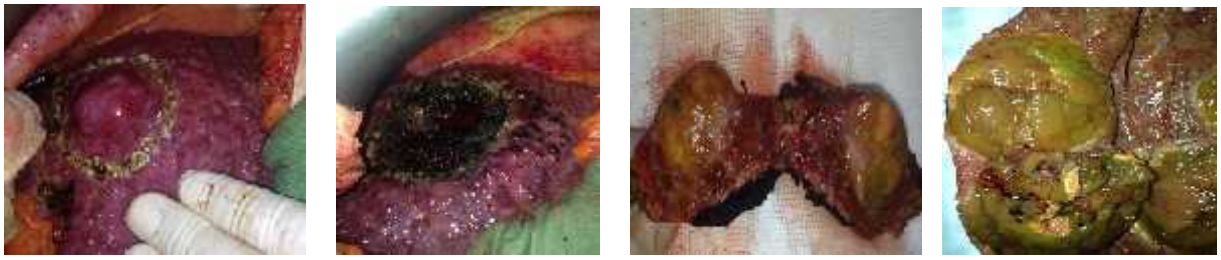
За периода 2004 - 2010 г. От 257 пациенти с диагноза ХЦК, лекувани в болница Paul Brousse, са разделени на 3 основни групи: а) пациенти за чернодробна трансплантация с ХЦК в Миланските критерии (53 - 25%); б)пациенти с ХЦК в Миланските критерии, при които е планирана чернодробна резекция (61 – 29%); в)пациенти с чернодробна резекция за ХЦК поради излизане от Миланските критерии (48 -19%).

След чернодробна резекция по повод ХЦК в МК рецидив е настъпил при 45 болни (74%), като само 11 от тях (18%) са трансплантирани (salvage чернодробна трансплантация) поради това, че рецидивът е интрахепатален и отговаря на МК.

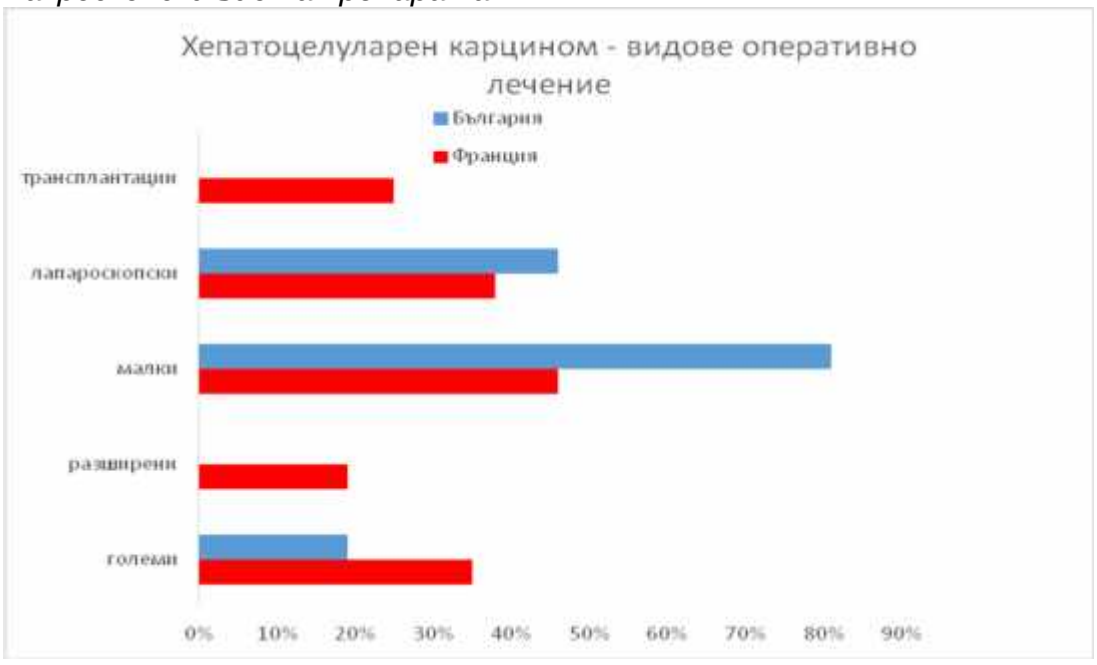
- ✓ Болница „Царица Йоанна-ИСУЛ“

При избора на метод за лечение на пациентите с ХЦК е прилаган също мултимодалният принцип за избор на лечение. В болницата като оперативен метод са използвани само чернодробни резекции без

трансплантация. Порталната хипертония не е контраиндикация за оперативна интервенция при нормални стойности на общия билирубин, протромбиново време и липса на асцит. Липсата на инфекция и нормалната бъбречна функция са задължително предоперативно условие при подготовката за чернодробна резекция. Задължителната предоперативна антивирусна терапия е провеждана при всички пациенти, като лекуваните остават за наблюдение към Гастроентерологичния център.



Фиг. 21. Чернодробна резекция на ХЦК между 2-3 сегмент с тежка степен на чернодробна цироза и марж на резекция над 2 см – преди, след резекция и макроскопски вид на препарата



Фиг. 22. Сравнителна таблица за приложеното оперативно лечение при пациенти с ХЦК в двете болници.

Холангиоцелуларен карцином

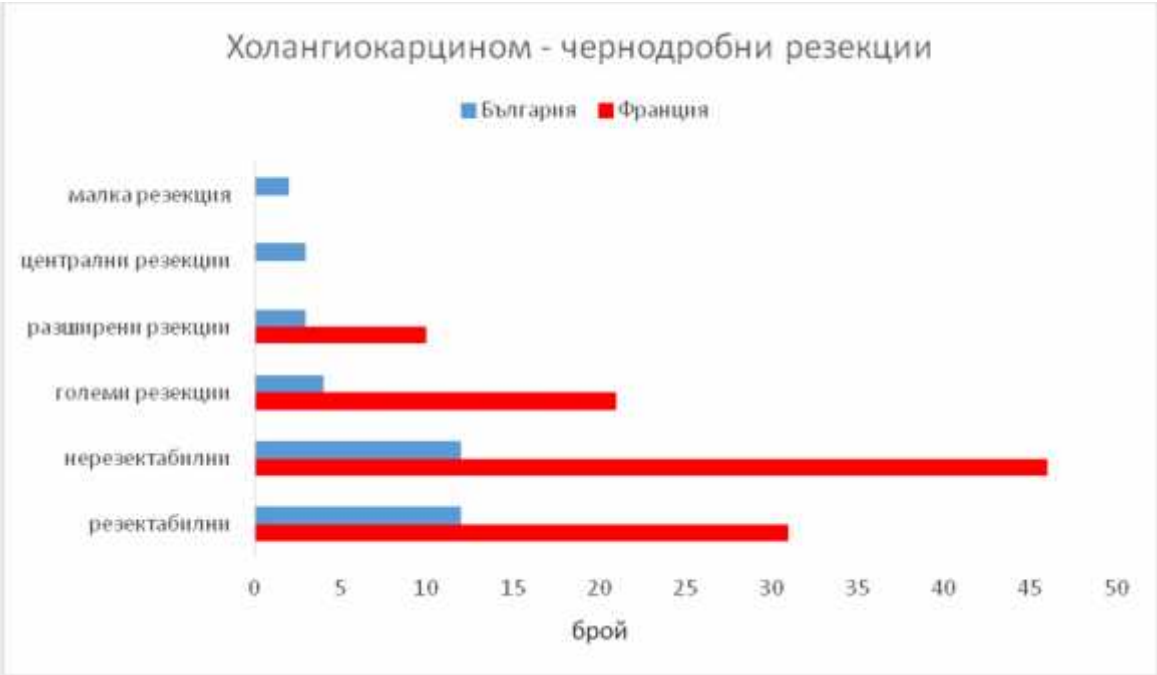
- ✓ Болница Paul Brousse, Paris,France

В Болницата е прилага оперативния принцип за максимално радикална операция (голяма или разширена чернодробна резекция). Използвани са всички съвременни предоперативни методи за намаляване на оперативния риск като портална емболизация, перкутанен билиарен дренаж. Едва след стадирането на тумора и неговата хистологична диагноза е разрешаван проблема с механичния иктер.

- ✓ Болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“

При предоперативната подготовка на пациентите са приложени същите методи за намаляване на риска: перкутанен билиарен дренаж, волюметрия при оценка на остатъчния чернодробен обем и перкутанна емболизация при необходимост за увеличаването му.

Наред с големи и разширени чернодробни резекции са извършени и 2 двусегменти чернодробни резекции при периферен холангиоцелуларен карцином, както и 3 централни хепатектомии при пациенти с напреднала възраст и повишен оперативен риск.



Фиг. 23. Съотношение между резектабилни и нерезектабилни пациенти с ХоЦК както и между големината на чернодробна резекция в двете болници

Фиг. 24. Лява хепатектомия при холангиоцелуларен карцином - Klatskin с дисекция на съдовите структуртите на нивото на хепатодуоденалния лигамент

3. Клинична картина

Чернодробни метастази от КРК

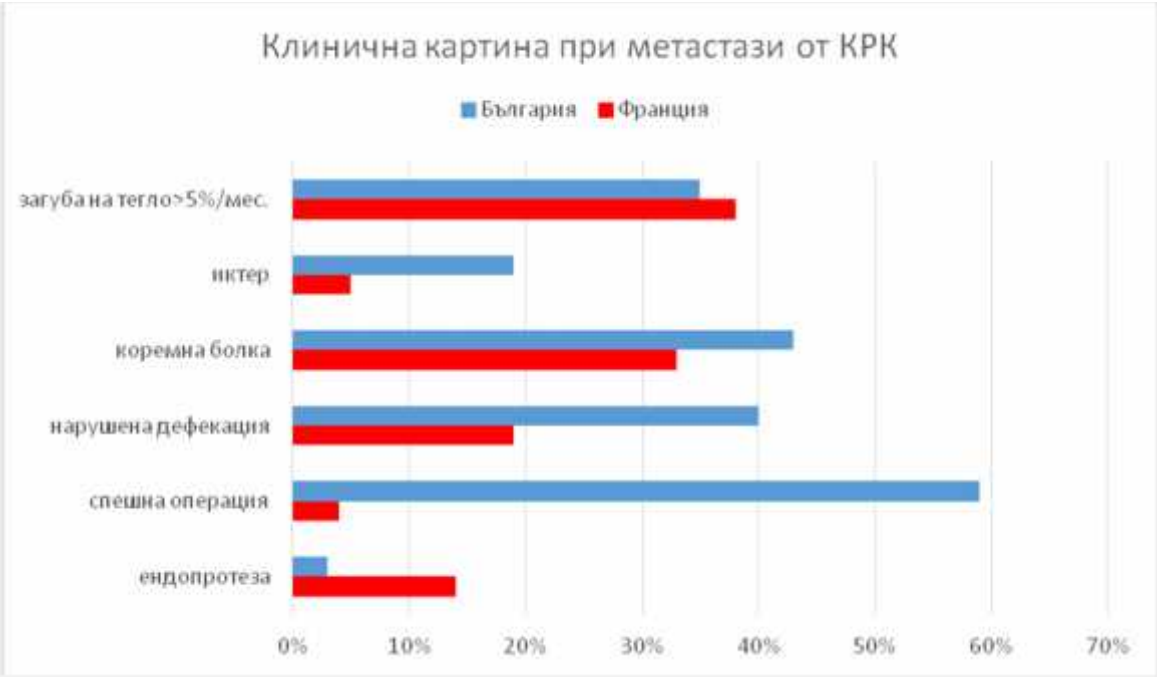
- ✓ Болница Paul Brousse, Paris,France

От всички 191 пациенти с диагноза чернодробни метастази от КРК, само 7 пациенти – 4 % са оперирани по спешност с картината на усложнен дебелочревен карцином. В 4 случая с клиника на механичен илеус, 2 – с белези на коло/ректорагия и 1 дебелочревна перфорация / перитонит. При останалите пациенти като най-чест симптом е посочен

коремен дискомфорт в 63 случая - 33%, затруднена дефекация - 37-19% и 9 случая на механичен иктер (5%). Пациенти, получаващи неоадювантна химиотерапия и провокираната от нея симптоматика (отпадналост, повръщане, диарични изхождания, обрив, загуба на тегло) не са отчетени като симптоматични за основното заболяване.

- Болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“

За периода на изследване в състояние на спешност са оперирани 141 пациента с картината на остър хирургичен корем по повод КРК (механичен илеус, коло/ректорагия, илеус перитонит). Поради обструкция е извършено поставяне на ендопротеза при 4 пациента. При останалите планово диагностицирани пациенти с чернодробни метастази от КРК като най-чест симптом е сочен коремния дискомфорт – 42 пациенти (43%), нарушение в дефекация в 39 случая (40%) и 19 случая (19%) на механичен иктер.



Фиг. 25. Клинични белези на пациенти с чернодробни метастази от КРК – сравнително представяне в двете болници

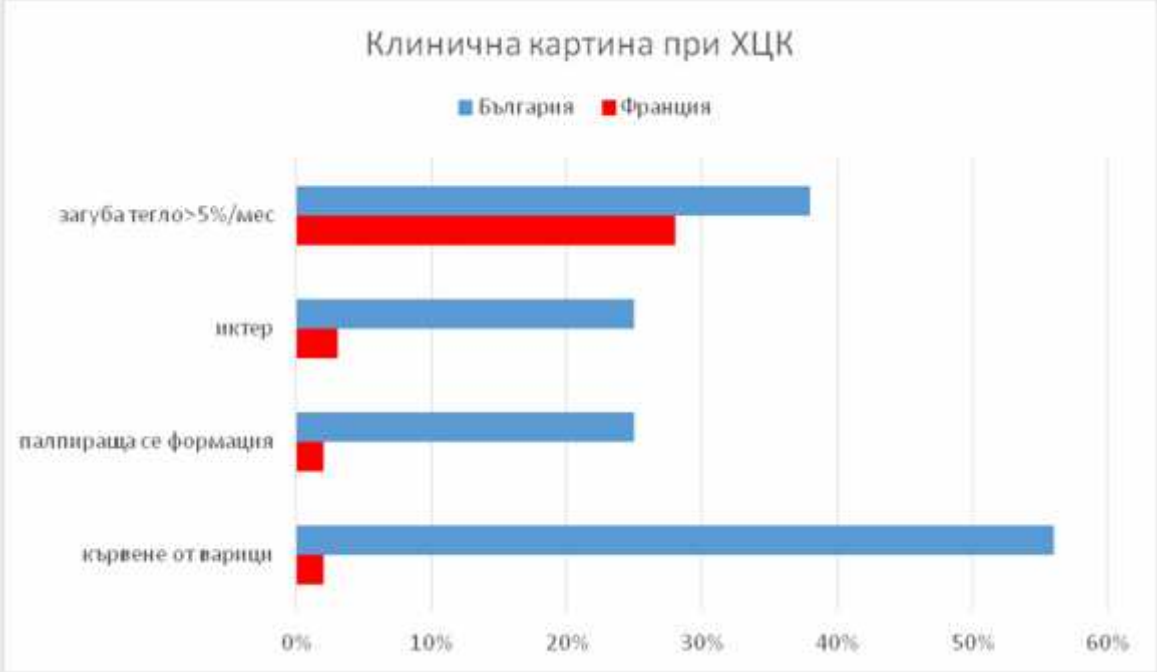
Хепатоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При диагноза ХЦК най-честите клинични симптоми са: коремен дискомфорт и тежест в епигастриума, установен в 38 случая (15%), механичен иктер – 8 (3%), загуба на тегло ≥ 5% / месец в 73 (28%), диария при 9 (4%). Палпираща се в епигастриума формация е диагностицирана при 6 болни (2%). В 26 случая (10%) е установен диабет. При 5 души (2%) е имало кървене от езофагеални варици, а при 1 пациент – съчетание на коремна болка от хемоперитонеум поради руптура на тумора. Асимптоматично, без клинични и параклинични белези е заболяването при 169 пациенти – 66%.

- ➢ Болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“

При диагноза ХЦК най-честите клинични симптоми са: коремна болка и тежест при 9 пациенти (28%), механичен иктер в 8 случая (25%), загуба на тегло ≥ 5% / месец при 12 болни (38%), а диария при 4 (13%). Палпираща се в епигастриума формация е установена при 8 - 25%. При 13 случая (41%) е установен диабет при диагностиката. В анамнезата на 18 души (56%) е имало кървене от езофагеални варици. При 9 пациенти (28%) е имало незначително количество на асцит, който е бил медикаментозно контролиран. При диагностицирането на ХЦК асимптоматични са били 21 пациенти (66%).



Фиг. 26. Сравнително представяне на клиничната картина на пациенти с диагностициран ХЦК в двете болници

Холангиоцелуларен карцином

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

От 77 пациенти за диагностично уточняване при съмнение за холангиоцелуларен карцином, 44 (57%) са с картина на механичен иктер. Ангиохолит е установен при 6 души (7,7%), като на 5 от които е установено запушване на ендопротеза.

От 44 болни с Klatskin тумор, тези с механичен иктер са 31 (70,4%) от заболелите, като с коремна болка са 9 (20,4%). От пациентите с механичен иктер в 18 случая (58%) е съобщено за сърбеж на кожата. Средното ниво на общ билирубин при диагнозата е 194 µmol/l (5-572). От всички 44 пациенти,17 (38,6%) съобщават за загуба на ≥ 5% от телесното тегло за 1 месец.

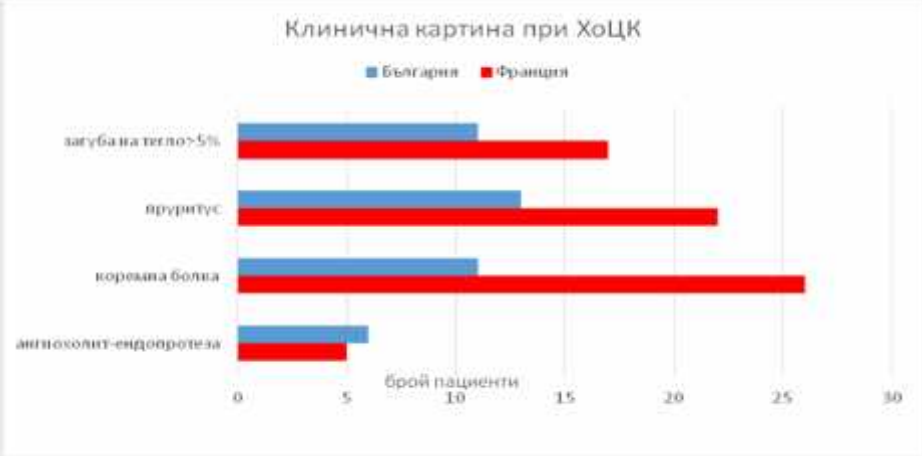
От 33 пациенти с интрахепатален холангиоцелуларен карцином

преддиагностично с коремни болки са 17 пациенти (52,4%), а 13 (38%) са с иктер. Иктерът е придружен от кожен сърбеж в 4 случая (12,1%). Средното ниво на общия билирубин е 113 µmol/l (2-380). Асимптоматични са 6 болни (18%), при които туморът е установен случайно.

- Болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“

При диагностичното уточняване на тумора 18 пациенти - 75% са с механичен иктер, като белези на ангиохолит имат 6 (25%) всички с обструкция на предварително поставена ендопротеза. Всички 14 случая на Klatskin тумор са с иктер (100%), както и 4-ма (40%) от пациентите с интрахепатален холангиоцелуларен карцином. Болните с коремна болка и диагноза холангиоцелуларен карцином са 11 (45,8%), като всички са с механичен иктер. При 18 пациенти с иктер 13 са и със сърбеж на кожата, като 11 имат и болка (67%). От 24 пациенти 11 (45,8%) имат загуба на ≥ 5% от телесното тегло за 1 месец.

Средното ниво на общ билирубин при диагнозата е 249 ± 164 µmol/l SD (12-658), като средната предоперативна стойност при резектабилните е 305 ± 150 µmol/l SD (12-658), а при нерезектабилните 194 ± 165 µmol/l SD (12-400).



Фиг. 27. Съпоставяне на клиничната картина на пациенти с ХоЦК в двете болници

4. Придружаващи заболявания

Чернодробни метастази от КРК

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Като придружаваща патология най-често е установен диабет при 21 пациенти (11%), кардиоваскулаторни заболявания при 36 болни (19%), артериална хипертония в 52 случая (27%). При 9 болни (5%) има регистрирани дихателни заболявания, хепатит В – при 12 пациенти (6%), а хепатит С при 8 (4%). При 1 пациент (0,5%) има чернодробен дисморфизъм с белези на чернодробна цироза. С хронична бъбречна недостатъчност са 3 болни (1,5%). При 73 пациенти (38%) е установена различна степен на малнутриция. В 51 случая (27%) е определен BMI ≥ 25 kg/m².

➢ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При пациенти с диагностициран КРК и чернодробни метастази се установява най-често следните съпътстващи заболявания: диабет при 27 - 28%, кардиоваскулаторни нарушения при 37 - 38%, артериална хипертония при 53 - 54%. При 16 болни - 16% има дихателно заболяване, хепатит В е диагностициран при 5 пациенти - 5%. Няма болни с чернодробна цироза. При 34 пациенти - 35% е определена различна степен на малнутриция. Средният BMI е 24,10 ± 3,82 kg/m² (18-40) като в 37 случая - 38% е изчислен BMI ≥ 25 kg/m².

Хепатоцелуларен карцином

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Цироза на черния дроб е установена при 239 пациента - 93%. От пациентите с диагноза ХЦК, причинител е хепатит С в 127 случая -

49%, алкохолна генеза на цироза има при 59 - 23%, а хепатит В при 32 - 12%. Придружаващ диабет е открит при 26 болни - 10%, различна степен на малнутриция при 73 - 28%, а BMI ≥ 25 kg/m² - при 132 (51%). Анамнеза за сърдечно съдови заболявания имат 75 - 29%, а артериална хипертония 95 - 37%. Двама пациенти са били с хронична бъбречна недостатъчност (<1%), а 11 (4%) са с хронично белодробно заболяване.

- Болница „Царица Йоанна- ИСУЛ“

При 32 пациенти с диагностициран ХЦК е установена хепатит С вирусна инфекция в 19 случая - 59%, придружаваща злоупотреба с алкохол при 7 - 22%, а хепатит В в 11 случая - 35%. Цирозата е с алкохолна генеза в 2 случая – 6%. Диабет имат 13 пациенти - 41%, различна степен на малнутриция - при 9 пациента - 28%. Средният BMI е 25,22 ± 4,72 kg/m² (11-38), а BMI ≥ 25 kg/m² при 18 - 56%. Анамнеза за сърдечно съдови заболявания имат 11 пациенти - 34%, артериална хипертония 18 - 56%, аритмия - 8 (25%). Двама болни са с хронична бъбречна недостатъчност (6%), а 4 (13%) - с хронично белодробно заболяване.

Холангоцелуларен карцином.

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France.

От 44 пациенти с Klatskin карцином с диабет са 3 - 6,8%, 7 - 15,9% са с BMI ≥ 25 kg/m² и 1 - с хепатит В вирусна инфекция (2,2%). Няма болни с цироза. С кардиоваскуларно заболяване са 6 души - 13,6% , с хронична бъбречна недостатъчност – 1 (2,2%) и 10 (23%) - с артериална хипертония.

От 33 пациенти с диагноза интрахепатален холангиокарцином с

диабет са 4 (12%), като 6 (18%) са с BMI ≥ 25 kg/m². С хепатит В инфекция са 3 човека (9%), 2 с хепатит С (6%) и 2 с F2 фиброза (6%), като няма болен с анамнеза за първичен склерозиращ холангит.

С артериална хипертония са 8 души (24%), а с кардиоваскулаторно заболяване – 3 (9%).

- Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

От 24 случая с холангиоцелуларен карцином има 5 пациенти с диабет (21%), като 4 от тях са резектабилни (33%). От всички 24 болни с холангиоцелуларен карцином средният BMI е 23,71 ± 3,99 kg/m² (18-31), като 11 (46%) са с BMI ≥ 25 kg/m², а от пациентите за чернодробна резекция са 6 случая (50%). От планираните за операция при 2 се установява хепатит В и при 1 - хепатит С (25%). Няма данни за предоперативна репликация на вируса. Няма анамнестични данни за първичен склерозиращ холангит сред болните с холангиоцелуларен карцином. 11 души са лекувани за артериална хипертония(46%). От пациентите за чернодробна резекция 3 (13%) са на терапия за сърдечна аритмия и 2 (8%) за исхемична болест на сърцето.

Болница	Paul Brousse			Царица Йоанна – ИСУЛ		
Диагноза	ЧМ	ХЦК	ХоЦК	ЧМ	ХЦК	ХоЦК
Диабет	21(11%)	26(10%)	7(19%)	27(28%)	13(41%)	5(21%)
Общо сърдечни	36(19%)	75(29%)	9(21%)	37(38%)	11(34%)	5(42%)
АХ	52(27%)	95(37%)	18(52%)	53(54%)	18(56%)	11(46%)
Дихателни заболявания	9(5%)	11(4%)	-	16(16%)	4(13%)	-
Хепатит С	8(4%)	127(49%)	2(6%)	-	19(59%)	1(4%)
Хепатит В	12(6%)	32(12%)	4(11%)	5(5%)	11(35%)	2(8%)
Алкохолен хепатит	-	59(23%)	-	-	7(22%)	-
Цироза	1(0,5%)	239(93%)	2(3%)	-	32(100%)	-
ХБН	3(1,5%)	2(1%)	1(2%)	-	2(6%)	-
Малнутриция	73(38%)	73(28%)	-	34(35%)	9(28%)	-
BMI>26кг/м²	51(27%)	132(51%)	13(34%)	37(38%)	18(56%)	11(46%)

Таблица 1. Сравнително разглеждане на придружаващите заболявания при КРК, ХЦК и ХоЦК в двете болници.

5. Диагностични методи

А. Образни неинвазивни методи

Чернодробни метастази от КРК

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

В диагностиката на КРК е използвана абдоминална ехография при 178 пациенти (93%), контрастен КАТ – при 167 (87%) и ЯМР - гадолиний - в 111 (58%) случая. Контрастна ехография е проведена при 83 (43%), а PET/CT - при 46 (24%). Оценка на резултата от химиотерапия е извършван от мултидисциплинарен екип на всеки 2 мес. чрез прилагане на RECIST - критерии върху контрастен КАТ (100% от болните). Интраоперативна ехография е изпълнена при 103 пациенти (94%) с чернодробни резекции. Комбинирането й с контрастно вещество – при 9 (8%) с цел диагностично презициране на метастазите.

От 78 пациенти с планирана двуетапна операция, на образно изследване (КАТ, ЯМР - гадолиний) се установяват: 2 - 3 метастази в 59 случая (76%), > 3 метастази – 19 (24%), като едностранните метастази са 42 (54%), а двустранните - 36 (46%). Средния брой на метастазите е 3,9 (2 - 19), като средната им големина е 42 мм ± 14мм. (21 - 270). При 19 болни със симултанна резекция се откриват 2 - 3 метастази в 16 случая (84%) и > 3 метастази в 3 (16%), като едностранните метастази са 12 (63%), а двустранните – 7 (37%). Средната големина на метастазите е 41 мм ± 30 мм, като средният им брой е 2,6 (1 – 7). Планираните чернодробни резекции за солитарни метастази са 22 със среден р-р 57 мм. ± 9.

След ефективна неоадювантна химиотерапия (119 болни) върху

КАТ е установено „изчезване“ на чернодробните метастази в 23 случая (19%).

Интраоперативната ехография ги диагностицира интраоперативно при 5 души (20%), а в 33 случая (28%) тя променя обема на планираната чернодробна резекция.

- Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Основен диагностичен метод при пациентите с КРК е абдоминалната ехография (100%), като за стадиране на чернодробните метастази е приложена контрастна ехография при 37 болни (38%). Контрастен КАТ е използван като метод за стадиране на карцинома при всички 72 пациенти за чернодробна резекция. Извършвана е и оценка на ефекта от химиотерапията (на всеки 3 месеца) при 79 от оперираните (80%) с диагностициран КРК и чернодробни метастази. ЯМР в диференциалнодиагностичен план е прилаган в 17 случая (17%), а PET/CT - при 11 пациенти (11%). Интраоперативна ехография е използвана при 36 пациенти (54%), като не е прилагано контрастиране. От 67 пациенти, планирани за чернодробна резекция при 38 (57%) е установена солитарна метастаза със среден размер 65 мм. ± 21 мм (34 -150). Пациентите с 2 до 3 метастази са 17 (25%) с размер на метастазите 34мм ± 7 (30 - 65), а тези с > 3 метастази са 12 (18%) със среден размер на метастазата 32мм ± 26 (19 - 250). Двустранни метастази са установени при 24 болни (36%), а в 43 случая – едностранни (64%). Не е установено изчезване на метастази след ефективна химиотерапия, като интраоперативната ехография установява допълнителни метастази при 12 души (18%) и променя обема на чернодробната резекция.

При пациентите с нерезектабилни метастази от КРК като причина

е посочена двустранни множествени метастази в 7 случая (37%), а при 11 (58%) са установени едностранни лезии с екстрахепатална дисеминация на процеса.

Хепатоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

За диагностично изясняване и стадиране на ХЦК са приложен следните средства: ехография на коремни органи - 208 пациенти (81%), ехография с контраст - 109 (42%). Контрастен скенер е използван при всички болни, като съдова рекострукция е извършена в 162 случая (63%). ЯМР е средство за диагностично уточняване при 224 души (87%). Сцинтиграфия на кости има при 211 пациенти (82%), а PET/CT - в 75 случая (29%). Интраоперативната ехография е използвана при 109 пациенти (42%) по време на чернодробни резекции, като е прилагано контрастиране в 2 случая. У 24 (22%) от планираните за чернодробна резекция има суспектни лимфни възли на образното изследване. При 53 пациенти, планирани за чернодробна трансплантация, предоперативно в 5 случая (9%) са установени суспектни за метастази лимфни възли.

Абдоминалната ехография (вкл. с контраст), заедно с контрастен КАТ и ЯМР диагностицират и стадират над 90% от случаите на ХЦК. КАТ на белия дроб и корем и в допълнение сцинтиграфия на кости са основните методи за изключване на далечни метастази. Средният предоперативен размер на ХЦК преди чернодробна резекция е 63мм ± 26мм SD (29 - 268мм.), а преди чернодробна трансплантация - 26 мм ± 7мм SD.

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

За диагностиката на ХЦК са приложени ехография на коремни органи - при всички (100%), ехография с контраст - при 18 (69%). Контрастен скенер е използван при всички пациенти, като съдова рекострукция е извършена в 6 случая (23%). ЯМР е прилаган за диагностично уточняване на малки и сателитни лезии при 7 болни (27%). Сцинтиграфия на кости е назначена при 2 (8%), а PET/CT – в 1 случай (4%). Интраоперативната ехография е приложена при 11 пациента (42%) по време на чернодробни резекции, като не е използван контраст. При 9 (26%) от планираните резекции имат суспектни лимфни възли на контрастен КАТ. Абдоминалната ехография(вкл. с контраст) и контрастен КАТ диагностицират до 90% от чернодробните лезии. В диференциално - диагностичен план ЯМР и перкутанната туморна биопсия са полезни в 7 случая (23%). Основно като метод за стадиране на ХЦК служи контрастния КАТ. Средният предоперативен размер на ХЦК е 70мм. ± 13 (34 – 150). Сцинтиграфията на костите и PET/CT са индицирани при симптоматика и съмнение за дисеминация на процеса.

Холангиоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

За диагностика на суспектен холангиоцелуларен карцином е използван спирален КАТ с контраст и абдоминална ехография при 77 пациенти (100%). При 38 (49,3%) е приложена контрастна ехография. Холангио - ЯМР е осъществен при 42 (54,5%), а ангио - ЯМР при 23 болни (29,8%). PET/CT е диагностично средство в 8 случая (18,1%). От 44 пациенти с Klatskin карцином с белези на лобарна атрофия са 27 (61,3%), с портална и артериална инфилтрация - 19 случая (43,1%) , 6

- с белези на карциноза и увеличени аортокавни ЛВ (13,6%), 8 - с белодробни метастази (18,1%) и 11 - с чернодробни метастази (25%). Средният размер на Klatskin тумора е 26,2мм ± 8 при образната диагностика на заболяването. 11 от болните с Klatskin карцином (64,7%) са стадирани като 2 тип по Bismuth - Corlette, а 6 пациента като 3 тип (35%), от които 4 - 3А и 2 - 3В.

От 33 болни с диагноза интрахепатален холангиоцелуларен карцином, с ретракция на Глисоновата капсула са 19 (58%), с инфилтрация на съдове (портална вена, хепатална вена и вена кава инфериор) – 13 (39%). Интрахепатални метастази са установени при 8 (24%), карциноза с перихепатален асцит – при 4 (12%). При 3 пациенти (9%) интрахепаталният тумор е определен като перихилусен с билиарна инфилтрация, а при останалите 31 (94%) – като периферен. Увеличени интраабдоминални ЛВ със съмнение за метастатични са регистрирани при 13 души (39%). Предоперативният среден размер на интрахепаталния холангиоцелуларен карцином е 64 мм. ± 11 мм. Като предоперативни диагностични средства контрастният КАТ, холангио - ЯМР и абдоминалната ехография (вкл. с контраст) са достатъчни при 15 пациенти (88,2%) от общо 17 радикално оперирани с Klatskin тумор. Същите изследвания са достатъчни за 11 от пациентите (78,5%) с радикална операция за интрахепаталния холангиоцелуларен карцином.

- Болница „Царица Йоанна- ИСУЛ“

Абдоминалната ехография е направена в 100% от случаите на холангиоцелуларен карцином, а комбинирана с контраст - при 7 (29%). При установена на ехография резектабилност, стадирането на тумора е осъществено със спирален КАТ в 12 случая (100%), като при 5 (42%)

е използвана и контрастна ехография. Холангио - ЯМР е осъществен при 5 болни (42%), докато ангио- ЯМР не е използван като диагностичен метод. За двама души е назначен PET/CT осъществен в друга болница. От 5 пациенти с Klatskin карцином с белези на лобарна атрофия са 2, при 1 случай има портална инфилтрация на ≤ 30% от диаметъра на вената. Не са оперирани случаи с артериална инфилтрация от тумора.

При 12 болни с планирана чернодробна резекция, в 5 случая (42%) има сигнификантни ЛВ на нивото на хепатодуоденалния лигамент и в 2 (17%) – на нивото на a. gastroduodenalis. Не са установени предоперативно сигнификантни аортокавни ЛВ на нивото на tr. coeliacus и a. mesenterica superior. В 2 от случаите (14%) са установени чернодробни метастази, а в 6 (43%) – белодробни метастази. Klatskin туморът е с образно измерване 29,2мм ± 7 при диагнозата. При 4 пациенти тумора е стадиран като 3 тип по Bismuth - Corlette, а 2 - като 2 тип. От пациентите с 3 - ти тип, 2- ма са в 3 А стадий и 1 в 3 В стадий.

От 10 пациента с интрахепатален холангиоцелуларен карцином в 3 случая е установена съдова инфилтрация, а в 1 – карциноза. При 7 резектабилните болни със същата диагноза на контрастен КАТ е установена периферна локализация на тумора при 6, ретракция на чернодробна капсула при 4 (57%), а 1 пациент е с централен (перихилусен) интрахепатален холангиоцелуларен карцином. За диагностиката на последния е използван и холангио- ЯМР. При резектабилните пациенти не се установява инфилтрация на съдове (портална вена, хепатална вена и вена кава инфериор), както и съмнения за интрахепатални метастази и сателитни лезии. Средният

размер на интрахепаталния холангиоцелуларен карцином е измерен предоперативно 74 мм. ± 9 мм. Абдоминална ехография и комбинацията с контраст селектира 100% от резектабилните случаи на холангиоцелуларен карцином. Контрастният КАТ е използван във всички случаи (100%) на стадиране на тумора. Прилагането на холангио- ЯМР е използвано само за по-прецизно вертикално стадиране на карцинома. При 5 пациенти (4-ма с Klatskin тумор и 1 с централен холангиоцелуларен карцином) е установено сепариране на ляв и десен билиарен канал.

Фиг. 28. Типичен образ на КАТ и макроскопски вид на периферен холангиоцелуларен карцином с ретракция на чернодробната капсула.

Б.Инвазивни диагностични методи

Чернодробни метастази от КРК

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При диагностика на първичния тумор или с цел оглед за рецидив след предходна дебелочревна резекция е извършена ФКС при 124 пациенти (65%). При нея е взета биопсия на 113 болни (59%). Перкутанна чернодробна биопсия е осъществена в 109 случая (63%) след продължителна химиотерапия или поради съмнение за чернодробна увреда. Перкутанна туморна биопсия е извършена в 32 случая (17%) с диференциално-диагностична цел. ФГДС е приложена

при 4 болни (3%) с оглед изключване на езофагеални варици и язва. При 23 (55%) от пациенти с карцином на ректума е извършено ендопротезиране. След предварителна резекция на първичния карцином хистологичното изследване показва Т1 стадий – в 11 случая (6%), Т2 - 17 пациента (9%), Т3 - 117 (61%) и Т4 – 46 пациента (24%). Положителни лимфни възли на първичния карцином са установени при 138 пациенти (72%).

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При 8 пациенти е извършена контролна ФГДС, като при 3 се налага лигиране на езофагеални варици. От 98 пациенти с чернодробни метастази от колоректален карцином, ФКС е използвана при 69 (70%), като биопсия на тумора или съмнителна зона за рецидив е извършена при 42 (43%). Перкутанна чернодробна биопсия на лезията е направена при 23 (23%), а биопсия на чернодробния паренхим при 41 болни (42%). Има 4 случая на ендопротезиране на ректален карцином. От хистологичния резултат на първичния карцином като Т1 са стадирани 9 случая (9%), Т2 – 11 пациенти (11%), Т3 и Т4 – 78 (80%). Положителни лимфни възли на първичния карцином са установени при 39 болни (40%).

Фиг. 29. Използвани диагностични методи за ХЦК в двете болници

Хепатоцелуларен карцином.

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Перкутанна протектирана туморна биопсия е използвана при 98 пациенти (38%), а биопсия на чернодробния паренхим – в 74 случая (29%). Трансюгуларната чернодробна биопсия е част от диагностиката при 63 болни (25%). Предоперативно изследване с ФГДС е извършена при 239 пациенти (93%). Склерозиране на вариците е извършена при 23 (9%) преди чернодробна резекция и на 17 (7%), които са трансплантирани. ФКС е осъществена при 38 пациенти (15%) с цел диагностично уточняване.

Абдоминалната ехография (вкл. с контраст), заедно с контрастен КАТ и ЯМР диагностицират и стадират над 90% от случаите на ХЦК. КАТ на белия дроб и корем, допълнен със сцинтиграфия на кости са основните методи за изключване на далечни метастази. Средният предоперативен размер на ХЦК преди чернодробна резекция е 63 мм

± 26 мм SD (29 - 268 мм.), а преди чернодробна трансплантация – 26 мм ± 7 мм SD.

Резултатът от предоперативната туморна биопсия при 98 пациента е: тумор със средна-ниска степен на диференцираност при 39 болни (40%), микросателитоза и микроинфилтрация в 27 случая (28%).

Биопсията на чернодробния паренхим в 74 случая установява 39 души с F3 - F4 чернодробна цироза (53%), а останалите 35 - с лека и средна степен на фиброза F1 - F2 (47%). Стеатоза ≥ 30% има при 12 пациенти (16%).

Трансюгуларната чернодробна биопсия осъществена в 63 случая, като показва при 38 пациенти F3 - F4 чернодробна цироза (61%), а останалите 25 са с лека, средна степен на фиброза F1 - F2 (39%). Стеатоза ≥ 30% е установена при 7 болни (11%).

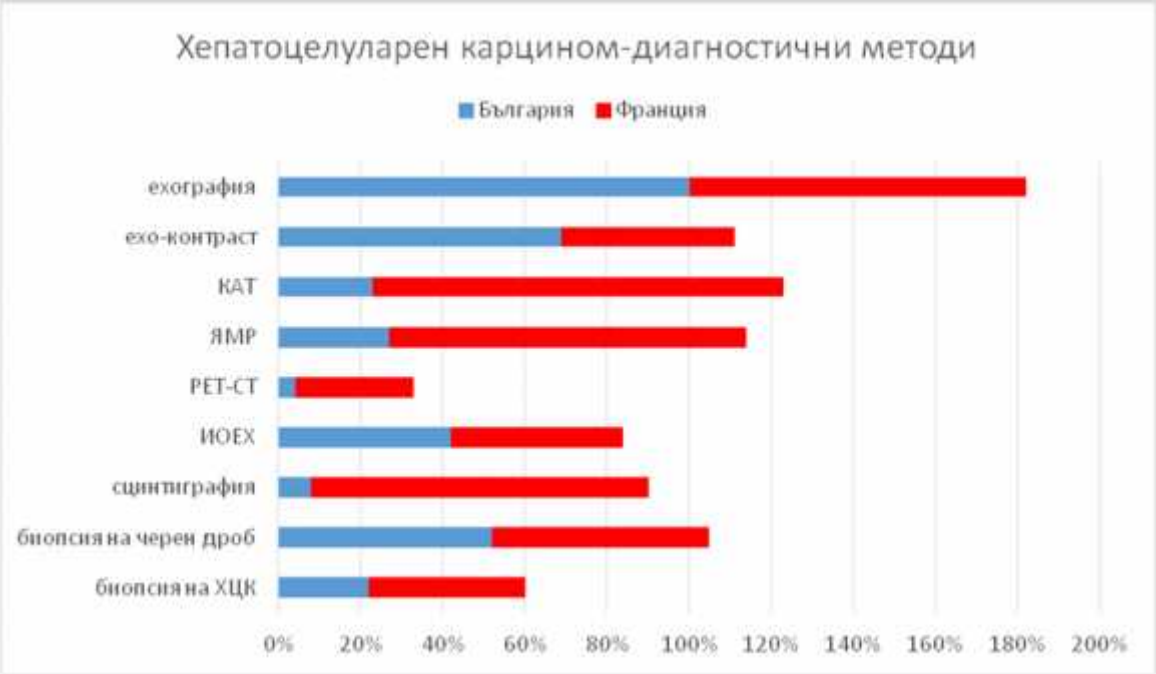
- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

ФГДС е извършена предоперативно при всички 32 пациенти (100%). Лигиране на варици е извършено при 12 болни (38%) преди чернодробна резекция. ФКС за диагностично уточняване е извършена при 8 души (25%). В 7 случая (22%) е направена перкутанна туморна биопсия, а при 13 пациенти (41%) перкутанна чернодробна биопсия. Трансюгуларна чернодробна биопсия е извършена при 3 болни (9%) с нарушение на хемостазата, за определяне на степента на чернодробна увреда. Абдоминалната ехография (вкл. с контраст) и контрастен КАТ диагностицират до 90% от чернодробните лезии. В диференциално - диагностичен план ЯМР и перкутанната туморна биопсия са полезни в 7 случаите (22%). Основно метод за стадиране на ХЦК има контрастният КАТ. Средният предоперативен размер на

ХЦК е 70 мм. ± 13 мм. (34 - 150). Сцинтиграфията на костите и PET/CT са индицирани при симптоматика и съмнение за дисеминация на процеса. Перкутанната туморна биопсия при 7 пациенти показва: тумор със средна-ниска степен на диференцираност при 4 (57%), микросателитоза и микроинфилтрация в 3 (43%).

Биопсията на чернодробния паренхим в 8 случая установява F3 - F4 чернодробна цироза (62%), а останалите 5 - са с фиброза F1 - F2 (38%), Стеатоза ≥ 30% е установена при 6 души (46%).

Трансюгуларна чернодробна биопсия, осъществена при 3 пациенти показва при всички F3 - F4 чернодробна цироза, като 1 болен е и със стеатоза ≥ 30%.



Фиг.30 Приложени предоперативни диагностични методи за ХЦК в двете болници.

Холангиоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

ФГДС е имала диагностичен принос при 46 пациента (61%). От 77

случая с образна диагностика на холангиоцелуларен карцином хистологична диагноза е установена предоперативно при 65 пациента (84,4%). При 13 пациента (20%) диагнозата е поставена при експлоративна лапаротомия, при 6 пациента (9,2%) е поставена чрез лапароскопска експлорация, при 13 пациента (20%) чрез цитологична ендоаспирация и при 9 пациента ендочеткова биопсия (13,8%), при 13 пациента (20%) чрез ендофорцепсна биопсия и при 11 пациенти с тънкоиглена ехоендобиопсия (16,9%).

При 8 (47%) от радикално оперираните с Klatskin тумор и 4 случая (28,5%) с интрахепаталния холангиоцелуларен карцином са без предоперативна хистологична диагноза.

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Основно е използван 1 метод – ендоцитологичния, за хистологично доказване на резектабилния Klatskin карцином. При иноперабилните са използвани 3 техники: ендоцитологичната, перкутанната и лапароскопската биопсия. От 14 пациенти с Klatskin карцином, при 4 пациента (17%) тумора е доказан ендоцитологично: 2 резектабилни и 2 нерезектабилни. При 4 нерезектабилните пациенти с Klatskin тумор (17%) след билиарен дренаж е взета перкутанна, ехонасочена туморна биопсия, а при други 3-ма (13%) хистологичната диагноза е осигурена чрез лапароскопска експлорация. При 3 пациента (30%) от 10 пациенти с периферен холангиоцелуларен карцином биопсията е взета с лапароскопска експлорация и при 1 с перкутанна биопсия. Извършени са 3 чернодробни резекции (60%) на пациенти с Klatskin тумор и на 6 болни (60%) с периферен холангиоцелуларен карцином без предварителна хистологична диагноза.

Фиг. 31. Сравнително разглеждане на приложени диагностични методи при ХоЦК в двете болници

6. Туморни маркери

Чернодробни метастази от КРК

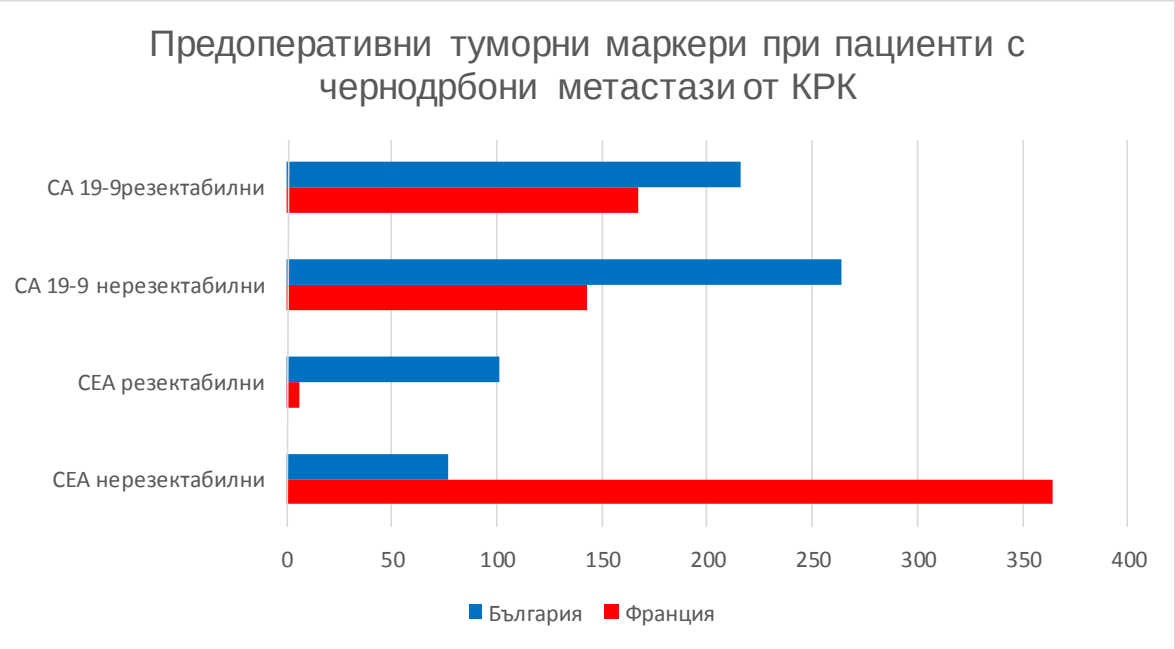
- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Сред пациентите с резектабилни чернодробни метастази предоперативно туморният маркер CEA е завишен при 85 (71%). Средната му стойност при резектабилни случаи е 6 ng/ml (0 - 680). При болни със симултанна резекция е завишен при 16 души (84%) със средна стойност 12 ng/ml (0 - 710), а при тези с 2-етапна операция е повишен в 4 случая (57%). Средната стойност на CEA при последните операции е 5 ng/ml (0 - 520). Пациенти със солитарна метастаза ≥ 5 см.,CEA ≥ 5 ng/ml в 9 случая (41%). При нерезектабилни метастази в 17 (24%) случая не се установява завишаване на туморния маркер. При останалите 55 средната му стойност е 364 ± 540, а след

неоадювантна химиотерапия(при резектабилните пациенти) е 109 ± 244 ng/ml.). Средната предоперативна стойност на CA19-9 е 233 ± 14 ng/ml SD (4 - 876), като при резектабилните е по-ниска 167 ± 77 ng/ml SD (6 - 900) от нерезектабилните 143 ± 48 ng/ml SD (20-1100).

Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Общо за всички пациенти с чернодробни метастази от КРК е установена средна предоперативна стойност на туморния маркер CEA 94± 105 ng/ml SD (1-460). При резектабилните пациенти той е 101 ± 115 ng/ml SD (2-460), а при нерезектабилните 77 ± 76 ng/ml SD (1-250). Средната предоперативна стойност на CA19-9 е 233 ± 204 U/ml SD (0-1000), като при резектабилните е по-ниска 216 ± 207 U/ml SD (0-1000) от нерезектабилните 264 ± 198 U/ml SD (8-750).



Фиг. 32. Диагностично установен туморен маркер CEA при пациенти с КРК в двете болници

Хепатоцелуларен карцином

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При пациенти за чернодробна резекция предоперативната стойност на AFP е 284 ± 10 ng/ml, а при тези за трансплантация е 583 ± 215 ng/ml. При 159 (62%) от всички 257 пациенти туморният маркер е завишен.

➢ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При всички пациенти с диагностициран ХЦК средната стойност на AFP е 630,31 ± 562,38 ng/ml SD (1-1600). При пациентите с резектабилен авансирал ХЦК средната стойност на туморния маркер е 585,38 ± 551,03 ng/ml SD (1-1600), а при нерезектабилните е 825 ± 621,89 ng/ml SD (150 -1500). При 7 пациенти (27%) туморният маркер е бил в норма, въпреки авансиралия карцином.

Фиг. 33. Диагностично установен AFP при пациенти с ХЦК в двете болници

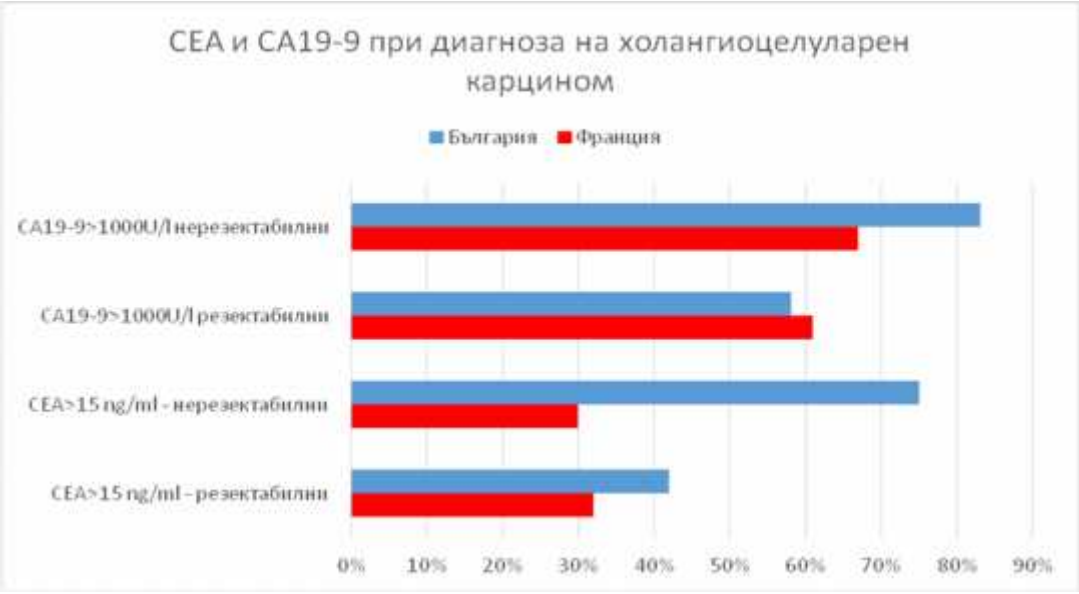
Холангиоцелуларен карцином

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France.

При 77 пациенти с холангиоцелуларен карцином са установени увеличени CEA и CA19 - 9 при 71 (92%). CEA ≥ 15 ng/ml е установен при 10 (32%) от радикално оперираните и 14 от неректабилните (30%). Завишен CA19 - 9 ≥ 1000U/ml имат 19 (61%) с резектабилни и при 31 (67%) нерезектабилни холангиоцелуларни тумора.

- Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

От 24 пациенти с холангиоцелуларен карцином при 21 (88%) са определени предоперативно завишени CA19 - 9 и CEA. При 3 (13%) са установени нормални туморни маркери въпреки авансиралия процес и нерезектабилност на тумора. CEA ≥ 15 ng/ml е установен при 5 оперирани болни (42%) и при 9 – 75 % неоперирани. CA19 - 9 ≥ 1000 U/ml. е установен при 7 чернодробни резекции (58%) и при 10 нерезектабилни случая (83%). Определянето на туморните маркери е извършено преди всички операции, след нормализиране на стойностите на общия билирубин.



Фиг. 34. Диагностично установени туморни маркери CEA и CA19-9 при пациенти с холангиоцелуларен карцином

7. Оценка на оперативния риск, признаци за нерезектабилност

Чернодробни метастази от КРК

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

От пациентите за чернодробна резекция е установен ACA1 при 54 (45%), ACA2 - при 28 (24%), ACA3 - при 37 (31%). Сред всички пациенти с голяма / разширена чернодробна резекция (60 – 50%) е установен предоперативен ICG15 мин.тест ≤ 10% при 26 (43%), а при останалите 34 стойноста е мужду 10 - 15% (57%). Пациентите с малка чернодробна резекция (59 – 50%) имат ICG15 мин.тест ≤ 10% в 43 случая (73%), а при останалите 16 (27%) е между 10 - 15%. Charlson тестът има средна стойност 9, а Chou тестът - 17, което определя групата за чернодробна резекция като високо рискова. Основната причина за нерезектабилност (72 пациента) е екстрахепатална и екстраабдоминална дисеминация на карцинома (перитонеална карциноза, метастатични ретроперитонеални лимфни възли, метастази в надбъбречните жлези, асцит и белодробни метастази) което се регистрира при 18 случая (25%). Други причини са лошото разположение на метастазите и недостатъчен чернодробен обем - при 25 болни (35%). При останалите 29 нерезектабилни / иноперабилни пациенти (40%) са съчетани едновременно няколко негативни фактора (тежки придружаващи заболявания, напреднала възраст, намалена двигателна активност, прогресия на заболяването при химиотерапия). При 14 пациенти (19%) лапаротомията завършва като експлоративна поради установена интраоперативно нерезектабилност на

заболяването. При 3 (4%) е извършена лапароскопска експлорация.

- Болница“Царица Йоанна“ - ИСУЛ.

При пациентите с резектабилни чернодробни метастази е установен АСА1 при 11 (16%), АСА2 - при 15 (23%), АСА3 - при 41 (61%). При пациентите с чернодробна резекция не е извършен ICG15 мин.тест. Charlson - тестът има средна стойност 9,69±3,94 (2-19), а Chou – тестът – 20,56±1,10 (18-23).

Най-честите причини за нерезектабилност са дисеминация на тумора екстрахепатално и екстраабдоминално в 12 случая (39%) и иноперабилност поради придружаващи заболявания в съчетание с намалена активност и напреднала възраст – 12 (39%). Лошата топика и намаления остатъчен чернодробен обем са контраиндикация за резекция при 7 (23%).

И в двете болници се установява еднакво повишен оперативен риск.

Предоперативното му изчисляването определя пациентите с това заболяване (при ASA3) с 5-кратно завишен риск от следоперативни усложнения и над 10% следоперативна смъртност. Charlson и Chou тестовете сочат също висок риск: до 10% следоперативна смъртност и до 34% следоперативна смъртност за първата година.

Хепатоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При пациенти с планирана чернодробна резекция и трансплантация средната стойност на Charlson - тест е 14 ± 4, а на Chou - тест е 26 ± 4.

Сред всички 109 пациенти с резектабилен ХЦК е установен АСА1 при 43 (39%), АСА2 - при 29 (27%), АСА3 - при 37 (34%). От тези пациенти с Child A са 80 болни (75%), с Child B - 29 (27%) и Child C - 0 (0%), като средната стойност на MELD преди чернодробна резекция е 10 ± 2.

При големите чернодробни резекции средната стойност на ICG15 мин.тест. е 12 ± 2 , а при малките 16 ± 4.

Средната стойност на MELD преди трансплантация е 21 ± 6 SD, като с Child A са 11 болни (21%), с Child B - 28 (53%) и Child C - 14 (26%).

Постоперативно кървене е профилактирано чрез склерозация на езофагеалните варици и медикаментозна β - блокада в 23 случая - 21%, а профилактика на постоперативната вирусна реактивация и усложнения е извършена с нуклеозиден аналог също при 23 - 21%.

- Болница „Царица Йоанна- ИСУЛ“

При предоперативното определяне на риска с АСА1 е 1 болен (4%), АСА2 – 5 (19%), АСА3 - 20 (77%). Child A има 19 пациенти (73%) , Child B - 7 (27%). При 19 (73%) MELD е 9, а при 7 (27%) - MELD е 10 , като средната му стойност е 9,04 ± 0,72 SD(8-10) при резектабилни тумори. Средната стойност на Charlson - тест е 13,19 ± 2,43 (10-18) , а на Chou - теста е 23,47 ± 2,33 (17-25). За профилактика на постоперативно кървене на българските пациенти е извършено лигиране на езофагеални варици и медикаментозна β - блокада на 12 души - 46% (средно 14 дни предоперативно). За профилактика на вирусна реактивация и постоперативни усложнения, както и за намаляване на риска от рецидив е извършвано лечение с нуклеозиден аналог при 11 - 42% (средно 7 дни преди операция).

Високият процент на пациенти с ASA 3 (35 - 77%), Child B (27 %), Charlson - тест - 14 ± 4 и на Chou – тест - 26 ± 4 поставят пациентите и от двете болници във високо рискова група. Това определя между 10 - 28,3% риск от следоперативна смъртност и 34% постоперативна смъртност за първата година.

Холангиоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При радикално оперираните предоперативно е измерен ICG15 мин.тест ≤ 10% при 23 (74%) и между 10 – 14% при 8 – 26 %. При определяне на оперативния риск на болните за резекция са установени ASA 2 при 24 (77,4%) и 7 (23%) са с ASA3. При изчисляване Charlson - теста резултатът е 11,1 ± 2(9 - 14), а за Chou - тест е 22,8 ± 3 (19 - 25). Според ASA критерии следоперативният риск от усложнения е двукратно завишен с 4,5% следоперативна смъртност. Изчисляването на риска по Carlson и Chou - критерии поставя пациентите във високо -рискова група с 10 - 28,3% следоперативна смъртност и 34% следоперативна смъртност в рамките на първата година.

При 44 контраиндицирани за радикална операция се установяват най-често следните причини за нерезектабилност: карциноза на перитонеума, асцит, екстрахепатално метастазиране (18 случая - 41%), билатерално засягане на билиарни канали от 2-ри порядък (5 пациенти - 11,3%), билиарно засягане с контралатерална съдова инфилтрация (4 пациенти - 9%), едностранно билиарно засягане с контралатерална паренхимна чернодробна атрофия (7 пациенти - 15,9%). Недостатъчен чернодробен обем след портална емболизация (обикновено при планирана дясна хепатектомия) е друга причина за

контраиндикация за чернодробна резекция (4 пациенти - 9%). Причина за иноперабилност е съчетанието на напреднала възраст ≥ 70г., придружаващи заболявания и намалена физическа активност (6 пациенти - 13,6%).

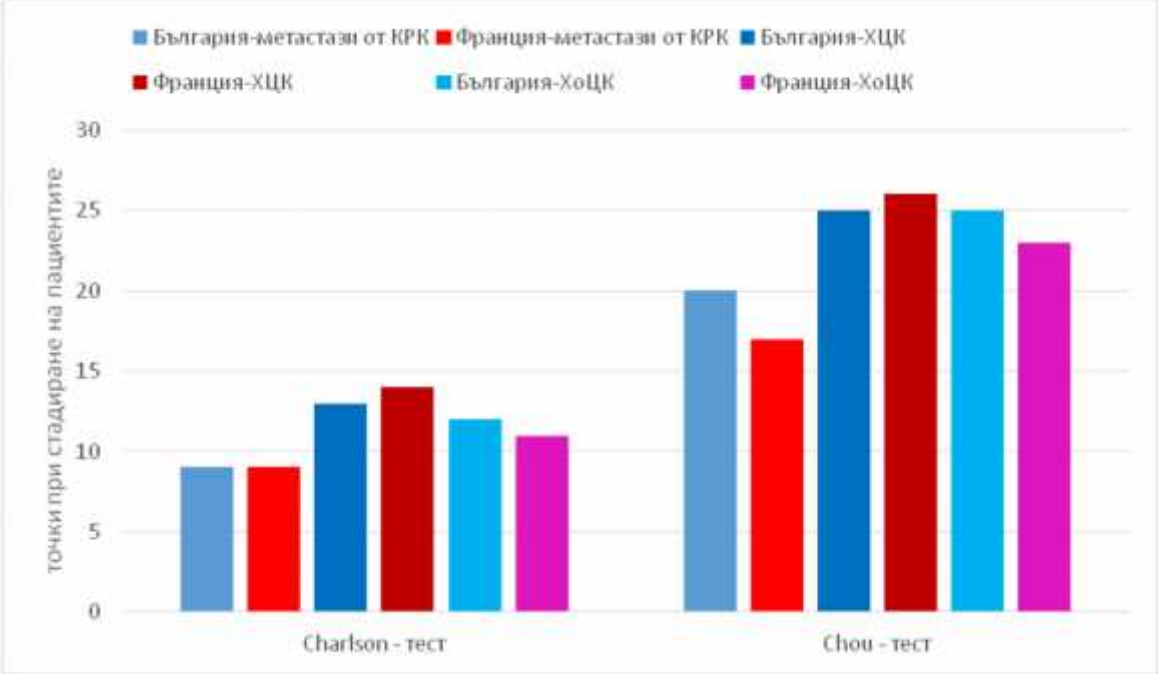
- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При определяне на оперативния риск на пациентите за резекция са установени ASA 3 при 11 (91,6%) и 1 (8,3%) с ASA2. При изчисляване Charlson - тест, резултатът е 11,38 ± 1,58 (9 - 16), а за Chou - тест е 24,29 ± 1,27 (22-26). Не е прилаган ICG15 мин.тест за предоперативно определяне на чернодробната функция.

Според ASA критериите рискът от усложнения е петкратно завишен с над 30% следоперативна смъртност. Имайки предвид придружаващите заболявания и обема на оперативната интервениция, според Carlson теста рискът е също със средно/висока следоперативна смъртност (10 – 28,3%). Изчисленият риск за едногодишна следоперативна смъртност според Chou - теста също е повишен (34%).

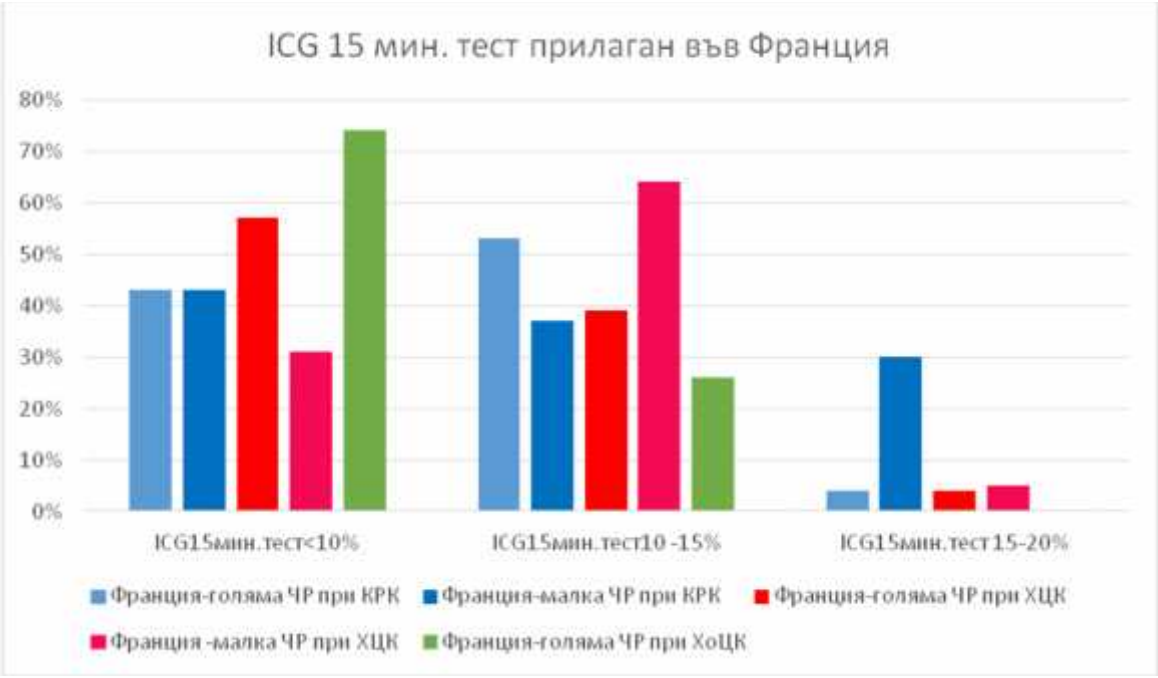
При 12 нерезектабилни карциноми най-честата причина за оперативна контраиндикация е асцит с карциноза в 5 случая (50%), при 2-ма пациенти - напреднала възраст (≥ 75 г.) с ограничена физическа активност и кахексия (12%), а 4-ма (33%) – са със съдова инфилтрация (артериална и венозна). При 1 – 8% има недостатъчен обем след портална емболизация (≤5% / 60 дни).

Фиг. 35. Сравняване на оперативния риск по ASA критерии за пациенти с метастази от КРК, ХЦК и ХоЦК в двете болници



Фиг. 36. Определяне на оперативния риск на пациенти с чернодробна резекция по Charlson и Chou –тест за трите тумора в двете болници

Фиг. 37. Предоперативно определяне на риска при пациенти с ХЦК в българската и френската болница



Фиг. 38. Предоперативно прилагане на ICG15мин.тест за определяне на оперативния риск и обема на чернодробна резекция при метастази от КРК,ХЦК и ХоЦК

8. Средства за намаляване на общия и оперативния риск

8.1. Перкутанен билиарен дренаж и ендопротезиране

Чернодробни метастази от КРК

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При 9 пациенти с метастази и механичен иктер е поставен перкутанен билиарен дренаж. От тях при 4 (3%) интервенцията е съчетана с портална емболизация и е планирана чернодробна резекция. При останалите 5 (3%), определени като нерезектабилни е поставен също външен / вътрешен перкутанен билиарен дренаж. По време на химиотерапията при 11 болни (15%), определени като нерезектабилни се появява механичен иктер, изискващ ендопротезиране. Не са установени усложнения по време на самата процедура или след нея. При всички пациенти е извършвана смяна на дренажа средно на 63 ден ± 12 (51- 83). Средната стойност на общия билирубин преди поставянето на перкутанния билиарен дренаж е 170 ± 90 µmol/l (80 - 340). При резектабилните пациенти средното време за предоперативно билиарно дрениране е 73 дни ± 9 (61 - 111). При всички пациенти с поставен перкутанен билиарен дренаж (9 случая) настъпи нормализиране на общия билирубин. При 4 от тях съчетани с портална емболизация, билиарният дренаж спомогна за добър хипертрофичен отговор на остатъчния черен дроб при нормален билирубин. При 3-ма е извършена предоперативна смяна на дренажа, като запушването настъпва между 60 - 70 ден от поставянето му при 2-ма и след 95-я ден – при 3-тия пациент. При 5-ма иноперабилни с перкутанен билиарен дренаж е извършена регулярна (при нужда) подмяна на дренажа. При всички, това се налага средно около 85 ден

± 11 след поставянето му. При 2-ма от пациентите поради чести пристъпи на следдренажен холангит е поставен контралатерален – 2-ри билиарен дренаж. Предоперативната стойност на общия билирубин е < 50 µmol/l при всички дренирани пациенти.

- Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Сред пациенти с нерезектабилни метастази и химиотерапия е установен механичен иктер в 11 случая (35%). Това е налага поставяне на перкутанен билиарен дренаж в 9 случая (82%) като външен / вътрешен, а в 2 (18%) дренажът е оставен като външен. При една пациентка е направено интраоперативно позициониране на дрена, поради технически трудности от множествените двустранни метастази. Сред пациентите с резектабилни метастази в 8 случая се наложи предоперативно поставяне на перкутанен билиарен дренаж, като при всички е външен / вътрешен. В 2 случая дренажът е съчетан с портална емболизация. Не са установени усложнения по време на самата процедура или след нея. Само при нерезектабилните е извършвана смяна на дренажа, средно на 114 ден ± 6 (96 - 158). При нерезектабилните и резектабилни случаи средната стойност на общия билирубин преди поставянето на перкутанния билиарен дренаж е 370 ± 40 µmol/l (174 - 540). При тях средното предоперативно време за перкутанен билиарен дренаж е 49 дни ± 3 (34 - 68). Предоперативната стойност на общия билирубин е < 70 µmol/l.

Хепатоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При 8 пациенти (7%) с механичен иктер и планирана голяма чернодробна резекция се извърши пекутанен дренаж на остатъчния

черен дроб. При 5 от тях дренажът е външен / вътрешен и при 3 - оставен като външен. Интервенцията е комбинирана при всички случаи с портална емболизация. В 11 случая на нерезектабилен карцином също е поставен външен / вътрешен перкутанен билиарен дренаж. Средната стойност на общия билирубин преди поставяне на дренажа е 98 ± 30 µmol/l (83 - 182). При извършването на манипулацията не са установени интраоперативни усложнения. При 2 - ма пациенти се наложи предоперативна подмяна на дрена, а един пациент с холангит остана на антибиотична терапия до чернодробната резекция. Средното време за предоперативен дренаж е 89 дни ± 6 (77 - 123). Всички пациенти планирани за чернодробна резекция , са с предоперативен общ билирубин ≤ 50 µmol/l.

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При 5 пациенти (21%) планирани за голяма чернодробна резекция се постави перкутанен биларен дренаж на остатъчния черен дроб. При тези случаи той е съчетан с портална емболизация. При 3 - ма – 4% нерезектабилни пациенти (1 с клиника на холангит) също е поставен перкутанен билиарен дренаж. В 6 случая дренът бе външен / вътрешен, а при 2-ма остана външен и беше извършен външен bypass. Общият билирубин преди интервенцията беше 210 ± 84 µmol/l (115 - 356). Не бяха установени технически усложнения при поставяне на перкутанния дренаж и усложнения в постоперативния период. При 2 - ма пациенти поради дислокация се наложи репозициониране на дренажа. При един болен с холангит, се постави двустранен билиарен дренаж, комбиниран с антибиотично лечение. Средното време за подмяна на дренажа е 69 дни ± 14 (49 – 126). Средното предоперативно време при комбиниране на дренажа с портална

емболизация е 73 дни ± 7 (61 – 104). При всички пациенти предоперативният общ билирубин е бил под 50 µmol/l, с изключение на 1 с общ билирубин 63 µmol/l.

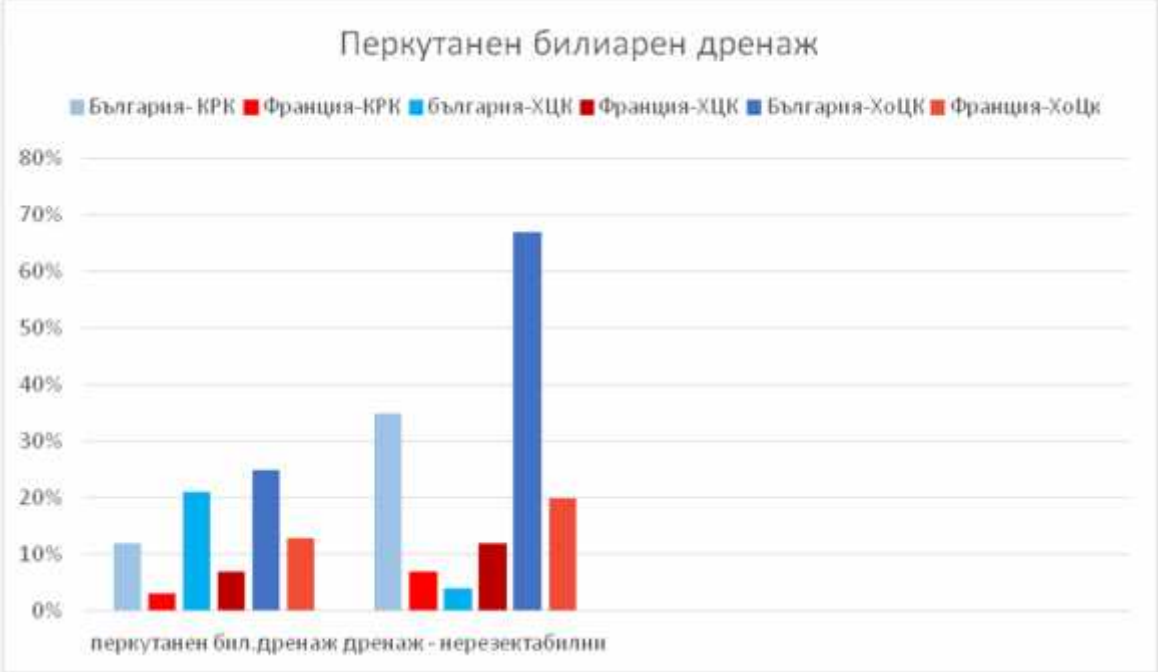
Холангиоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

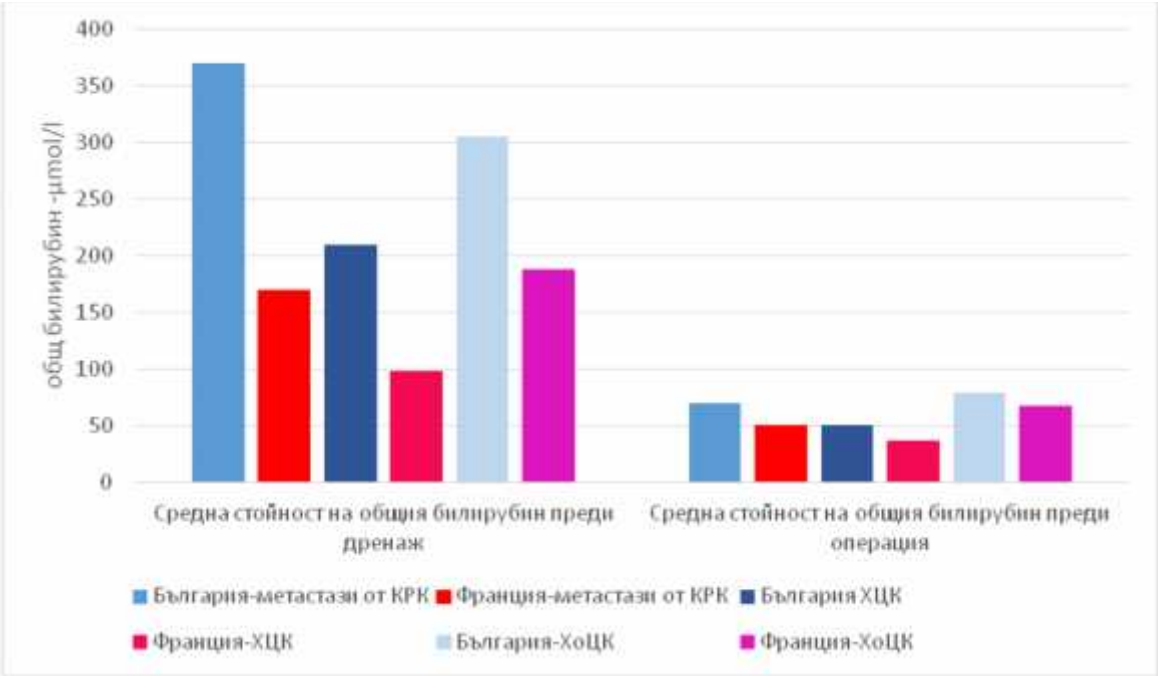
Индикации за поставяне на перкутанен билиарен дренаж са най-често: механичен иктер при който той е съчетан с последваща портална емболизация - 4 пациенти с Klatskin тумор, а при други 2 също за радикална операция дренажа е поставен поради кожен сърбеж и повишен креатинин. При неоперабилните и нерезектабилни случаи перкутанен билиарен дренаж е използван в 9 случая (33,3%) , като останалите 8 иктерично болни са ендопротезирани. Не са установени усложнения свързани с техниката по време и след интервенцията. Няма смъртни случаи. При 2-ма пациента е установена бактерибилия, като усложнение на наличен холангит. При 1 пациент поради разместване на дрена се наложи репозиционирането му и е оставен на антибиотично лечение за 7 дни. При другия пациент с белези на холангит и туморно сепариране на билиарната конвергенция се наложи поставяне на 2-ри билиарен дрен под антибиотична защита. Не се установиха свързани с билиарния дренаж септични усложнения след чернодробна резекция. При проследяването на пациентите не е установена туморна дисеминация по хода на катетъра. Средната продължителност на предоперативното дрениране е 39 ± 7 дни, като предоперативната стойност на билирубина е < 50 µmol/l при 4 пациенти (67%).

- ➢ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

От 15 (63%) пациенти с холангиоцелуларен карцином и различна степен на иктер, при 2 с Klatskin тумор и 1 с централен интрахепатален холангиоцелуларен карцином е поставен перкутанен билиарен дренаж (15,7%). Трите дренажа (25%) са последвани от портална емболизация поради планирана разширена лява хепатектомия. При 8 иноперабилни болни с механичен иктер е поставен перкутанен дренаж външен / вътрешен (67%), а при останалите 4 (33%) е извършено ендопротезиране. При извършването на перкутанен билиарен дренаж не са настъпили технически усложнения и няма смъртност. При 2-ма (8%) е установен холангит, лекуван с антибиотична терапия, а при 1 - настъпи дислокация на катетъра, което наложи репозиционирането му. В 3 -те случая при подготовка за радикална операция поради затруднения при преминаването през туморната стеноза е извършен външен by - pass на дренажа с изведена йеюностома. Само при 2-ма от пациентите с Klatskin тумор и при 1 пациент с централен перихилусен холангиоцелуларен карцином е извършен перкутанен билиарен дренаж. Дренажът е съчетан с портална емболизация и планирана разширена лява хепатектомия. Средното време за дренаж е 37 дни ± 11. Преди операция на дренираните пациенти общия билирубин е < 80 μmol/l. Останалите 9 иктерично болни с планирана централна хепатектомия и периферен холангиоцелуларен карцином са оперирани без предварителен билиарен дренаж. Недренираните, радикално оперирани пациенти са със средна стойност на общия билирубин е 89 μmol/l ± 6, без предоперативни данни за чернодробна цитолиза, завишен креатинин, холангит и кожен сърбеж.



Фиг. 39. Сравнително разглеждане на билиарен дренаж при резектабилни и нерезектабилни пациенти с трите заболявания от двете болници



Фиг. 40. Поставен предоперативен перкутанен билиарен дренаж при пациенти с метастази от КРК, ХЦК и ХоЦК от двете болници

8.2. Портална емболизация или лигиране на портален клон, химиоемболизация

Чернодробни метастази от КРК

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При 25 от радикално оперираните е извършена портална емболизация, като при 3 (12%) е трансилеоцекална, при 17 (68%) контралатерала и при 5 (20%) ипсилатерална. В 3 случая порталната емболизация е част от двуетапна чернодробна резекция. При 4 пациенти (3%) е извършено лигиране с алкохолизация на порталния клон. Индикации за интервенцията при всички е остатъчен черен дроб < 30% - при 16 души (55%) и между 30 - 35% при 13 (45%). При 2-ма от пациентите (7%) след портална емболизация са наблюдавани постоперативно коремни болки и фебрилитет лекувани симптоматично. Не са настъпили усложнения, налагащи реоперация или миниинвазивни интервенции. Не са установени и белези на следоперативна портална хипертония. След 5-тия постоперативен ден настъпи пълно биохимично нормализиране на чернодробната функция. Хипертрофията на остатъчен чернодробен обем след портална емболизация е средно 46 ± 9 %. Средното време между порталната емболизация и чернодробната резекция е 74 дни ± 18 дни. От 29 пациенти (24%) с портална емболизация / лигиране при 2 (7%) е установена недостатъчно увеличение на остатъчния обем, което контраиндицира чернодробната резекция. Останалите 27 са с достатъчен чернодробен обем и са планирани за чернодробна резекция. 16 от тях (55%) са преценени интраоперативно като нерезектабилни. Като причина е установена дисеминация на процеса (екстрарегионални метастатични ЛВ), ехографски установено

интраоперативно засягате на контралатералните хепаталните вени или хилусните съдове структури. Като резултат при 11 от 29 пациенти (38%) е извършена чернодробна резекция. При 8 (73%) е направена голяма, а при 3 (27%) – разширена чернодробна резекция. Само в 2 случая (11%) хепатектомията е лява, а при останалите случаи е дясна или разширена дясна – 9 (89%). От общо 45 големи чернодробни резекции порталната емболизация увеличава резектабилноста с 24% (11/45).

- ✓ Болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“

Преоперативно в 3 случая (4%) е извършена портална емболизация и в други 3 – лигиране (алкохолизация) на портален клон като елемент от двуетапна чернодробна резекция. При порталната емболизация е използван 2 пъти контралатералният достъп и 1 път трансилеоцекален достъп. Индикация при всички 6 пациенти (9%) за порталната емболизация / лигиране е остатъчен обем < 30%. Два от случаите на портална емболизация са неуспешни поради недостатъчна хипертрофия на черния дроб. Няма интраоперативни и постоперативни усложнения. Пациентите са изписани афебрилни и без усложнения от самата процедура. При останалите 6 пациенти е постигната средна хипертрофия 42 ± 6 %. Средното време от порталната емболизация/лигиране до операцията е 43 дни ± 9 (37-66). От общо всички 19 големи/разширени чернодробни резекции процедурата води до увеличаване на обема на резекциите с 16%.

Хепатоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При общо 22 пациенти (20%) от всички планирани чернодробни

резекции е приложена предоперативна портална емболизация, от които на десен черен дроб е направена в 17 случая (77%), а на левия – при 5 (23%). Емболизация на 4-ти сегмент е изпълнена при 1 пациент.

Контралатералният достъп е приложен при 13 (59%), а ипсилатералният - при 9 (41%). Преди портална емболизация средната стойност на билирубина е 13 ± 14 µmol/l, протромбиново време 84% ± 9, ALAT 87 ± 19 U/l; ASAT 56 ± 23U/l.; албумин 38 ± 9 g/l. ICG 15 min 13% ± 7. Пациентите са без предоперативни данни за енцефалопатия и инфекция. С изключение на 2-ма пациента, при които има незначително количество асцит перихепатално (медикаментозно контролиран), всички останали са без данни за свободно подвижна течност. От емболизираните 14 болни (64%) са с F3 - F4 чернодробна цироза, а останалите 8 - с лека, средна степен на фиброза F1 - F2 (36%). При 7 болни с портална емболизация (32%) се установи BMI ≥ 25 kg/m² , а 5 (23%) са с диабет (тип 1 и 2).

Обемът на хипертрофия на остатъчния черен дроб е от 34 ± 8% (23 - 43) до 54 ± 17% (33 - 69) съответно пред и след порталната емболизация. Средната продължителност на предоперативна хипертрофия е 86 дни (69 - 102 дни). При всички болни с портална емболизация е извършена TAXE средно 3 седмици преди интервенцията. При 14 пациенти (64%) се изяви постемболизационен синдром, купиран симптоматично с perfalgan и zophren. В 3 случая се установи транзиторна чернодробна недостатъчност, като няма смъртен случай след интервенцията.

От 22 пациенти с портална емболизация, 3-ма (14%) нямаха достатъчен чернодробен обем след портална емболизация и не

достигнаха до разширена ЧР. Двама останаха на химиотерапия със sorafenib ,като при първия беше извършена супраселективна TAXE . Продължителноста на живот беше 9 м. и 16 месеца. При 1 пациент поради големия размер на ХЦК >10 см и влошената чернодробна функция продължителността на живот беше 5 месеца. От 22 големи и разширени чернодробни резекции, порталната емболизация направи възможно извършването на 19 от тях (86%) – 10 големи и 9 разширени чернодробни резекции.

След химиоемболизация при 1 пациент настъпи исхемичен холецистит, лекуван консервативно. При 1 пациент се развви интрахепатален абсцес, лекуван с перкутанен дренаж, а при 3 пациенти се изяви транзиторна чернодробна недостатъчност. Няма смъртни случаи след процедурата.

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При 6 пациенти с планирана голяма чернодробна резекция се извърши портална емболизация. В 4 случая се използва контралатерален подход, а в 2 – илеоцекален достъп. При 5 болни поради обструкция на жлъчните пътища се постави перкутанен билиарен дренаж на остатъчния черен дроб. От извършени 6 портални емболизации, при 5 болни се достигна до голяма чернодробна резекция. Използвани бяха ипсилатералния достъп при 2 пациенти и контралатералния при 3, като илеоцекален достъп е приложен при 1 пациент. Няма технически и постоперативни усложнения. Един от пациентите изяви транзиторна чернодробна недостатъчност и продължителна температура. Не се установиха интра- и перихепатални колекции или абсцес. Инфекцията беше разрешена при 2–ма с антибиотично лечение и извършена чернодробна резекция.

Ефективноста при извършването на чернодробни резекции след порталната емболизация е 19%. Хипертрофията на остатъчния черен дроб е от 29 ± 4% (25 - 38) до 43 ± 6% (35 - 61) съответно пред и след порталната емболизация. Средната продължителност на предоперативно изчакване е 58 дни (51 - 98 дни). При трима пациенти с портална емболизация беше извършена TAXE 4 седмици преди интервенцията. При 2 не се установи пълно натрупване на липиодол в 2 лезии на контрастен КАТ, което наложи допълване на метода с РФА.

Холангиоцелуларен карцином

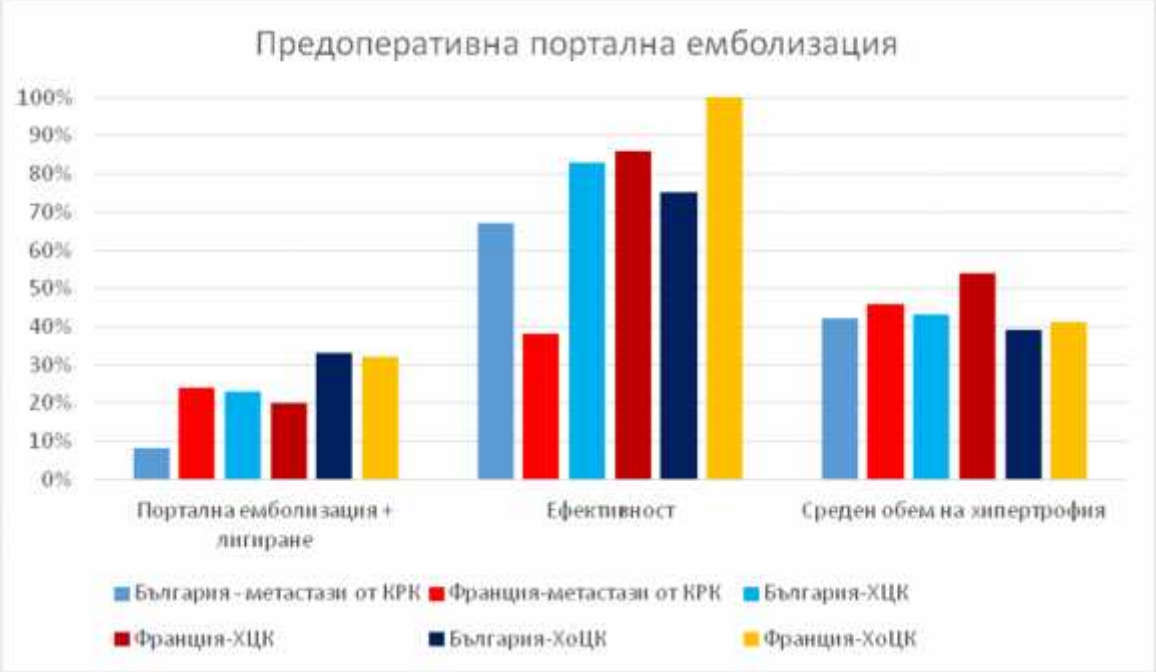
- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При всички пациенти с холангиоцелуларен карцином, при които е взето решение за увеличаване на остатъчния чернодробен обем, е извършена само предоперативна портална емболизация (10 случая – 32%). Интервенцията е извършена при 6 пациенти (60%) с Klatskin тумор (4 разширени десни и 2 разширени леви хепатектомии) и при 4 пациенти (40%) с интрахепатален холангиоцелуларен карцином (3 разширени десни хепатектомии и 1 разширена лява). В 7 от случаите (70%) е приложен контралатерален и в 3 - ипсилатерален достъп. Не е извършвана емболизация на 4-ти сегмент при дясностранна емболизация. Не са отбелязани усложнения по време и след процедурата, като няма смъртни случаи. Не се установени белези на чернодробна недостатъчност. Преди порталната емболизация индикациите за интервенцията са остатъчен черен дроб < 30% - при 6 пациенти (60%), между 30 - 35% - при 4 пациенти (40%). Средната хипертрофия на оставащия черен дроб при Klatskin тумор след портална емболизация е 41% ± 16, а при интрахепаталния

холангиоцелуларен карцином е 38% ± 11. Средната продължителност между портална емболизация и чернодробната резекция е 52 дни ± 13. При общо 31 болни с голяма и разширена чернодробна резекция, порталната емболизация е ефективна при 10 пациенти и допринася с 30% за увеличаване на броя радикално оперираните.

- Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Извършени са 4 портални емболизации, като 3 - те са направени при планирана разширена лява и 1-та – при разширена дясна хепатектомия. Предшествани са и в 4-те случая на перкутанен билиарен дренаж на остатъчния черен дроб. Приложени са 1 трансилеоколичен, 1 ипсилатерален и 2 контралатерални достъпи. При извършване на процедурата не са регистрирани технически усложнения. В постоперативния период не са установени белези на портална хипертония при проследяването с ехо-доплер. Индикация за извършване на оперативната интервенция е остатъчен чернодробен обем ≤ 30% при 3-ма пациенти и 1 случай между 30 – 35%. Средния обем след портална емболизация е 39% ± 6, а средното време за хипертрофия е 46 дни ± 7. Интервенцията е извършена при 3 Klatskin тумора и 1 централен интрахепатален холангиоцелуларен карцином. От общо 12 операции при холангиоцелуларен карцином чрез 3 портални емболизации радикално оперираните са нараснали с 25%.



Фиг. 41. Сравнително представяне от двете болници на прилагане на портална емболизация и лигиране при пациенти с метастази от КРК, ХЦК и ХоЦК

8.3. Техники за предоперативно намаляване на риска от следоперативно кървене, чернодробна недостатъчност и инфекциозни усложнения

8.3.1. *Склерозация (лигиране) езофагеални варици*

Хепатоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При 39 пациенти (15%) е установено сигнификантно завишено портално налягане > 10 mm Hg, измерено предоперативно с трансюгуларна техника. При 37 рискът от постоперативно кървене е профилактиран със склерозация на вариците, в 1 случай е направен портокавен шънт и при 1 – деваскуларизираща операция на Hassab.

- ➢ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При клинични белези за портална хипертония и езофагеални

варици е извършена при 12 пациенти (46%) медикаментоза β - блокада, комбинирана с лигиране на вариците.

8.3.2. Предоперативна (интраоперативна) радиофреквентна и криоаблация

Чернодробни метастази от КРК

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При пациенти с двустранни множествени метастази, чернодробната резекция е съчетана в 2 случая с РФА и в 3 - с криоаблация. Техниката е приложена 5 пъти (71%) при двуетапна чернодробна резекция. Целта на метода е запазване на част от остатъчния чернодробен обем след чернодробна резекция при множествени двустранни метастази до 3 см. в диаметър. Не са регистрирани усложнения след интервенцията.

- ➢ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При 7 болни от нерезектабилните (23%) и 19 (28%) от резектабилните чернодробни метастази на КРК е приложена РФА. В 6 случая (при всички двуетапни чернодробни резекции - 9%) тя се извършва в комбинация с чернодробна резекция с цел намаляване на загубата на чернодробен паренхим. В 1 случай е сформирана перихепатална колекция, дренирана перкутанно, без последствия за пациента.

Хепатоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При 7 пациенти (14%) РФА е извършена като “bridge” метод с цел контрол на заболяването, докато се изчаква ред за чернодробна трансплантация. В тези случаи тя е комбинирана с трансартериална химиоемболизация. При 15 болни (6%) РФА е извършена при рецидив

след чернодробна резекция. При самостоятелното прилагане на РФА се установи при 2 пациенти фебрилитет, без формиране на интрахепатална и перихепатална колекция. Лечението остана консервативно, без последствия за пациента. При 1 пациент настъпи хеморагия с формиране на перихепатален хематом, който беше дрениран, също без последствия за пациента.

- Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Като технически прием е извършвана предоперативно РФА при 4 души (15%), а следоперативно за рецидив на тумора при 13 болни (50%). При 2-ма пациенти РФА е допълва TAXE поради непълна туморна химиоемболизация. Не са установени постоперативни усложнения при пациентите след интервенцията, като при 1 – фебрилитет, без формиране на колекция. След приложено консервативно лечение пациента е изписан без усложнения.

8.3.3. Имунохранене

Чернодробни метастази от КРК

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При 57 пациенти (48%) планирани за радикална чернодробна резекция е извършено имунохранене с Oral Impact 3пак. (x74g/ден/ за 1 седмица) с цел профилактиране на следоперативни септични състояния. При 13 пациенти (23%) са настъпили инфекциозни усложнения (7 случая на плеврални изливи, 3 перихепатални колекции и 3 случая на фебрилитет без установена причина). При 9 е извършен перкутанен дренаж, а при 1 – реоперация.

- Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При 9 пациенти (13%) от планираните случаи за чернодробна резекция е извършена предоперативна добавка към храненето с Oral Impact за 7 дни. Индикация е установената загуба на телесното тегло ≥ 5кг./ месец. При 1 пациент е установен фебрилитет, свързан с перихепатална колекция, която е била дренирана перкутанно. Не са установени други инфекциозни усложнения при пациенти получили Oral-Impact.

Хепатоцелуларен карцином

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Не е извършвано предоперативно имунохранене при пациенти с нисък BMI и повишен риск от инфекция.

➢ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При 4 паценти (15%) предоперативно е извършено захранване за 1 седмица с Oral Impact, като при тях не са установени следоперативни септични усложнения.

Холангиокарцином

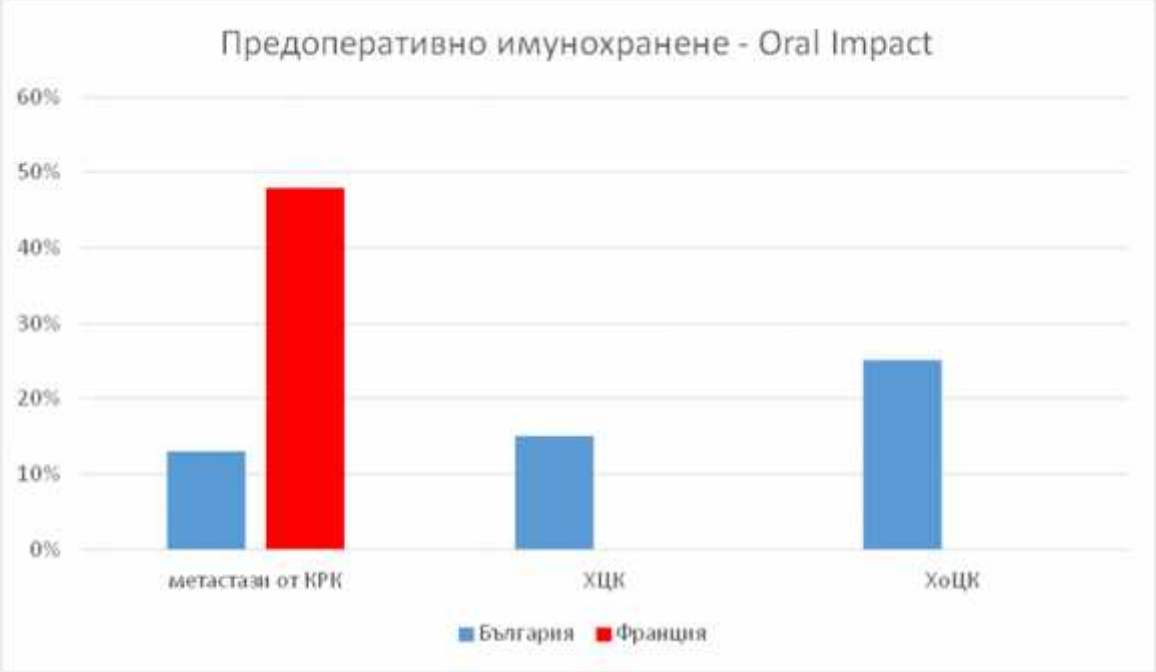
✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Не е прилагано предоперативно имунохранене при пациентите планирани за чернодробна резекция при холангиоцелуларен карцином.

➢ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Приложено е захранване с Oral Impact 3 пак. (x 74 g/ден) 1 седмица преди чернодробна резекция при 3 души (25%) с BMI ≤ 18 kg/m^2 за превенция на постоперативните инфекциозни усложнения. В следоперативния период е установена перихепатална колекция при единия пациент, която е дренирана перкутанно без септични

усложнения.



Фиг. 42. Употреба на Oral-Impact предоперативно в България и Франция при пациенти с метастази от КРК, ХЦК и ХоЦК

8.3.4. Предоперативно прилагане на нуклеозиден аналог - lamivudin при всички пациенти с ХЦК и хепатит В вирусна инфекция при които е доказан Hbs Ag(+). Целта е следоперативното намаляване на риска от реактивиране на вирусната инфекция.

9. Неоадювантна химиотерапия и предходни операции

Чернодробни метастази от КРК

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

От всички 191 пациенти с чернодробни метастази от КРК предварителна химиотерапия е била назначена отвън при 59 (31%). При новодиагностицираните случаи с резектабилни, нерезектабилни,

маргинално резектабилни метастази неоадювантна химиотерапия е приложена при 172 (90%). При 10 пациенти (8%) е извършена чернодробна резекция без неоадювантна химиотерапия, а при 8 души (4%) от нерезектабилните случаи не са получили химиотерапия по неизвестни причини. Най-често неоадювантната химиотерапия е FOLFOX в 83 случая (48%), 5FU - LV – при 58 (34%), FOLFIRI – 29 (17%) и 1% са с друг вид химиотерапия. Хрономодулираната химиотерапия са получили 159 пациенти (83%). Неоадювантната химиотерапия включва ≥ 6 курса при 134 пациенти (78%) и < 6 курса - в 38 случая (22%). Средно са осъществени 11 курса неоадювантна химиотерапия (4 - 41). Оценка на ефекта от химиотерапията е извършван на всеки 4 курса по RECIST критерии с контрастен КАТ. При 19 болни със симултанна (чернодробна и на първичния тумор) резекция е провеждана най-често (17 случая - 89 %) кратка (< 6курса) неоадювантна химиотерапия, а при останалите 2-ма – > 6 курса. При 78 пациенти с 2-етапна операция (чернодробна резекция и резекция на първичния карцином на 2-ри етап) е извършена в 65 случая (83%) повече от 6 курса неоадювантна химиотерапия. В 13 случая (17%) от тези пациенти, неоадювантната химиотерапия е била < 6 курса. В 12 – 10% от случаите на солитарна чернодробна метастаза ≥ 5 см. е проведена кратка (3 мес.) неоадювантна химиотерапия преди чернодробната резекция.

Подходът на болницата изисква максимално кратка (2 - 3 месеца) и ефективна неоадювантна химиотерапия с оценка на ефекта й на всеки 2 месеца след началото й. Индикация за извършване на операция при действаща неоадювантна химиотерапия е установяване на технически възможна чернодробна резекция. Това дава възможност

за селекция на пациенти за чернодробна резекция с непрогресиращо заболяване при минимална химиотерапевтична токсичност. Отстоянието между последния курс химиотерапия и операцията е средно 3 седмици. При резектабилните 119 случая, 20 души (17%) отпаднаха от операция поради прогресия на заболяването по време на неоадювантна химиотерапия. За сметка на това при 11 пациенти (26%), определени в началото като нерезектабилни се установи downsizing след химиотерапия и се планира чернодробна резекция. Повлияни от неоадювантната химиотерапия (downstaging) са били и 9 пациенти (31%) с маргинално резектабилните метастази от КРК.

От всички 191 пациенти с чернодробни метастази от КРК, оперирани по повод първичния карцином са 138 пациенти (72%), от които лапароскопски резекции са 54 (39%). В 116 случая (84%) операцията е извършена в друга болница. Трима (1,5%) от диагностицираните с КРК пациенти имат в анамнезата си операция за предходен карцином на друг орган.

- Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

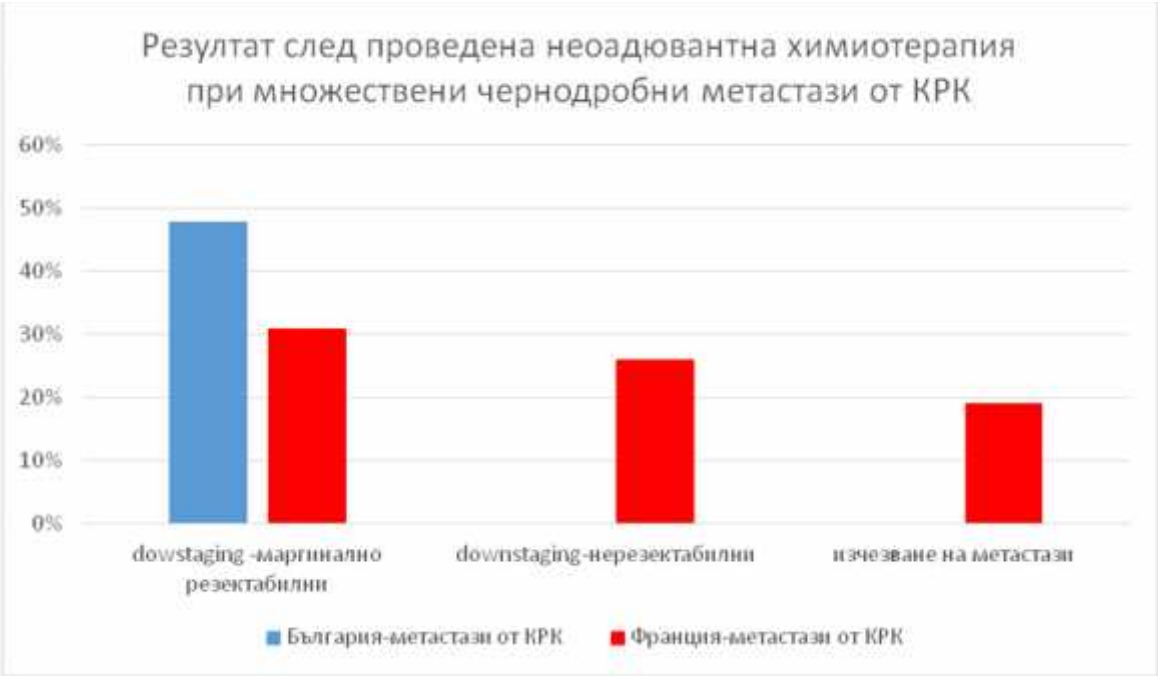
От 98 болни с диагноза чернодробни метастази от КРК при 31 (32%) е приложена химиотерапия назначена от друга болница. Неоадювантната химиотерапия е променена при 92 души (95%) със стадиране на чернодробните лезии като резектабилни, нерезектабилни и маргинално резектабилни. При 13 болни (19%) е извършена чернодробна резекция без неоадювантна химиотерапия, а 6 (6%) нерезектабилни случаи не са получили химиотерапия по неизвестни причини. Неоадювантната химиотерапия е FOLFOX при 28 пациента (29%), 5FU -LV при 10 (10%), FOLFIRI - 8 (8%), авастин – 42 (43%) и 6% - с друг вид химиотерапия. Неоадювантната химиотерапия

включва ≥ 6 курса при 47 (51%) и < 6 курса в 45 случая (49%). В общо 13 случая със солитарна ≥ 5 см., от които 5 - 7% със симултанна (чернодробна и на първичния тумор) резекция не е провеждана неоадювантна химиотерапия. При останалите 54 пациента – 81 % (43 – резектабилни и 11 – маргинално резектабилни) е проведена неоадювантна химиотерапия, като при 39 – 72 % е била ≥ 6 курса , а при останалите 15 – 28 % - < 6 курса. Стремежът при извършените 2 – етапни чернодробни резекции (6 – 9 %) е максимално кратка (3 мес.) неоадювантна химиотерапия.

Проведената неоадювантна химиотерапия при 23 маргинално резектабилни пациенти има частичен отговор / стабилизация на метастазите при 11 (48%), което води до извършване на чернодробна резекция. Провеждането на химиотерапия при нерезектабилни тумори не доведе до downstagin и съответно до чернодробна резекция.

От всички 98 пациенти с КРК и чернодробни метастази, оперирани по повод първичния карцином са 85 (87%), при 8 от които е извършена лапароскопска колоректална резекция.

Фиг. 43. Сравнително представяне на продължителността на неоадювантна химиотерапия в двете болници



Фиг. 44. Сравняване на ефект от неоадювантна химиотерапия в двете болници проведена при пациенти с множествени чернодробни метастази от КРК

Хепатоцелуларен карцином

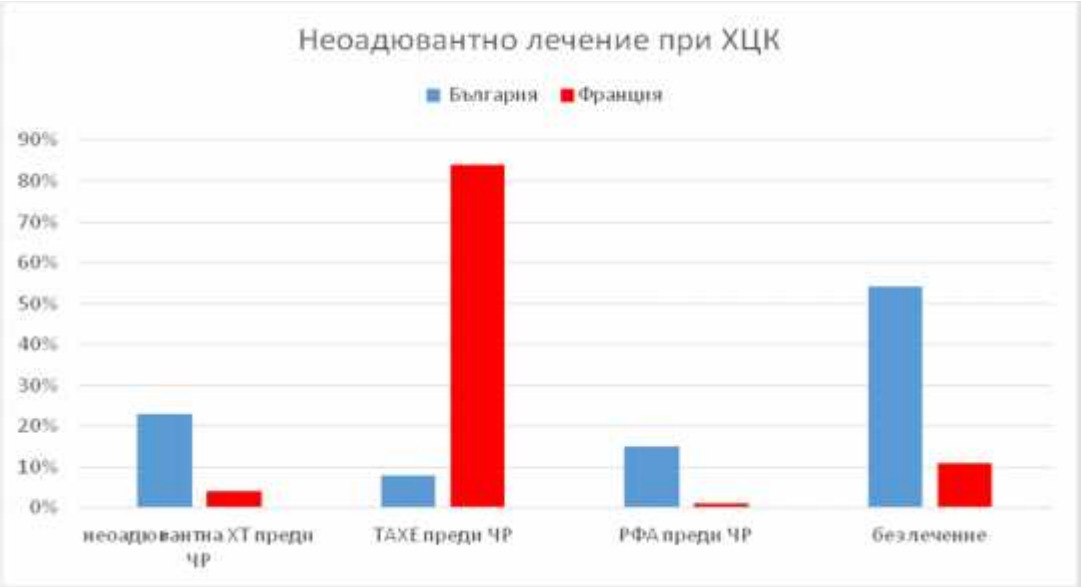
✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

От пациентите с планирана чернодробна резекция при 92 (84%) са извършени предоперативно средно 3 курса трансартериална химиоемболизация. В 22 случая артериалната химиоемболизация е комбинирана с последваща портална емболизация. При 53 пациенти в листата за трансплантации са извършени 45 (85%) трансартериални химиоемболизации, а при 13 (25%) тя е комбинирана с РФА.

При 18 болни (7%) са извършени (по анамнеза) хирургични интервенции по друг повод, като в 6 от тях (2%) се съобщава за друг вид карцином.

➢ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При 4 болни (15%) е извършена предходна РФА, а химиотерапия са получили други 6 (23%). При двама (8%) е осъществена трансартериална химиоемболизация, като при други 2 (8%) има коремни операции по повод друго заболяване.



Фиг. 45. Сравнително разглеждане на приложено лечение преди чернодробна резекция на ХЦК

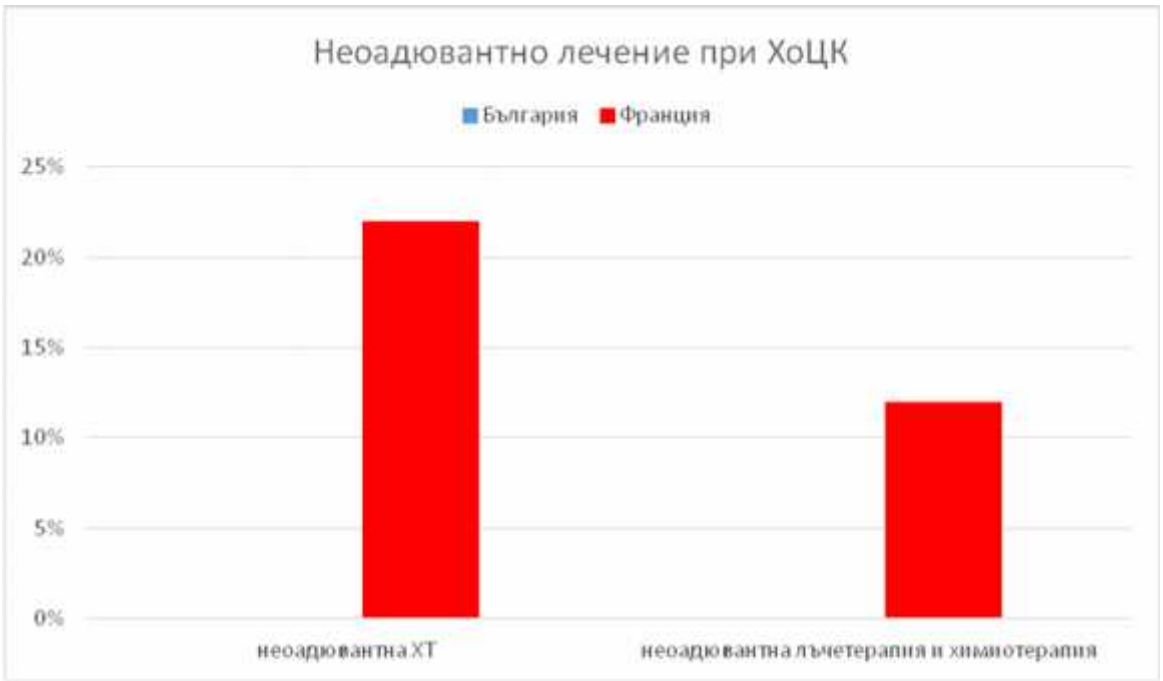
Холангиоцелуларен карцином

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Общо от всички 77 пациенти с диагноза холангиоцелуларен карцином 17 (22%) са получили палиативна неоадювантна химиотерапия: Gemzar + oxaliplatine и 5FU + cisplatine. От радикално оперираните с Klatskin карцином 2–ма (11,7%) са получили предоперативна комбинация от лъчетерапия и системна химиотерапия. При 23 болни (29,8%) са имали операции по други причини, като 3 - ма от тях (3,8%) – за друг вид карцином.

➢ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Няма пациент, оперирани с холангиоцелуларен карцином, на когото да е проведена предоперативно химиотерапия или лъчетерапия. От 12 радикално оперирани при 5 (42%) има предходни операции, но без анамнеза за друг карцином.



Фиг. 46. Сравнително разглеждане на предоперативно лечение при холангиоцелуларен карцином в двете болници

10. Хирургично лечение

10.1.Лапароскопски подход

Чернодробни метастази от КРК

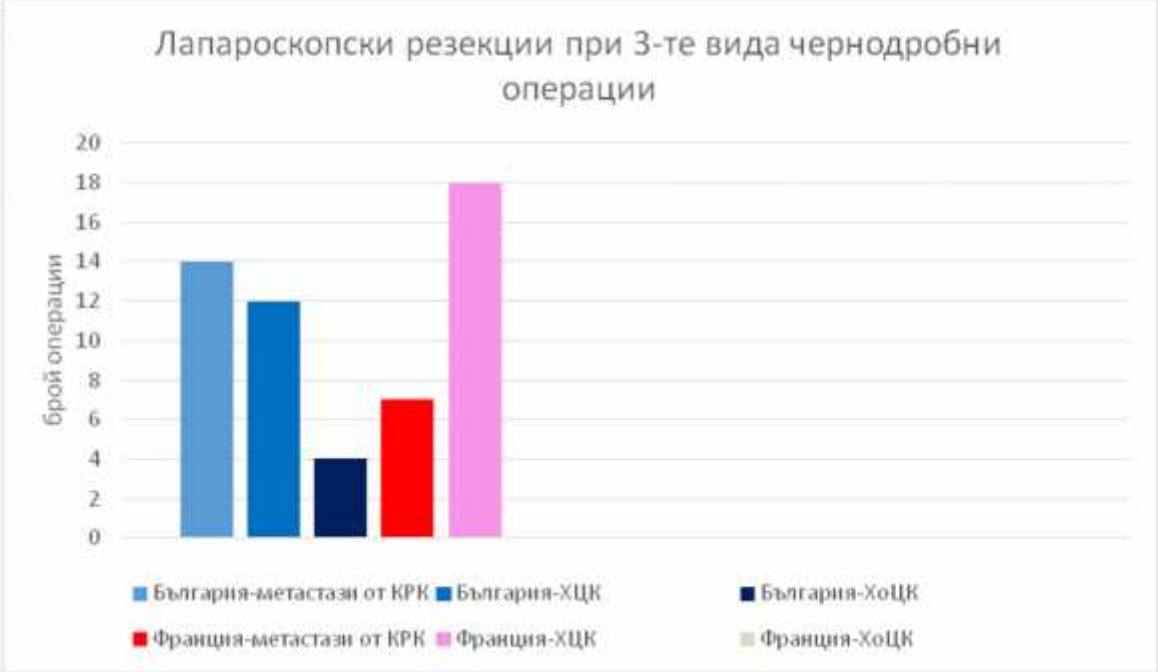
- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Лапароскопска чернодробна резекция е извършена при 8 болни (7%) с метастази от КРК. Извършени са 3 атипични чернодробни резекции в сегменти (2 – 6), 4 са леви лобектомии и 1 дясна хепатектомия. Не е прилаган съдов клампаж и няма случаи на конверсия. Средният обем на кръвозагуба е 160 мл. ± 80 (0 - 250), при средна продължителност на операцията 296 ± 23 мин. (240 - 360). При 3 души (1,5%) е извършена лапароскопска експлорация и пациентите са определени като нерезектабилни.

- ➢ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

В 14 случая (21%) на резектабилни метастази от КРК е приложен лапароскопския подход. В повечето случаи – 9 (13%) са извършени атипични резекции в предни чернодробни сегменти (3 - 6). При 3 пациенти (4%) е извършена лява хепатектомия, а при 2-ма (3%) - лява лобектомия. Не е използван съдов клампаж. Средният обем на кръвозагубата е 230 мл. ± 50 мл. (0 - 400), а оперативното време е 320 ± 60 мин. (240 - 420).

Фиг. 47. Лапароскопска лява хепатектомия при метастази от КРК



Фиг. 48. Извършени лапароскопски чернодробни резекции за метастази от КРК, ХЦК и ХоЦК в двете болници

Хепатоцелуларен карцином

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

От 106 пациенти с чернодробни резекции при 18 (17%) са извършени малки резекции чрез лапароскопски метод. Използвана е 4 или 5 троакарна техника като са резецирани лезии, разположени от 2 - ри до 7-ми сегмент включително. При 3 болни предоперативно е установено повишено портално налягане (3-4 степен езофагеални варици). Пациентите са профилактирани за следоперативно кървене чрез склерозиране.

Пациентите с лапароскопски ЧР имат средно 1,17 ± 0,6 SD броя ХЦК (1 - 3) и среден размер на тумора 36 мм ± 10SD (31 - 78). Средната възраст е 62,32 г. ± 9,11SD (46 - 72). Диабет имат 5 души (5,5%). При 7 (39%) е извършена лява лобектомия, при 9 – сегментектомия (50%) и при 2 – атипична резекция (11). При 9 болни (50%) е приложена Habib-техниката за паренхимна трансекция. При

останалите 7 е използван harmonic scalpel. В 7 случая е използван haemoclip, а при други 7 прекъсването на лявата хепатична вена е извършено с EndoGIA. При 4 пациенти е осъществен лапароскопски Pringle - клампаж. В 4 случая е направена конверсия и операцията завършва с лапаротомия. При 6 болни са наложени лапароскопски шевове поради трудности в хемостазата и билиостаза. Абсорбиращо хемостатично лепило върху транша на резекция е използвано при 10 пациенти (Tachosil, TM, Nycomed, Austria). Интраоперативната хеморагия е средно 330 мл. ± 110 (140 - 560), а средната продължителност на операцията - 300мин ± 77 (240 - 410).

- Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Лапароскопският подход е приложен при 12 пациенти (46%) за извършване на малка чернодробна резекция на ХЦК в сегменти (2 - 7). Направени са 3 леви лобектомии (25%), 7 сегментектомии (58%) и 2 атипични резекции (17%). Веднъж е прилаган лапароскопски Pringle - съдов клампаж, като в 3 случая е извършена конверсия. Средната възраст на оперираните е 64 г. ± 4 (46 - 71), а средния размер на резецирания ХЦК е 73,38 ± 29,69 мм. (34-150). Обемът на интраоперативна кръвозагуба е 281,25 ± 318,79 мл. (0 - 1100), при продължителност на операцията – 321,25 ± 146,69 мин.(160 - 720).

Фиг. 49. Приготвен за прилагане съдов турникет по Pringle при лапароскопска и конвенционална чернодробна резекция

Пациентите с лапароскопски ЧР са имали средно 2 броя ХЦК (1 - 4) ± 0,7SD. На 4 болни (13%) е изпълнена само лапароскопска експлорация и е доказана нерезектабилност с биопсия на метастази. При 7 души (58%) преди операцията, заради повишено портално налягане (3 - 4 степен езофагеални варици) е извършено ендоскопско лигиране за профилактика на постоперативно кървене. При 2-ма оперирани(17%) е установен инсулинозависим диабет. В 7 случая (58%) е приложена Habib - техниката за паренхимна трансекция. При останалите 5 е използван harmonic scalpel, CUSA с LigaSure и haemoclip апликация. При 6 пациенти се налага поставяне на лапароскопски шев поради трудности в хемостазата.

Фиг. 50. Лапароскопска сегментектомия 6 при ХЦК и цироза с прилагане на Habib-техника

Холангиокарцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Не е прилаган лапароскопски подход при чернодробни резекции за холангиоцелуларен карцином.

- ➢ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

В 3 случая (25%) е извършена лапароскопска резекция: 2 леви хепатектомии и 1 лява лобектомия при случаи на периферен холангиоцелуларен карцином. Направена е лимфна дисекция на педикула при всички пациенти. Не е извършен лапароскопски съдов

клампаж, като в 1 случай е приложен Habib – радиофреквентна резекция. Установена е средна интраоперативна кръвозагуба 267мл. ± 163 (100 - 450) при оперативно време 310 мин.(300 - 480).

10.2. Habib – метод за радиофреквентна резекция

Чернодробни метастази от КРК

- ✓ В Болница Paul Brousse, Paris, Fance

Не и използван методът при чернодробни резекции за метастази от КРК.

- ➢ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Приложен е при 4 случая (6%): 1 лява и 1 дясна задна хепатектомии и 2 отворени парциални резекции на слезката. Не са установени интраоперативни и постоперативни усложнения, свързани с пралагане на метода.

Хепатоцелуларен карцином

- ✓ В Болница Paul Brousse, Paris, France

При 9 пациенти (50%) от 18 лапароскопски резекции е използвана методиката на Habib, като не е прилагана при отворени операции.

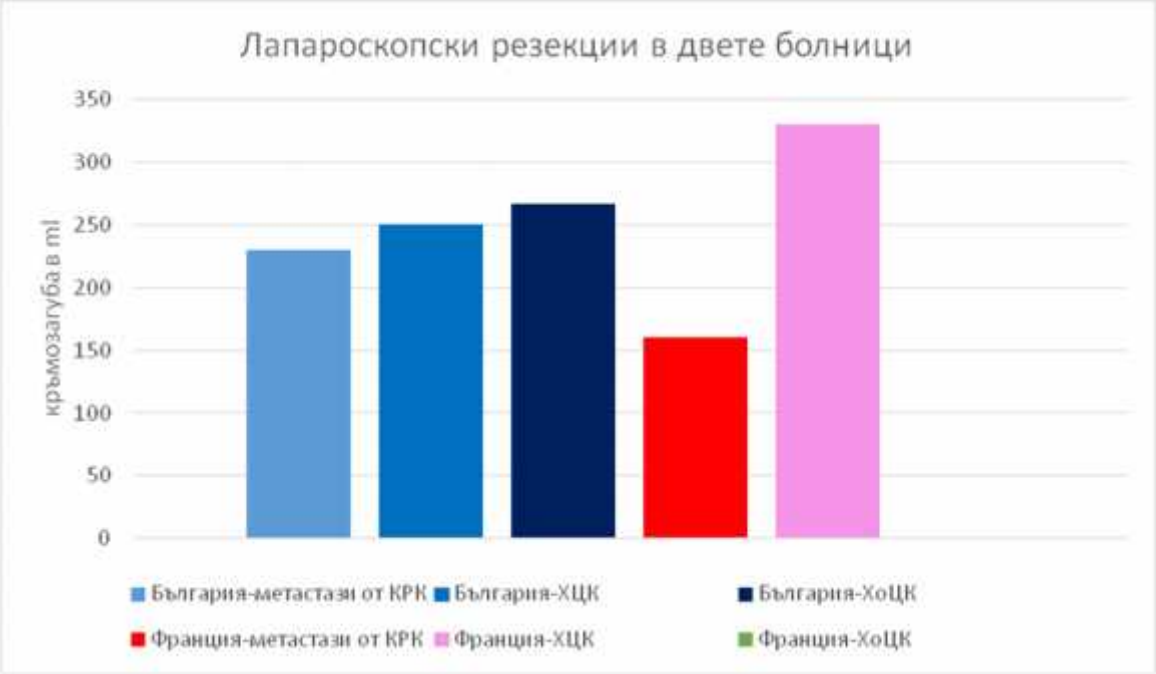
- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Радиофреквентна резекция по Habib е приложена при 7 болни с лапароскопски чернодробни резекции и при 1 пациентка с отворена чернодробна резекция – общо 8 случая (31%).

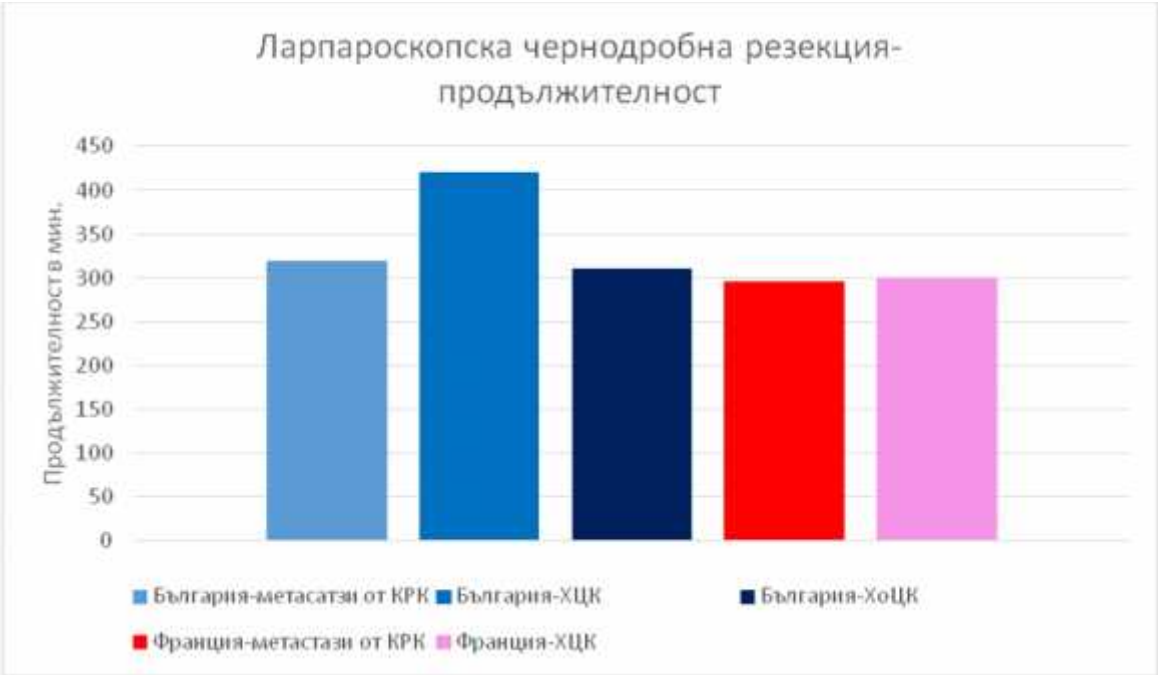
Холангиоцелуларен карцином

- ✓ В Болница Paul Brousse, Paris, France и Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“ не е прилагана техниката на Habib за радиофреквентна чернодробна резекция при този тумор.
- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“.

Техниката на Habib – за радиофреквентна чернодробна резекция е приложена в 1 случай на периферен холангиоцелуларен карцином при лапароскопска операция.



Фиг. 51. Кръвозагуба при лапароскопски чернодробни резекции за метостози от КРК, ХЦК и ХоЦК в двете болници



Фиг. 52. Продължителност на лапароскопската чернодробна резекция в двете болници за метастази от КРК, ХЦК и ХоЦК

10.3. Конвенционална чернодробна резекция

Чернодробни метастази от КРК

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Като достъп е използван бисубкосталният кожен разрез, разширен вертикално при тясна гръдна апертура.

От 133 пациенти, планирани за радикална чернодробна резекция, при 14 (10,5%) операцията завършва като експлоративна. Най-честата причина за нерезектабилност е екстрахепатална дисеминация на процеса – 8 души (57%), контралатерално засягане на хепатални вени и / или хилусни съдови структури – 6 (43%). Основен способ за откриване или потвърждаване на интрахепаталната нерезектабилност е интраоперативната ехография (100%). При останалите 119 болни, преценени като резектабилни, е извършена

радикална чернодробна резекция.

При 19 пациенти (16%) чернодробната резекция е симултанна (малки чернодробна резекции и резекция на първичния карцином). При тях са извършени множествени атипични метастазектомии или малки анатомични резекции в съчетание с резекция на първичния колоректален карцином. Чернодробните резекции са малки анатомични при 5 (24%) и атипични в 14 случая (76%). Не е изпълнявана голяма чернодробна резекция и не е прилагано едномоментно третиране на метастази с РФА и криоаблация. В 11 случая (58%) поради дебелочревния карцином е извършена лява хемиколектомия/ резекция на сигмата, в 6 случая (31%) – дясна хемиколектомия, а при 2-ма (11%) - резекция на ректум. С оглед предпазване от септична контаминация на оперативното поле винаги първо е извършвана чернодробната резекция. Клампаж по Pringle - (само) е приложен при 18 пациенти (95%). Средният обем на оперативна кръвозагуба е 240 мл ± 90 (0 - 350). Хемотрансфузия има само при 1 пациент с 2 сака Er - маса (7%). Оперативното време е 230 мин. (180 - 320).

При пациенти с множествени чернодробни метастази са осъществени 78 2-етапни операции (чернодробна резекция – химиотерапия - резекция на първичния карцином). В този случай са направени анатомични резекции в 73 случая (58%), а при 5 пациенти (42%) – неанатомични резекции. Извършени са 52 (71%) големи / разширени чернодробни резекции и 21 – 29 % малки такива. В тази група 8 от операциите са лапароскопски – 1 голяма, 4 малки и 3 атипични чернодробни резекции. Съдов клампаж е приложен при 64 болни (82%), от него селективен при 9 (14%), Pringle - клампаж – 50

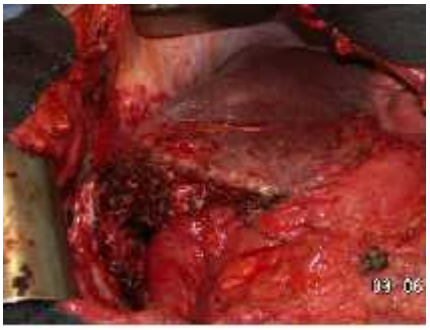
(78%) и тотално съдово изключване - в 5 (8%). Средната оперативна кръвозагуба е 450мл. ± 80 (260 - 800), като при 39 пациенти (50%) са хемотрансфузирани до 2 сака Er – маса вкл., а при 8 (10%) – над 2 сака. Средното оперативно време е 340 мин. (220 - 510).

От пациентите с 2-етапни операции техниката на 2-етапна чернодробна резекция е приложена в 7 случая (6%). Чернодробната резекция е комбинирана с криоаблация (4 случая) и РФА (3 случая). Всички са големи или разширени чернодробни резеции. При всички оперирани е приложен Pringle – съдов клампаж. Средната оперативна кръвозагуба е 870 мл. ± 110 (380 - 1600), като при 6 (86%) са хемотрансфузирани до 2 сака Er - маса (вкл.), а при 1 пациент – над 2 сака. Средното оперативно време е 330 мин. (180 - 450).

При 10 болни е извършена чернодробна резекция на голяма солитарна метастаза (≥5 см.) без неоадювантна химиотерапия - 3 големи и 7 малки чернодробни резекции според размера и локализацията на метастазата, като атипичните са 5 (50%). Съдов клампаж по Pringle е приложен при 3 (30%). Средният обем на кръвозагуба е 220 мл. (180 - 420). При 2-ма е извършена хемотрансфузия (20%), като са трансфузирани до 2 сака Er - маса. Оперативното време е средно 250 мин. (160 - 370).

Чернодробната резекция на голяма солитарна метастаза е съчетана с неоадювантна химиотерапия при 12 души - 5 големи и 7 малки. От тях анатомични са 8 резекции (67%). Съдовият клампаж е приложен при 8 пациенти (67%), като средния обем на кръвозагуба е 780 мл. (560 - 1400). Хемотрансфузия е осъществена при 6 (50%), като в 4 случая са трансфузирани повече от 2 сака Er маса (33%). Средната продължителност на операцията е 310 мин. (290 - 400).

Всички операции завършват с поставяне на 1 контактен дрен.

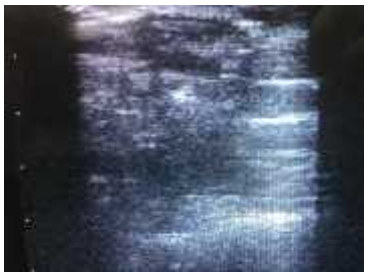


Фиг. 53. Дясна хепатектомия за метастастаза от КРК с лимфна дисекция на хепатодуоденалния лигамент

- Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При лапаротомията и използван винаги бисубкостален кожен разрез.

От планирани 71 чернодробни резекции интраоперативно е установена нерезектабилност при 4 (6%) и операцията завършва като експлоративна. Основната причина е екстрахепаталната дисеминация (генерализирана карциноза) при 3-ма. При 1 се установи двустранен контакт с хилусните съдове на централно разположена метастаза. Интраоперативната ехография има диагностична стойност при 7 пациенти (10%) с интраоперативно откриване на нова метастаза, но е приложена общо в 36 случая (54%).



Фиг. 54. Интраоперативна ехография без контраст с диагностика на дълбоко и повърхностно разположена чернодробна лезия.

При останалите 67 пациенти е извършена планирана чернодробна резекция. Съдов клампаж е приложен от всички резектабилни случаи при 43 болни (64%), от които селективен - при 39 (58%), а Pringle - клампаж - в 4 случая (6%). С цел намаляване до минимум интраоперативната хеморагия е приложена техниката за селективно екстрахепатално съдово лигиране на частта за резекция, като тотално съдово изключване не е прилагано.

Фиг. 55. Демаркация на левия черен дроб след тотална девасуларизация на участъка за резекция след екстрахепатално лигиране на лява артерия хепатика, ляв портален клон и лява хепатална вена. Макроскопски вид на препарата преди паренхимна трансекция и лява хепатектомия.

Средната оперативна кръвозагуба за всички чернодробни резекции е 255 мл. ± 160 (100 - 900), като при 6 (9%) е извършена хемотрансфузия над 2 сака Er - маса, а при 20 (30%) е хемотрансфузиран 1 сак. Средното оперативно време е 360 ± 60 мин. (240 - 420).

В 13 случая (19%) е осъществена чернодробна резекция на 1 метастаза > 5 см без предварителна неоадювантна химиотрапия. В 5 случая (7%) е извършена отворена симултанна резекция (1 път с предна резекция на ректум, при 1 пациент с резекция на сигма, 2 пъти с дясна хемиколектомия и 1 път с резекция на колон трансверзум). В 7 случая (12%) е извършена лапароскопска резекция на солитарната

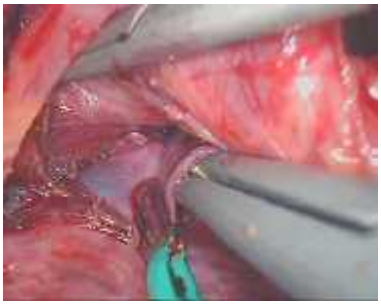
метастаза също без предварителна неоадювантна химиотерапия – 2 анатомични и 5 атипични резекции. При 5 симултанни отворени резекции не е извършвана анатомична, голяма чернодробна резекция, както и резекция на множествени двустранни метастази. Не е прилаган способ и за едномоментно третиране на метастази с РФА или криоаблация. При 2-ма пациенти (11%) е приложен клампаж по Pringle. Средният обем на оперативна кръвозагуба е 150 мл ± 60 (100 - 350). Хемотрансфузия на 1 сак Er-маса е извършена при 1 пациент с (<1%). Оперативното време е 300 ± 20 мин. (240 - 420).

Фиг. 56. Симултанна резекция – КАТ, лява хепатектомия и дебелочревна резекция при метастатичен аденокарцином на ректума

В 29 случая (43%) с множествени чернодробни метастази чернодробната резекция е съчетана при всички пациенти с неоадювантна химиотерапия. При 6 пациенти (9%) чернодробната резекция е 2-етапна конвенционална, като в 3 случая е комбинирана с РФА. При 2-етапната чернодробна резекция е използвана техника на портална емболизация (2 случая) и на портално лигиране (2 случая).

Във всички случаи е използван селективен или Pringle – клампаж.

Средният обем на интраоперативна кръвозагуба е 280 мл. ± 60 (100 - 500). Хемотрансфузирани са 6 пациенти (100%) и в 6 случая с > 2 сака Er - маса. Оперативното време е 340 ± 20 (300 - 460).

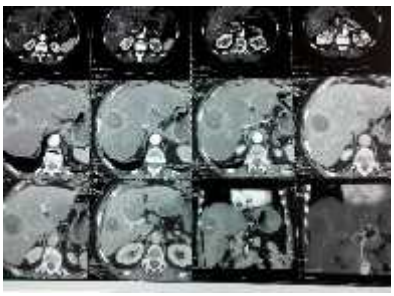


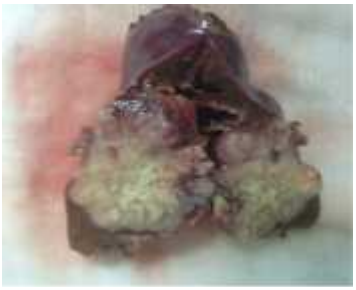
Фиг. 57. Конвенционална и лапароскопска техника на лигиране на десен портален клон

Чернодробната резекция при множествени, двустранни метастази е едноетапна в 23 случая (34%), от които 7 лапароскопски (30%) и 16 отворени. В 3 случая резекцията е комбинирана с РФА. Отворените операции са 14 анатомични (61%) и 2 (9%) атипични , като има 6 големи и 8 малки чернодробни резекции. Максималният брой отстранени метастази е 14. Средният обем на интраоперативна кръвозагуба е 280 мл. ± 60 (100 - 500). Хемотрансфузирани са 6 пациенти (38%), като в 3 случая с > 2 сака Er - маса. Оперативното време е 360 ± 20 (300 - 420).

При 25 пациенти е извършена чернодробна резекция на голяма солитарна метастаза (≥ 5 см.) съчетана с неоадювантна химиотерапия.

В 8 случая (32%) е съчетана с комбинирана резекция на съседен орган: 2 пъти с парциална резекция на слезка, 2 пъти резекция на стомах и дуоденум, 2 резекции на колон трансверзум и 2 - парциални резекции на диафрагма. Средният обем на интраоперативна кръвозагуба е 420 мл. ± 150 (220 -600). Хемотрансфузирани са 16 (64%), като в 3 случая с >2 сака Er - маса.Оперативното време е 280 ± 30 (240 - 380). Всички лапаротомии са завършили с поставяне на 1 контактен дрен.



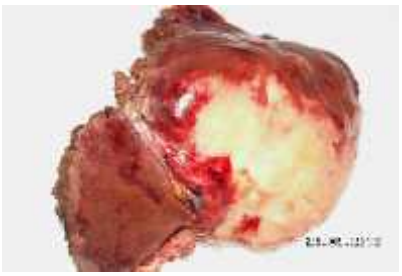


Фиг. 58. Бисегментектомия 4B- 5 при солитарна метастаза от КРК

Фиг. 59. Бисегментектомия 4A-8 и лява лобектомия при солитарна метастаза от КРК

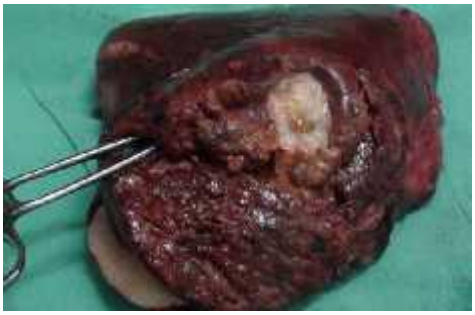
Фиг. 60. Сегментектомия 6 при солитарна метастаза от КРК

Фиг. 61. Сегментектомия 7 при солитарна метастаза от КРК

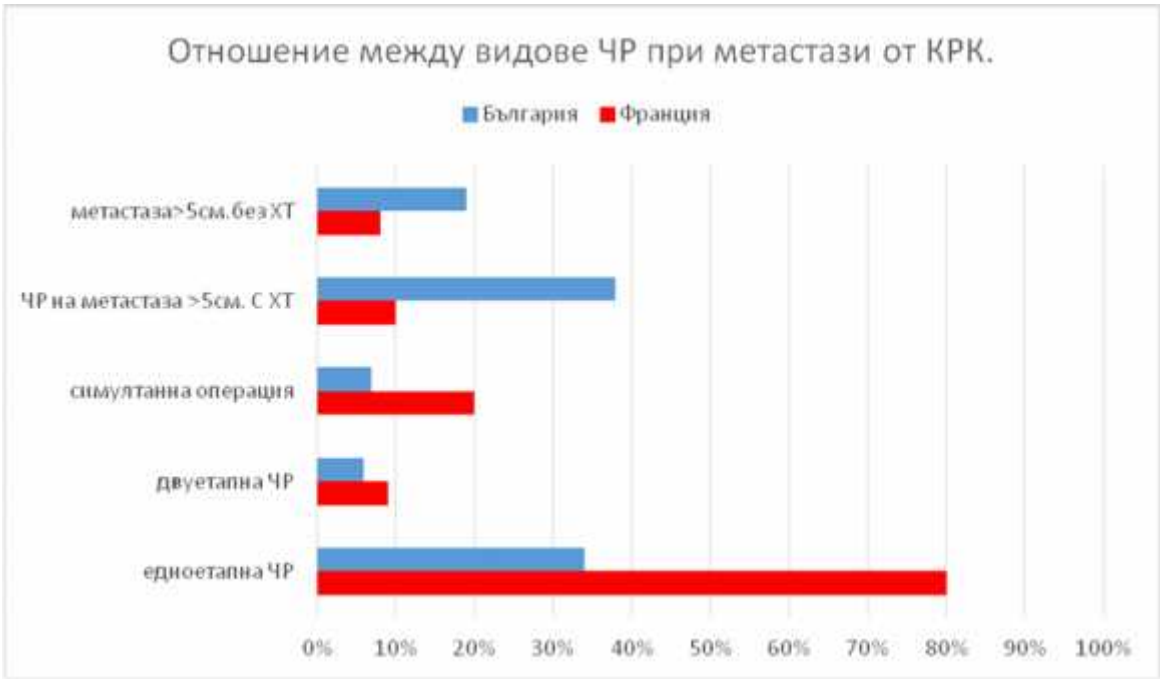


Фиг. 62. Лява хепатектомия при резекция на солитарна метастаза от КРК

Фиг. 63. Бисегментектомия 6-7 и парциална резекция на слезката при метастази от КРК



Фиг. 64. Блокова резекция -централна бисегментектомия 4B и 5 – при метастази от КРК с резекция на стомаха



Фиг. 65. Конвенционални оперативни интервенции при пациенти с метастази от КРК в двете болници

Фиг. 66. Отношение между интраоперативната кръвозагуба при отделните оперативни подходи в двете болници

Фиг. 67. Хемотрансфузирани пациенти ≥ 2 сака Er-маса при различни видове подход за чернодробна резекция в двете болници на пациенти с КРК

Хепатоцелуларен карцином

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При всички пациенти е използван бисубкостален кожен разрез с разширение към ксифоидния израстък на гръдната кост, според ширината на гръдната апертура.

При извършване на чернодробна резекция на ХЦК извър Миланските критерии туморът е със среден размер 52 ±19мм.(30-108).

По време на 19 (48%) големи и разширени чернодробни резекции, всички след портална емболизация, винаги е прилаган съдов клампаж по време на паренхимната трансекция. Предният достъп и hanging прийомът е използван в 3 случая. Средната продължителност на клампажа е 49 мин. ± 13 SD (28 - 67). Pringle - клампаж е приложен при 13 пациенти (68 %), при 3-ма (16%) е

извършено тотално съдово изключване с локално охлаждане, а при останалите 3-ма (16%) – само селективен клампаж. Средната интраоперативна кръвозагуба е 920 ± 100 мл. (410 – 1700). При 17 души (89 %) е осъществена интраоперативна хемотрансфузия на ≥ 2 сака Er - маса, а при 2 (11%) - под 2 сака.

От всички 29 резекции без портална емболизация: 22 малки (76%) и 7 големи (24%), при 16 пациенти не е извършен съдов клампаж (55%), при 13 (45 %) е приложен Pringle - клампаж. Интраоперативна кръвозагуба е 680 ± 130 мл. (360 – 1250). Интраоперативна хемотрансфузия са получили 15 пациенти (52%), при 8 (28%) ≥ 2 сака Er - маса.

При 61 болни с чернодробни резекции в Миланските критерии са извършени 29 малки (48%) и 14 големи (22%) операции и 18 (30%) лапароскопски чернодробни резекции. Средният размер на тумора е 36 ± 4мм.(10-90). Белези на портална хипертония имат 5 (8%). При 36 (59 %) е приложен Pringle - клампаж, а селективен клампаж – при 4 (7%), като при 3-ма (5%) – тотално съдово изключване с вено - венозен bypas. Предният достъп и hanging прийома е използван при 1 пациент. Интраоперативната кръвозагуба е 610 мл. ± 100 (420 – 1350). Интраоперативна хемотрансфузия са получили 17 пациенти (28 %), при 6 (10%) ≥ 2 сака Er - маса.

При извършени 53 първични чернодробни трансплантации са установени метастатични лимфни възли на 5 пациенти и операцията завършва като експлоративна. Времето за хепатектомия е 110 ± 24 мин, времето за студена исхемия е средно 370 мин. ± 168, а за топла исхемия – 34 мин ± 9. Оперативното време е 8 ч ± 1,3. Интраоперативна кръвозагуба е 1380 мл. ± 1133, като са

хемотрансфузирани средно 12,3 сака Er - маса при 41 пациенти (78%). Най-често е използвана техника за реконструкция е модифицирана piggyback – техника (40 болни - 77%). Класическата техника с отстраняване на вена кава и вено-венозен by pass е приложена в 11 случая (21%).

При 11 пациенти със “salvage” чернодробна трансплантация е регистрирано време за хепатектомия – 132 ± 34 мин., за студена исхемия - средно 350 мин. ± 120, а за топла исхемия – 44 мин ± 12. Оперативното време е 9 ч ± 1,4. Интраоперативна кръвозагуба е 1860 мл. ± 1150, като са хемотрансфузирани всички пациенти със средно 18,6 сака Er - маса. Класическата техника с отстраняване на вена кава и вено - венозен bypass е приложена в 7 случая (64%).

При всички операции е бил поставен 1 контактен дрен.

- Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Използван е също бисубкосталният кожен разрез, като при нужда е разширен към ксифоидния израстък.

При експлорацията не е установена екстрахепатална дисеминация на карцинома и всички резекции са извършени с цел R0 радикална операция.

Всички 14 конвенционални чернодробни резекции са извършени при ХЦК извън МК със среден размер 61,85 ± 20,70 мм. (38-120). Интраоперативната кръвозагуба е 257,69 ± 257,27 мл. SD (50 - 1000). Средната продължителност на клампажа е 37 мин. ± 12 SD (22-57), като продължителността на отворената операция е 286,15 ± 145 мин. (120-720). При 5-те големи чернодробни резекции на ХЦК извън МК след портална емболизация е използван винаги съдов клампаж по време на паренхимната трансекция Средната кръвозагуба е 640 ± 110

мл. (450-1000), като при всички е извършена хемотрансфузия на ≥ 2 сака Er - маса. От 9-те малки чернодробни резекции също на ХЦК извън МК без портална емболизация при 4 пациенти е извършен съдов клампаж (44 %), като в 1 случай е използвана радиофреквентна резекция по метода на Habib. Интраоперативна кръвозагуба е 240 ± 70 мл. (120 – 750). Интраоперативна хемотрансфузия е извършена в 6 случая (67%), като при 3 (50%) ≥ 2 сака Er - маса.

Всички лапаротомии са завършвали с 1 контактен дрен с изключение на 4 пациента оставени без дренаж.

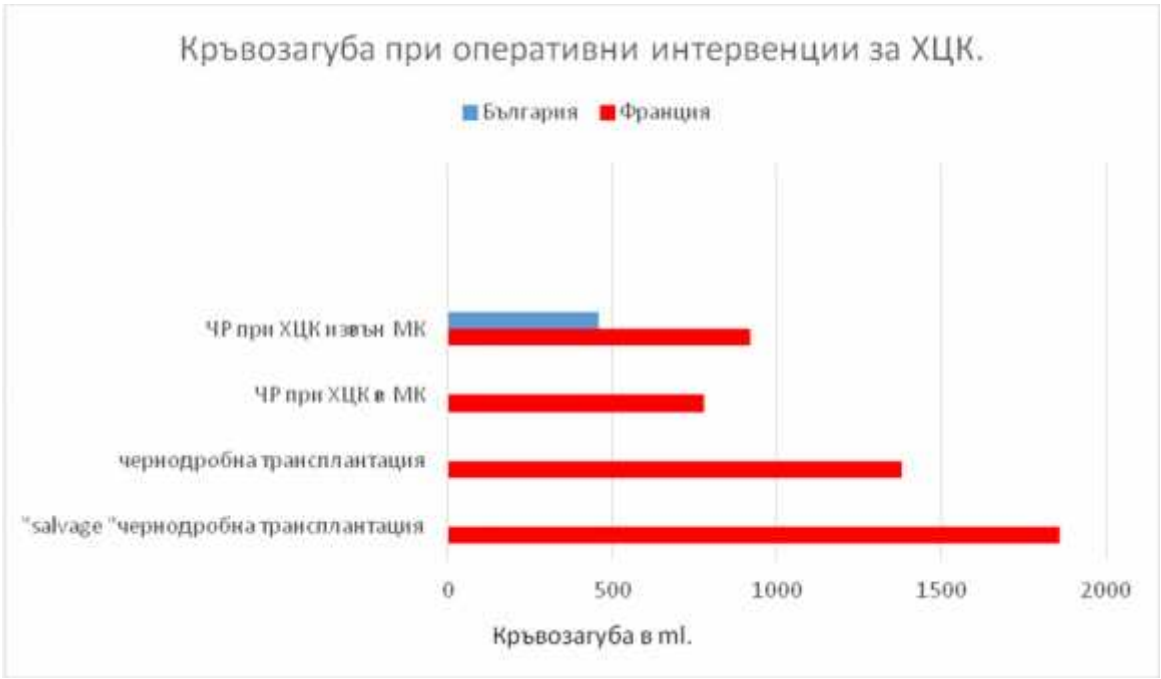
Фиг. 68. Централна бисегментектомия при резекция на ХЦК

Фиг. 69. Централна хепатектомия при чернодробна резекция на авансирал ХЦК

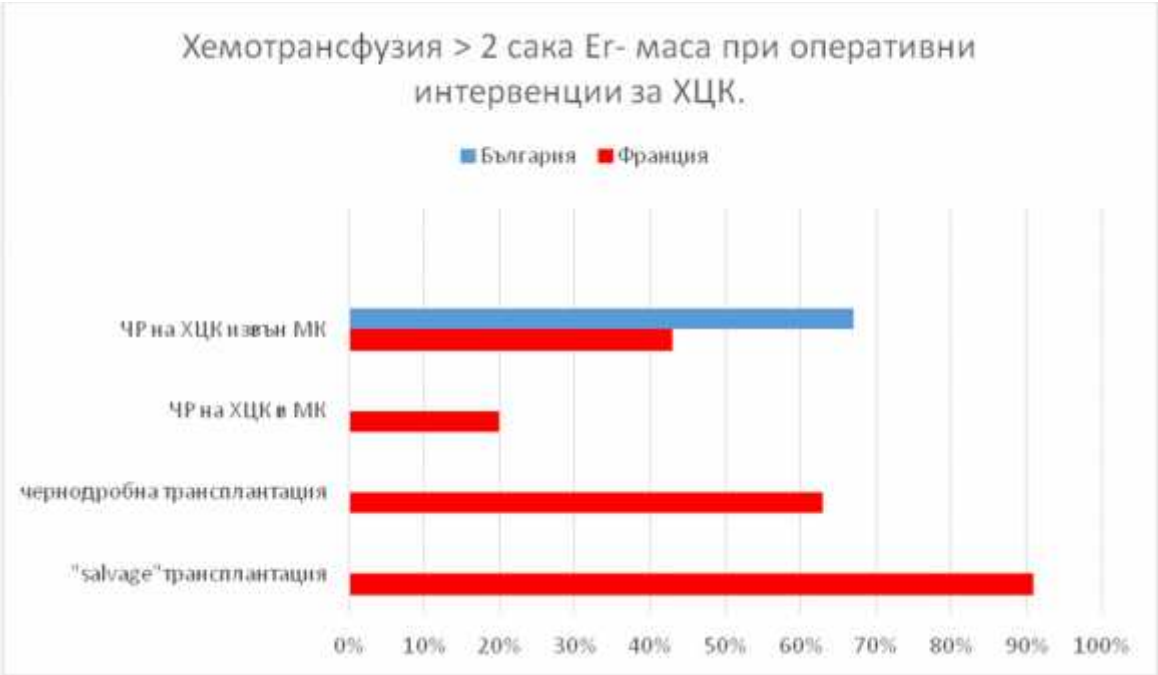
Фиг. 70. Дясна хепатектомия с резекция на диафрагмата при ХЦК

Фиг. 71. Резекция на 8 сегмент при ХЦК

Фиг. 72. Резекция на 7 сегмент и бисегментектомия 6+7 при ХЦК с цироза



Фиг. 73. Сравняване на резултати от кръвозагубата при оперативни интервенции в двете болници на пациенти с ХЦК



Фиг. 74. Сравняване на интраоперативната хемотрансфузия при оперативни интервенции за ХЦК в двете болници

Холангиоцелуларен карцином

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Използван е бисубкостален кожен разрез, който при необходимост е разширен във вертикална посока.

Решението за типа на чернодробната резекция е взето в зависимост от: страната на чернодробния дисморфизъм (лобарна атрофия, ретракция на капсулата), степен на съдова инфилтрация от карцинома и нивото на билиарна инфилтрация (стадиране по Bismuth - Corlette класификация). При всички пациенти окончателното решение за обема на чернодробна резекция е взето след интраоперативна ехография. Операцията е извършена с цел радикална R0 резекция, като при 13 пациенти (16,8%) завършва като експлоративна. Най-честите причини за нерезектабилност са карциноза на педикула в 6

случая (46%), екстрахепатална карциноза на разстояние при 2 (15%), субкапсуларни чернодробни метастази в 3 (24%) и двустранна съдова инфилтрация или артериопортална инфилтрация в 2 (15%).

При всички планирани разширени чернодробни резекции е извършена предварителна портална емболизация.

При всички резектабилни пациенти с Klatskin тумор е приложена ‘’en bloc” резекцията (според концепцията на Neuhaus). В 9 случая (29%) резултатът от гефрирното изследване показва метастатични ЛВ по хода на хепатодуоденалния лигамент, което не контраиндицира операцията. При всички 17 болни (100%) с Klatskin тумор и при 3 пациенти с интрахепатален холангиоцелуларен карцином (21,4%) е извършена резекция на екстрахепаталните жлъчни пътища с осъществяване на трансмезоколична билиодигестивна анастомоза a.m. Roux. При всички анастомози е извършена протекция на анастомозата с дренаж по Witzel. При всички 17 болни с Klatskin карцином (100%) и при 5 пациента с периферен холангиоцелуларен карцином (35,7%) е извършена резекция на 1 сегмент. При систематично изпращане на материал от билиарната резекционна линия за бързо хистологично изследване в 8 случая (25,8%) е получен позитивен отговор и се налага ререзекция на жлъчния канал. В 6 случая (75%) това е след извършване на лява или разширена лява хепатектомия. При 6 души (19,3%) е извършена съдова резекция (4 пъти венозна и 2 пъти артериална), като възстановяването е с директна анастомоза, графт или трупна вена. В 4 от случаите (67%) съдовата резекция е след лява и в 2 от случаите след дясна хепатектомия. При 27 от радикално оперираните пациенти (87%) е изпълнен тотален съдов клампаж и при 4 (13%) – тотално съдово

изключване без клампаж на вена кава инфериор. Средната кръвозагуба е 1150 мл. ± 230 (860 - 2450), като при 31 болни (100%) са хемотрансфузирани, средно с 3,1 сака (2 - 11), а средното оперативното време е 354 мин. (189 - 620).

- Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Окончателното решение за обема на чернодробната резекция е взето след пълна абдоминална експлорация. Поради технически причина само при 5 пациенти (41,6%) е използвана интраоперативната ехография като диагностично средство. При всички е приложена „non-touch“ техника на чернодробна резекция с лимфна дисекция на хепатодуоденалния лигамент и tr.coeliacus. При 4-ма на гефрирно изследване (33,3%) е установен метастатичен възел на нивото на хепатодуоденалния лигамент, от 7 сигнификантни ЛВ на предоперативната образна диагностика, което не е контраиндиция за оперативната интервенция. Целта на всички операции е R0 чернодробна резекция.

При всички 5 болни с Klatskin тумор е извършена резекция на 1 - ви сегмент и отстраняванена на екстрахепаталните жлъчни пътища.

При 2 случая на разширена лява и 1 централна хепатектомия (при дясна резекционна линия), т.е. в общо 3 случая (25%) е установена гефрирно R1 инфилтрация, което отново налага перезекция на билиарния канал. При 3-те случая на централна хепатектомия е извършена в 2 случая билиодигестивна анастомоза a.m. Roux трансмезоколично с 2 билиарни канала вдясно и 2 вляво. При 1 случай билиодигестивната анастомоза е извършена с 2 билиарни канала вдясно и 1 общ вляво. При 3-те разширени леви хепатектомии билиодигестивната анастомоза е извършена с 2

билиарни канала. При всички случаи има протекция на билиодигестивната анастомоза с дренаж a.m.Witzel. При 1 случай е изпълнена тангенциална резекция на порталната вена. Тотален съдов клампаж има при 6 пациенти (50%), като при 2-ма е комбинирано със селективно тотално изключване на резецирания черен дроб (контрол на хепатичните вени). Средният обем на кръвозагуба е 375 мл. ± 100 (150 - 1100). При 5 души (42%) има интраоперативна хемотрансфузия средно 2 сака Er - маса (1 - 3). Оперативното време е средно 370 мин. (320 - 480).

Фиг. 75. Централна хепатектомия при Klatskin холангиоцелуларен карцином: дисекция на портални и артериални структури на нивото на чернодробния хилус след отстраняване на препарата с холедоха

Фиг. 76. Дясна хепатектомия при холангиоцелуларен карцином с поставен перкутанен билиарен дренаж в левия билиарен канал (преди и след извършена билио-дигестивна анастомоза)

Фиг. 77. Разширена лява хепатектомия при холангиоцелуларен карцином - черен дроб след резекция, препарат и макроскопски вид на тумора

Фиг. 78. Периферен холангиоцелуларен карцином и извършена лява хепатектомия с макроскопски вид на препарата

Фиг. 79. Сравнителни резултати от среден обем на хеморагия и честота на хемотрансфузирани пациенти при ЧР за ХоЦК в двете болници

11. Следоперативна химиотерапия и лъчетерапия

Чернодробни метастази от КРК

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

След радикална чернодробна резекция за метастази от КРК (119), адювантна химиотерапия са получили 102-ма (86%), а от нерезектабилните - 48 пациенти (67%). Лъчетерапия е била назначена в 36 случая (19%) от всички пациенти с КРК.

При 12 (52%) от 23 случая с „изчезнали“ след химиотерапия метастази е настъпил рецидив и е започната регионална интраартериална химиотерапия с оксалиплатина.

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При пациентите след чернодробна резекция 51 (76%) са получили постоперативна химиотерапия, а от нерезектабилните случаи на метастази от КРК – 19 (61%). Лъчетерапия е назначена при 19 души (70%) от тези с диагноза карцином на ректума (27). Само 1 пациент е получил регионална интраартериална химиотерапия с оксалиплатина.

Хепатоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

В следоперативния и следтрансплантационен период във френската болница е приложена химиотерапия при 134 (83%), химиоемболизация при 33 пациенти (20%), а РФА при 18 души (11%).

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

В постоперативния период 15 болни (58%) получават химиотерапия, 4 (15%) - химиоемболизация и при 13 (50%) е приложена РФА за рецидив в черния дроб.

Холангиоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При всички 10 пациенти (32%) с доказана хистологично R1 резекция е извършена постоперативна лъчетерапия. При 28 болни (90,3%) с положителни ЛВ, периневрална , микросъдова инфилтрация лечението е продължено с Gemox (gemcitabine, oxaliplatine). При рецидив на заболяването е използвана комбинацията cetuximab - gemox.

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

От всички 10 пациенти след чернодробна резекция по повод холангиоцелуларен карцином, химиотерапия Gemox (gemcitabine + oxaliplatine) са получили 8 (80%). Няма болен с лъчетерапия след чернодробна резекция при установен рецидив на заболяването.

Фиг. 80. Сравнително представяне на приложено адювантно лечение след ЧР при пациенти с метастази от КРК, ХЦК и ХоЦК в двете болници

12. Следоперативни резултати

12.1. Следоперативен хистологичен резултат

Чернодробни метастази от КРК

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Само при 119 пациенти с резецирани чернодробни метастази трайния хистологичен препарат след резекция на първичния карцином установява:

Т1 на карцинома при 7 случая (6%).

Т2 - в 13 случая (11%)

Т3 - в 74 случая (62%)

Т4 - в 25 случая (21%).

Регионални лимфни възли са установени при 51 пациента (43%).

Степентта на диференцираност на тумора е определена като : добре диференциран – 27 (23%), средно диференциран - 54 случая (45%) и слабо диференциран – 38 случая (32%).

Средната големина на метастазите е 36 мм ± 11мм (18 - 102).

При изследване на 436 метастази R0 резекция е установена в 369 случая (85%) и R1 при 67 метастази (15%).

В 4 (16%) от 23 случая на „изчезнали“ от ефективна химиотерапия метастази са намерени витални малигнени клетки.

Положителни лимфни възли на ниво хепатодуоденален лигамент са регистрирани в 73 случая (61%), а около tr. coeliacus - при 5 пациенти (4%), от които 3-ма без неоадювантна химиотерапия.

При хистологичното изследване на нетуморния черен дроб след неоадювантна химиотерапия се установява:

Стеатоза ≥ 30% при 31 пациенти (26%), фиброза в 27 случая

(23%), съдови промени при 14 (12%) и CASH при 44 пациенти (37%).

Хистологичното чернодробно изследване при пациенти без неоадювантна химиотерапия показва стеатоза ≥ 30% при 1 пациент (9%), фиброза - 1 пациент (10%), съдови промени при 1 (3%), CASH в 1 случай - 12%.

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При 67 пациенти с чернодробни резекции хистологичния резултат на първичния тумор установява:

Т1 на карцинома при 5 случая (4%).

Т2 - в 13 случая (19%)

Т3,Т4 - в 49 случая (73%)

Метастази в регионалните лимфни възли на първичния карцином се установяват в 25 случая (37%).

Степента на диференцираност на тумора е определена като: добре диференциран – 24 (35%), средно диференциран - 25 (38%) и слабо диференциран - 18 (27%).

Единичната метастаза е със среден размер 57 мм ± 4мм (39 - 130), докато множествените метастази са със среден размер 27мм ± 3 (26 - 42). При изследване на 193 метастази R0 резекция е установена в 177 случая (92%) и R1 - при 16 метастази (8%).

Положителни лимфни възли на ниво хепатодуоденален лигамент са намерени в 32 случая (48%), а при tr. coeliacus - в 7 случая (10%).

При хистологичното изследване на черен дроб след неоадювантна химиотерапия са регистрирани следните промени:

Стеатоза ≥ 30% при 29 пациенти (43%), фиброза - 5 (7%), съдови промени при 3 (5%), без белези за CASH.

Хистологичното чернодробно изследване при пациенти без

неоадювантна химиотерапия показва стеатоза ≥ 30% при 27 случая (40%), фиброза - 5 (7%), липса на съдови промени и белези на CASH.

Хепатоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Като „голям“ хепатоцелуларен карцином е дефиниран тумор > 5 см.

След извършените 106 чернодробни резекции по повод ХЦК окончателния хистологичен резултат показа:

Микросателитоза при 46 пациенти (43%), микросъдова инфилтрация в 63 случая (59%), а микросъдови туморни емболи при 18-17%. Макросъдова инфилтрация на сегментно ниво е установена при 3 пациенти (3%).

ХЦК ≥ 30 мм. се определи при 57 пациента (54%), като средния размер на тумора е 54мм. ± 6 SD. Според Edmonson-Steiner стадиране G1 – G2(45-42%), а G3 - G4 ХЦК имат 61 пациенти (58%).

По Metavir патологичните промени в черния дроб са оценени като F1,2 – 38 (36%) F3,4 – 68 (64%). R0 е определена чернодробната резекция при 92 (87%) и R1 – 14 (13%). Според TNM класификация от 106 чернодробни резекции 3(3%) са T1, 54 (51%) – T2, 42 (40%) – T3 и T4A – 7 (7%).

При 53 първични чернодробни трансплантации по повод ХЦК трайният хистологичен препарат показа:

Микросателитоза при 11 пациенти (21%), като микросъдова инфилтрация се установи при 17 (32%), а макросъдова инфилтрация при 2 (4%). ХЦК ≥ 30 мм. беше определен при 13 случая (24%).

Средният размер на тумора е 25 мм. ± 7SD (23 - 33), като

съгласно Edmonson-Steiner градиране с G1 – G2 (41 – 77%) G3 - G4 са 12 пациенти (23%).

На хистологичния препарат при лапароскопските чернодробни резекции се установява микросателитоза при 7 болни (39%) с микросъдова инфилтрация при 10 (57%). Макросъдова инфилтрация не се намира. ХЦК ≥ 30 мм. имат 16 пациенти (89%), като средният размер на тумора е 54 мм. ± 6 SD. Според Edmonson-Steiner градиране G1 – G2 (6-35%), а G3 - G4 ХЦК е определен при 12 болни (65%).

При хистологичното изследване на чернодробния паренхим след ЧР е установена макровакуоларна стеатоза ≥ 30% при 29 пациенти (27%).

При хистологично изследване на 109 радикално оперирани пациенти с ХЦК метастатични лимфни метастази са установени при 8 пациенти (7%) на ниво на хепатодуоденалния лигамент и 1 случай (1%) на ниво на tr.coeliacus.

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Постоперативният хистологичен резултат констатира, че има микросателитоза при 10 пациенти (38%). Микросъдова инфилтрация е установена при 12 случая (46%), като макросъдова инфилтрация и туморни емболи на сегментно ниво са установени при 4 от тези 12 пациенти (15%). От прегледани 72 възела на нивото на lig.haepatoduodenalae са намерени метастази в 8 от тях (11%), без ЛВ около tr.coeliacus. Всички резекции са дефинирани като R0. Средният размер на ХЦК е 67 мм. ± 3 SD. Според Edmonson - Steiner стадиране, G3 - G4 ХЦК има при 17 болни (65%), а G1 - G2 при 9 (35%) По Metavir патологичните промени в черния дроб са оценени като F1,2 – 7 (26%) F3,4 – 19 (73%). R0 е определена чернодробната резекция при 18

(69%) и R1 – 8 (31%).

Според TNM класификация на 26 чернодробни резекции 19 (73%) – T3 и T4A – 7 (27%).

Макровакуоларна стеатоза ≥ 30% на чернодробния паренхим е установена при 8 пациенти (31%).

Холангиоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Всички радикални чернодробни резекции за хепатоцелуларен карцином потвърждават предоперативната индикация за операция. Не се установява доброкачествено заболяване, което погрешно да е индицирало операцията.

В болница Paul Brousse от 17 радикално оперирани пациенти с Klatskin карцином се установява:

- Среден размер на тумора 21,4 мм ± 9.

- Съдови емболи са установени на 4 препарата (24%).

- Степен на диференцираност на тумора: добра в 8 случая (47%), средна в 6 случая (35%) и смесена при 3 случая (17,6%).

- При 6 болни (35%) е установена микросъдова туморна инфилтрация.

- R1 резекция (обща билиарна, паренхимна или съчетание от двете) е регистрирана в 7 случая (41%). Според TNM класификацията 7 - то издание на AJCC/UIC стадирането на карцинома е: T1 - 1 пациент (6%), T2 - 4 пациента (24%) и T3 - 12 пациента (70%).

От 14 радикално оперирани пациенти с интрахепатален холангиоцелуларен карцином се установява:

- Среден размер на карцинома - 58 мм ± 6.

- Сателитни възли са установени в 5 случая (35,7%).

- Съдови емболи на 9 препарата (64%).

- Степен на диференцираност на тумора е добра - 4 случая (29%), средна - 6 случая (43%) и ниско диференцирана - 4 случая (29%).

- При 4 случая има микросъдова инфилтрация (29%).

- В 2 случая (14%) е установена макросъдова туморна инфилтрация.

- R1 резекция е регистрирана при 3 пациенти (21,4%) билиарна и паренхимна инфилтрация .

TNM стадирането на карцинома е T2 - 8 пациенти (57%) и T3 - 6 пациенти (43%).

На траен хистологичен препарат от 31 радикално оперирани, метастатични лимфни метастази са установени при 18 пациенти (57%), като само на нивото на хепатодуоденалния лигамент - 14 случая (45%), а на нивото и на tr.coeliacus има в 4 (12,9%).

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При всички пациенти е потвърдена предоперативната диагноза на холангиоцелуларен карцином, без данни за бенигнено заболяване.

При 5 от пациентите (42%) с чернодробна резекция се установява стеатоза ≥ 30%, а при 2 (17%) - F2 фиброзата не е установена предоперативно.

При 5 болни с Klatskin тумор се регистрира следната патоанатомична находка:

- Средният размер на тумора е 23мм ± 6.

- Съдови емболи на 2 препарата (40%).

- Степента на диференцираност на тумора е добра в 2 случая

(40%), средна - 2 (40%) и смесена - ниско диференциран тумор - 1 случай (20%).

- В 4 случая (80%) е установена микросъдова туморна инфилтрация.

-R1 резекция (билиарна) е намерена при 4 болни (80%).

Стадирането по TNM показва: T1 - 1 случай (20%) T2 - (0) и T3 - 4 (80%).

При 7 радикално оперирани с интрахепатален холангиоцелуларен карцином се установява:

- Среден размер на карцинома 67 мм ± 4.

- Сателитни възли са намерени в 5 случая (71%).

- Съдови емболи на 3 препарата (43%).

- Микросъдова инфилтрация има при 2 пациенти (29%).

- Степента на диференцираност на тумора е средна в 3 случая (43%) и слаба - 4 случая (57%), като няма добре диференциран карцином.

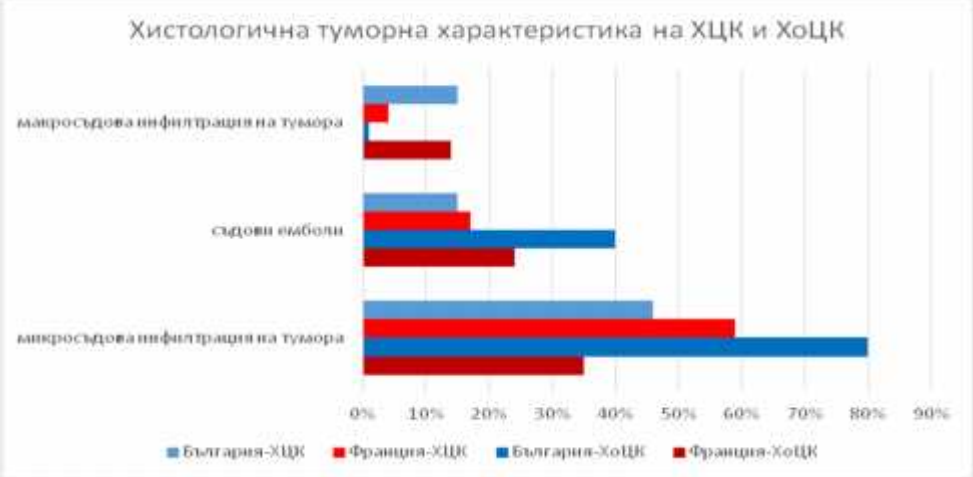
- Не е установена макросъдова туморна инфилтрация при туморите и R1 резекция при интрахепаталния холангиоцелуларен карцином.

Стадирането на карцинома е T2 - 5 пациенти (71%) и T3 – 2 пациенти (29 %).

От всички 12 чернодробни резекции се намерени 4 случая (33,3%) на метастатични лимфни възли около tr.coeliacus, които не са сигнификантни на предоперативната образна диагностика, като 3 от случаите са на Klatskin - тумор и 1 на централен интрахепатален холангиоцелуларен карцином. Има потвърждение за метастатични ЛВ на нивото на lig.hepatoduodenalae при 4 болни (33,3%), като 2 - Klatskin

карцином и 2 - интрахепатален холангиоцелуларен карцином. При 3 - ма болни от групата има едновременно метастазиране в ЛВ на хепатодуоденалния лигамент и tr.coeliacus.

Фиг. 81. Сравнително представяне на хистологично изследване на тумора и чернодробния паренхим при метастази от КРК, ХЦК и ХоЦК в двете болници



Фиг. 82. Сравнително представяне на хистологичния резултат след ЧР при ХЦК и ХоЦК в двете болници

Фиг. 83. Сравняване на радикалност при ЧР на метастази от КРК,ХЦК и ХоЦК в двете болници

Фиг. 84. Сравнителни резултати от метастазиране в регионалните лимни възли при ЧР на пациенти с метастази от КРК, ХЦК и ХоЦК в двете болници

12.2. Следоперативна заболеваемост и смъртност

Чернодробни метастази от КРК

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Общо са диагностицирани 33 – 34% усложнения след 97 чернодробни резекции при множествени метастази, извършени с 2 –

етапна и симултанна чернодробна резекция. По - голяма честота на специфични чернодробни усложнения (21 - 27%) са установени в групата на 2 – етапните чернодробни резекции (78) .От тях доминира билирагия - установена в 8 случая, преходна чернодробна недостатъчност при 4, 6 пациенти с постоперативен асцит , формиран перихепатален абсцес при 2 - ма и перихепатален хематом установен при 3. Като усложнение траен фебрилитет е диагностициран при 12 болни , наложил продължителна антибиотична терапия в 4 случая. Останалите общи усложнения (сърдечни усложнения, ателектаза, пневмония, супурация на оперативна рана и др.) представляват 10 - 13% от следоперативния морбидитет. При 7 от пациентите са установени 2 и повече усложнения.

При стадиране на усложненията след 2-етапни операции по системата Dindo - Clavien са установени: 21 пациенти (27%) с Grade 2, 6 (8%) с Grade 3A и 9 (12%) с Grade 3B.

Следоперативната смъртност при групата пациенти с 2 – етапна операция е под 1% и включва 1 болен с анамнеза за сърдечно заболяване и недостатъчност, починал с картина на внезапна сърдечна смърт.

Специфичните хепатални усложнения след 2–етапни чернодробни резекции са диагностицирани най-често след портална емболизация (7 случая), неоадювантна химиотерапия ≥ 6 курса (19) и ≥ 2 сака Er – маса интраоперативна хемотрансфузия (8 пациенти).

При пациентите след симултанна чернодробна резекция се установиха 2 усложнения (11%): при 1 пациент с дебелочревна фистула лекувана консервативно и 1 пациент с перихепатална колекция и фебрилитет, на когото е поставен перкутанен дренаж. Не е

извършвана предоперативна портална емболизация, неоадювантна химиотерапия и хемотрансфузия при тези пациенти. Няма починали в следоперативния период.

Според системата Dindo - Clavien усложненията след симултанна резекция са класирани като 2 - Grade 2 и 1 - Grade 3A усложнение.

При сравняване се установява сигнификантно значима разлика в следоперативните усложнения след симултанна и 2 – етапна операция (2 – 11 % срещу 22 – 28 %) (p = 0,02).

При 22 пациенти с чернодробна резекция по повод единична метастаза ≥ 5 см. нямаше смъртен случай. При 12 от тях чернодробната резекция е след неоадювантна химиотерапия и се установиха специфични хепатални усложнения при 5 пациенти – 42% : 2 пациента с преходна чернодробна недостатъчност след голяма чернодробна резекция, 2 пациенти с перихепатална колекция – едната инфектирана, като и 2-те бяха пунктирани перкутанно. При 1 пациент (10%) с установена билирагия се приложи консервативно лечение. При пациентите без неоадювантна химиотерапия се установиха усложнение в 2 случая (20%): фебрилитет и неинфектирана перихепатална колекция, дренирана перкутанно без последствия.

Общо усложненията след чернодробна резекция на единична метастаза ≥ 5 см. според системата Dindo - Clavien са класирани като 2 случая Grade 2 и 2 - Grade 3A.

Разликата в усложненията между пациентите с и без неоадювантна химиотерапия и чернодробна резекция на единична метастаза ≥ 5 см е сигнификантно значима (42% срещу 20% p=0,05).

При мултивариететен анализ се установиха следните 3 негативни фактори за специфични хепатални следоперативни усложнения при

резекция на чернодробни метастази от КРК:

извършена портална емболизация (отношение на рискове 1,3, 95% доверителен интервал (1,06 – 1,82) при p=0,01), неоадювантна химиотерапия ≥ 6 курса (отношение на рискове 1,43, 95% доверителен интервал (1,26 – 1,61) при p=0,001), интраоперативна хемотрансфузия на ≥ 2 сака Er – маса (отношение на рискове 1,37, 95% доверителен интервал (1,04 – 1,79 при p=0,02) .

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

От 29 пациенти с едно и двуетапни чернодробни резекции по повод множествени метастази от КРК, специфични чернодробни усложнения настъпват в 10 случая (34%). Чернодробна недостатъчност е установена при 3 пациенти (10%), следоперативно кървене се проявява при 2 (7%) - реоперирани, а нискодебитна билирагия - при 2 (7%), лекувани консервативно. В 2 случая (7%) с диагностицирана перихепатална колекция и 1 случай на абсцес, наложиха перкутанен дренаж. При 4 пациенти (14%) има реактивен плеврален излив, пунктиран в 3 случая, а в 6 случая е установен продължителен фебрилитет, наложил подходяща антибиотична терапия.

При 7 пациенти са установени 2 и повече усложнения.

Ятрогенни усложнения са диагностицирани при 2 пациенти – 7% с проявява чревна фистула след лезия и сутура на черво при дебридман, като и 2-мата са реоперирани.

От 10 пациенти с усложнения при 7 (24%) е установена неоадювантна химиотерапия ≥ 6 курса, в 6 случая (21%) има стеатоза ≥ 30%, 6 пациенти (21%) са с хемотрансфузия ≥ 2 сака Er – маса. Всички усложнения са след голяма чернодробна резекция (24%).

При извършените 14 лапароскопски чернодробни резекции е установено специфично чернодробно усложнение при 1 пациент с билирагия (консервативно лекувана) и двама с фебрилитет.

При стадиране на усложненията след едно и 2 – етапна чернодробна резекция по системата Dindo - Clavien са установени: 10 усложнения (34%) Grade 2, 6 усложнения (21%) с Grade 3A и 4 усложнения (14%) с Grade3B.

Следоперативната смъртност е 7% при починали 5 души.

Трима от тях умират с картината на прогресираща сърдечно-съдова и дихателна недостатъчност на апаратна вентилация, като имат анамнеза за придружаващо сърдечно-съдово заболяване. Пациентите са след голяма чернодробна резекция. Другите 2-ма умират на 10-ти и 14-ти следоперативен ден със задълбочаваща се картина на чернодробна недостатъчност и септично състояние, довело до полиорганна недостатъчност.

При пациентите със симултанна чернодробна резекция без неоадювантна химиотерапия е установено 1 следоперативно неспецифично усложнение – чревна фистула (20%), лекувана консервативно.

При съпоставяне на следоперативните усложнения след симултанна и 1 / 2-етапна чернодробна резекция не се установи сигнификантна разлика (20% срещу 34% p=0,46).

При другата група пациенти резецирани по повод единична чернодробна метастаза ≥ 5 см. след налична или липсваща неоадювантна химиотерапия се установи сигнификантна разлика в постоперативните усложнения (9 - 36% срещу 1 - 8% p=0,03). Най-честото специфично усложнение при пациенти след неоадювантна

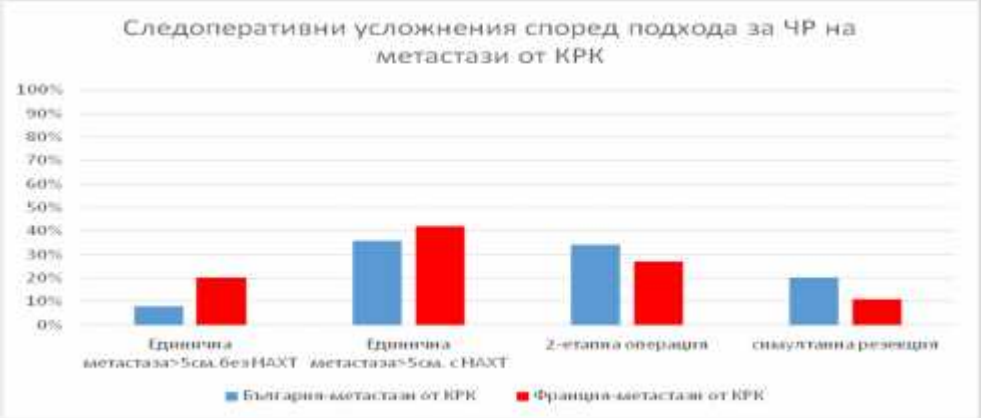
химиотерапия е преходна чернодробна недостатъчност (4 случая - 16%), билирагия при 2 (консервативно лекувана), 1 пациент с перихепатален хематом и 2 – перихепатална колеция, дренирана перкутанно. При 2 болни (8%) има следоперативен асцит. В 3 случая (36%) е регистрирана инфекция, като 2-ма от тях получават предоперативно Oral - Impact. При 5 пациенти са установени ≥ 2 усложнения. При всички усложнения е установена чернодробна стеатоза ≥ 30%, като в 6 случая настъпилото усложнение е след съчетана чернодробна резекция със съседен орган. Не са извършвани предоперативна портална емболизация, лигиране на портален клон или голяма чернодробна резекция при усложнените случаи.

При стадиране на тежестта на следоперативни усложнения след 1- и 2-етапна чернодробна резекция по системата Dindo - Clavien са установени: 9 (31%) усложнения - Grade 2, 2 (7%) усложнения - Grade 3A и 1 (3%) усложнения - Grade3B.

От 13 чернодробни резекции по повод единична метастаза ≥ 5 см. без неоадювантна химиотерапия само при 1 пациент (8%) има билирагия като е извършена реоперация с благоприятен изход.

При мултивариететен анализ се установиха 2 негативни фактора за специфични хепатални следоперативни усложнения при резекция на чернодробни метастази от КРК:

Стеатоза на чернодробния паренхим ≥ 30% (отношение на рискове 2,37, 95% доверителен интервал (1,70 – 3,29) при p=0,001), интраоперативна хемотрансфузия на ≥ 2 сака Er – маса (отношение на рискове 1,64, 95% доверителен интервал (1,02 – 2,53 при p=0,04) .



Фиг. 85. Сравнително разглеждане на следоперативни усложнения след различен подход при ЧР на метастази от КРК в двете болници

Според тежестта си всички настъпили следоперативни усложнения след чернодробни резекции на метастази от КРК са стадирани по Dindo-Clavien според приложеното лечение.

Фиг. 86. Разпределение на тежестта на следоперативни усложнения по Dindo-Clavien след всички ЧР при пациенти с метастази от КРК в двете болници

Хепатоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Определена е 90 дневна следоперативна заболеваемост и смъртност.

Следоперативните усложнения при 19 чернодробни резекции на ХЦК след портална емболизация са: 2 случая (11%) на преходна

чернодробна недостатъчност, 2 случая (11%) на постоперативно кървене (1 от варици и 1 – интраперитонеално с реоперация), 10 случая (53%) на асцит и 1 случай (0,5%) на билирагия. Усложненията са общо 15 (79%) при 14 пациенти (74%). 1 пациент почина с картината на сепсис и полиорганна недостатъчност. По класификацията на Dindo - Clavien са установени: 11 усложнения (58%) Grade 2, 10 усложнения (17%) с Grade 3A и 2 усложнения (11%) с Grade 3B.

Следоперативните усложнения при 29 ЧР на голям ХЦК без портална емболизация са общо 15 (52%) при 12 болни, поради настъпване по няколко усложнения при 1 пациент. Най-честите специфични усложнения са следоперативен асцит в 7 случая (24%), 6 случая (21%) на чернодробна недостатъчност, 1 (3%) с постоперативно кървене, 2 (7%) на билирагия. Един пациент умира с картина на чернодробна недостатъчност.

По класификацията на Dindo - Clavien са установени: 14 усложнения (48%) Grade 2, 13 усложнения (45%) с Grade 3A и 1 усложнения (3%) с Grade 3B.

Следоперативните усложнения при 61 ЧР на ХЦК в Миланските критерии са общо 31 (50%), поради настъпване по няколко усложнения при 1 пациент. Най-честите специфични усложнения са постоперативен асцит в 17 случая (28%), 5 случая (8%) на чернодробна недостатъчност, 3 (5%) с постоперативно кървене, 6 (10%) на билирагия. Един пациент (2%) умира с картината на остра сърдечна недостатъчност (анамнеза за сърдечно заболяване).

По класификацията на Dindo - Clavien са установени: 19 усложнения (31%) Grade 2, 11 усложнения (18%) с Grade 3A и 4 усложнения (7%) с Grade 3B.

При 53 първични чернодробни трансплантации са регистрирани най-често сепсис при 11 болни (21%), билирагия при 2 (4%), постоперативно кървене – при 2 (4%), артериална тромбоза - при 3-ма (2%), перихепатална колекция – при 4 (8%).

От общо 22 усложнения (42%) в 16 случая се установява MELD ≥ 15, предоперативен асцит, варици с анамнеза за кървене, интраоперативна хеморагия ≥ 3l и хемотрансфузия на ≥ 15 сака Er - маса. При стадиране на усложненията по системата Dindo - Clavien са установени: 11 усложнения (21%) Grade 2, 8 усложнения (15%) с Grade 3A и 4 усложнения (8%) с Grade 3B.

Следоперативните усложнения след 11 „salvage“ чернодробни трансплантации са сепсис при 2 болни, следоперативно кървене при 2 и тромбоза на артерия хепатика – при 1 и 4 перихепатални колекции (от които - 1 абсцес). Общо усложненията са 9 (81%).

При стадиране на усложненията по системата Dindo - Clavien са установени: 6 усложнения Grade 2, 3 усложнения с Grade 3A и 3 усложнения с Grade 3B. Следоперативната смъртност (90 дневна) е 1,5%, като 2-ма са починали от сепсис с полиорганна недостатъчност и 1 пациент – с картина на чернодробна дисфункция и полиорганна недостатъчност.

При 16 (30%) усложнения (първична трансплантация) и при 4 (36%) от „salvage” трансплантираните се установяват: MELD ≥ 15, асцит, варици с анамнеза за кървене, интраоперативна хеморагия ≥ 3l и хемотрансфузия на ≥ 15 сака Er - маса.

При мултивариететен анализ се установи 1 рисков фактор за настъпване на следоперативни усложнения – интраоперативна

хемотрансфузия на ≥ 2 сака Er – маса (отношение на рискове 1,16, 95% доверителен интервал (1,04 – 1,29 при p=0,05).

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

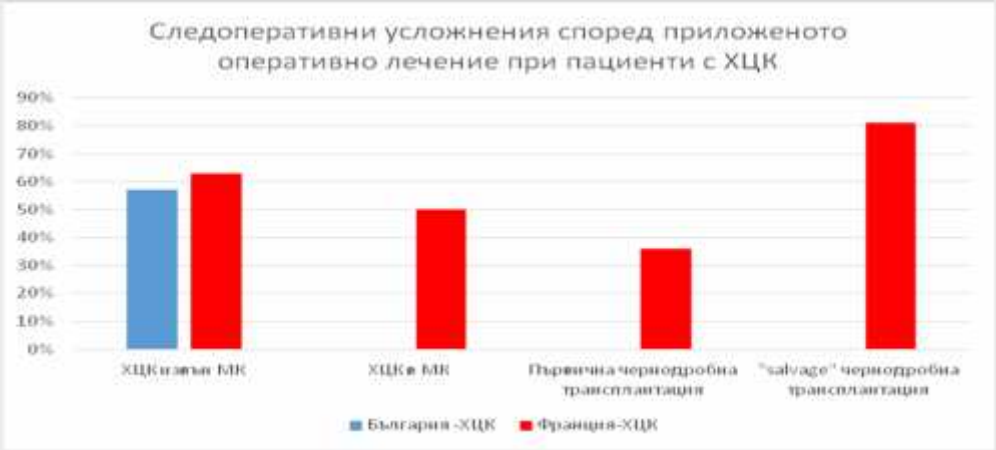
При определяне на 90-дневната следоперативна заболеваемост и смъртност се установиха при 5 пациенти след портална емболизация и голяма чернодробна резекция следните следоперативни усложнения: транзиторна чернодробна недостатъчност - 2 случая;, асцит - 3, двустранни плеврални изливи - 3, инфекция - 1, 1 пациент с перихепатална колекция. Общо 10 усложнения са настъпили при 3 болни (60%).

При 21 пациенти с малка чернодробна резекция, без портална емболизация(от които 12 лапароскопски) се установи:

транзиторна чернодробна недостатъчност - 3 случая (14%), асцит - 6 (29%), двустранни плеврални изливи - 10 (48%), инфекция - 4 (19%), 3 пациенти (14%) с перихепатална колекция. Общо 24 усложнения са настъпили при 12 болни (57%).

Следоперативната смъртност (90-дневна) е 15% (4 пациенти). Двама пациенти умират след голяма чернодробна резекция и портална емболизация със задълбочаваща се чернодробна недостатъчност, 1 (с анамнеза на сърдечно заболяване) умира с картина на внезапна сърдечна смърт. Последният почина поради следоперативна хеморагия от a.gastroduodenalis на 8-ми следоперативен ден (преди дехоспитализация). По този повод е извършена спешна реоперация за хемостаза, но пациентът почина след 3 дни от необратима остра бъбречна недостатъчност.

При стадиране на всички усложнения по системата Dindo-Clavien са установени: 22 усложнения (85%) Grade 2, 18 (69%) усложнения с Grade 3A и 1 усложнение (4%) с Grade 3B.



Фиг. 87. Сравнително представяне на следоперативните усложнения при различните видове оперативно лечение на ХЦК в двете болници

Фиг. 88. Сравнение на тежеста на настъпилите усложненият след различните видове оперативно лечение на ХЦК в двете болници

Холангиоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Въпреки че смъртността остава сравнително ниска - 6,4% (2 пациенти починали от сепсис, полиорганна недостатъчност и чернодробна недостатъчност), следоперативната заболеваемост е 48% (15 болни). Установените следоперативни усложнения са : преходна след оперативна чернодробна недотатъчност (3), субфреничен абсцес (2), билирагия (2), постоперативен асцит (2), ангиохолит (2), портална тромбоза (1) и 1 с артериална аневризма. Спадане на общия билирубин до нормата след операция се отчете при 13 души (41,9%) в рамките повече от 1 месец. По Dindo - Clavien стадиране на усложненията: Grade 2 са 12 пациента (38,7%), Grade 3A – 6(19%) Grade 3B (0%), Grade 4B - 2 (6,4%).

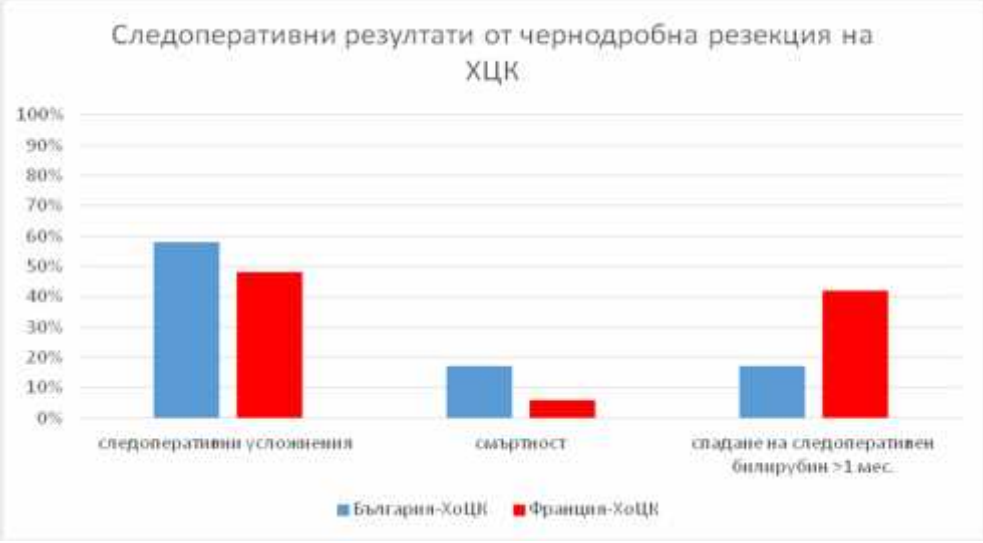
При мултивариететен анализ се установи 1 рисков фактор за настъпване на следоперативни усложнения – интраоперативна хеморагия > 600 ml. (отношение на рискове 1,6, 95% доверителен интервал (1,19 – 2,4 при p=0,02).

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

В следоперативния период няма случаи на холангит, свързан с предоперативния билиарен дренаж, както и следоперативни инфекциозни усложнения при пациенти с кахексия след приложено имунохранене. При недренираните пациенти с икономични резекции (централна хепатектомия, лява хепатектомия и лобектомия) са регистрирани белези на преходна чернодробна недостатъчност в първите 4 следоперативни дни. От всички 12 оперирани 2 души (16,6%) починаха в следоперативния период, като причина за смъртта са задълбочаваща се чернодробна недостатъчност, сепсис и

полиорганна недостатъчност. При 2 пациенти (33%) се прояви преходна чернодробна недостатъчност до 4-ти следоперативен ден. Следоперативен асцит е установен при 4 пациенти (33%), инфекция при 2 (17%) и билирагия при 2 (17%) след централна и разширена лява хепатектомия. Плеврални изливи с белези на дихателна недостатъчност са установени при 5 случая (42%), изискващи плеврална пункция. Общо са настъпили 14 усложнения при 7 пациента(58%). Усложненията са дефинирани по Dindo - Clavien като: Grade 2 при 6 пациенти (50 %), Grade 3A – 9(75%), Grade 3B - 1 (8%), Grade 4A - 7 (58%) и Grade 4B - при 2 (17%). Общо усложнения настъпиха при 7 души (58%). Спадане на общия билирубин > 1мес. след операцията е установено при 2 болни (17%), които бяха с белези на чернодробна недостатъчност.

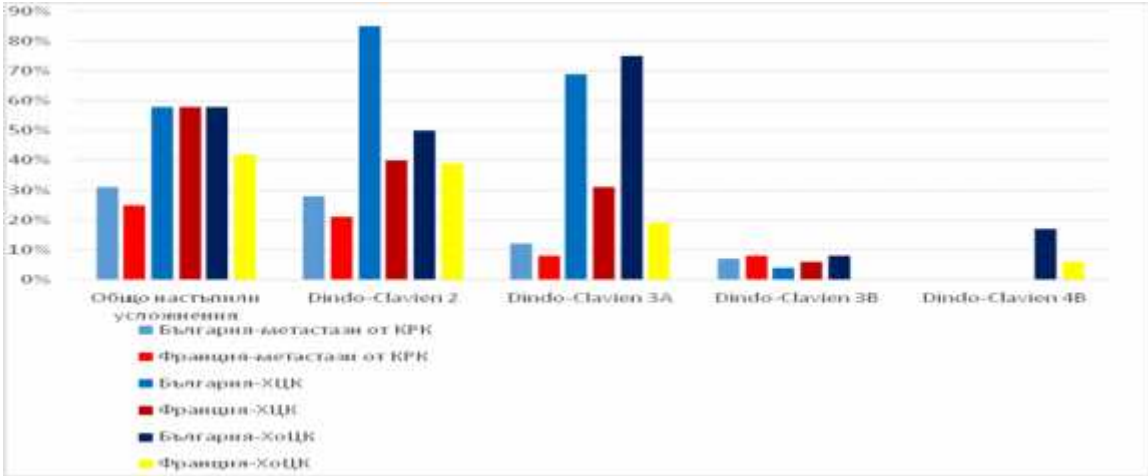
При мултивариететен анализ се установи 1 рисков фактор за настъпване на следоперативни усложнения – интраоперативна хеморагия > 600ml. (отношение на рискове 2,1, 95% доверителен интервал (1,0 – 4,1 при p=0,03).



Фиг. 89. Следоперативни резултати след чернодробна резекция при пациенти с ХоЦК в двете болници

Фиг. 90. Тежест на следоперативните усложнения настъпили след чернодробна резекция при ХоЦК в двете болници

При сравнително разглеждане на настъпилите следоперативни усложнения при всички чернодробни резекции на пациенти с метастази от КРК, ХЦК и ХоЦК във болница “Paul Brousse” се установява следната зависимост:



Фиг. 91. Сравнително представяне на следоперативните усложнения и тяхната тежест при всички пациенти с чернодробни резекции при метастази от КРК, ХЦК и ХоЦК в двете болници.

12.3. Следоперативен болничен престой

При определяне на средния болничиния престой на всички оперирани пациенти се установи следната съотношение:

фиг. 92. Среден болничен престой при оперативното лечение на 3-те вида чернодробни резекции

Група	N	Min	Max	$\overline{X}$	SD
Резецирани пациенти с метастази от КРК	67	0	27	16,96	6,81
Резецирани пациенти с авансирал ХЦК	26	7	98	17,45	14,79
Резецирани пациенти с холангиоцелуларен карцином	12	12	28	20,92	5,05

Таблица 2. Вариационен анализ на болничния престой на оперирани пациенти с метастази от КРК, ХЦК и ХоЦК

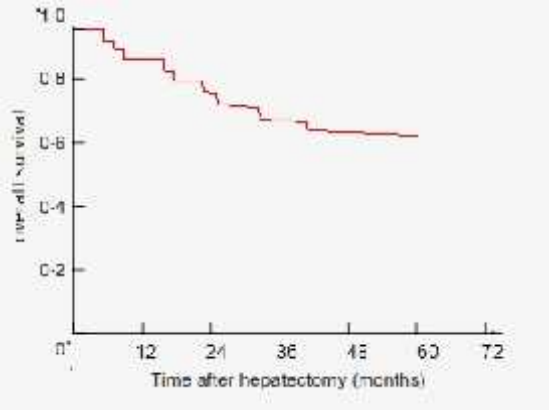
С най-голям среден болничен престой (21 дни) са резецираните пациенти с холангиоцелуларен карцином, следвани от резецираните пациенти с авансирал ХЦК (17,5 дни). С най-малък среден болничен престой (17 дни) са резецираните пациенти с чернодробни метастази от КРК.

12. 4. Преживяемост

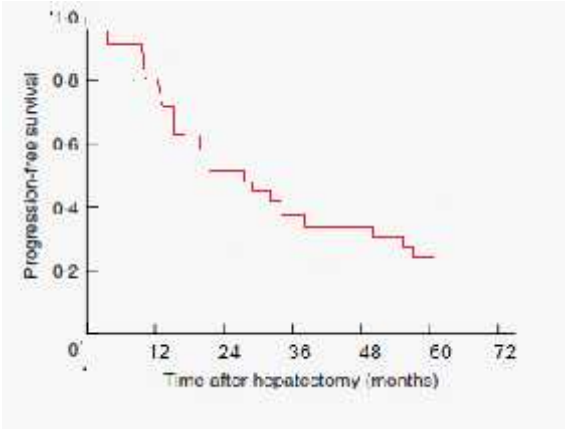
Чернодробни метастази от КРК

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При проследяване на преживяемостта на диагностицирани 191 пациенти с чернодробни метастази от КРК се установи 72 % обща 3 г. , 61 % 5 г. преживяемост с 38 % свободна от заболяване 3 г., 27 % 5 г. преживяемост.

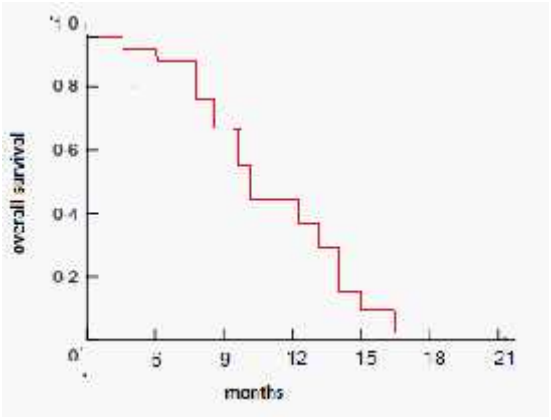


Фиг.93 Обща преживяемост при пациенти след чернодробна резекция по повод метастази от КРК.



Фиг.94 Свободна от рецидив преживяемост при пациенти след чернодробна резекция по повод метастази от КРК.

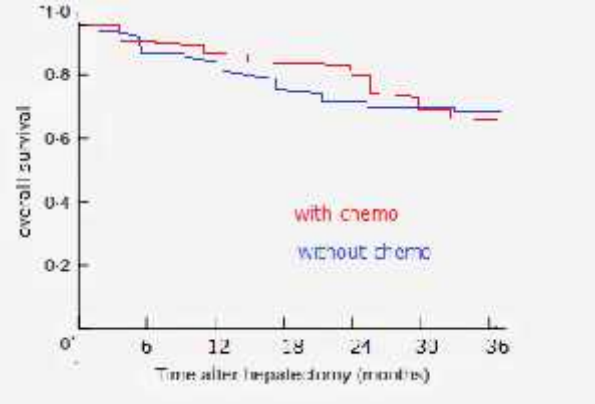
Средната преживяемост на нерезектабилни пациенти с чернодробни метастази от КРК и проведена палиативна химиотерапия е 10,2 месеца (95% доверителен интервал 5,1 – 17,3 месеца).



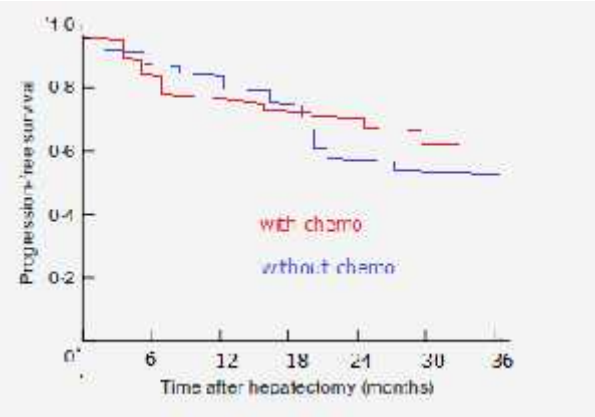
Фиг.95 Обща преживяемост при пациенти с нерезектабилни метастази от КРК.

От тях са оперирани 22 пациенти със солитарна, резектабилна , метахронна чернодробна метастаза ≥ 5 см – 10 без неоадювантна химиотерапия и 12 след неоадювантна химиотерапия.

В тази група се установява несигнификантна разлика в общата (67 % срещу 61 % p= 0, 37) и свободната от заболяване 3г. преживяемост (59% срещу 54 % p= 0,21) при пациентите с чернодробна резекция по повод единична, нерезектабилна метахронна метастаза ≥ 5 см.

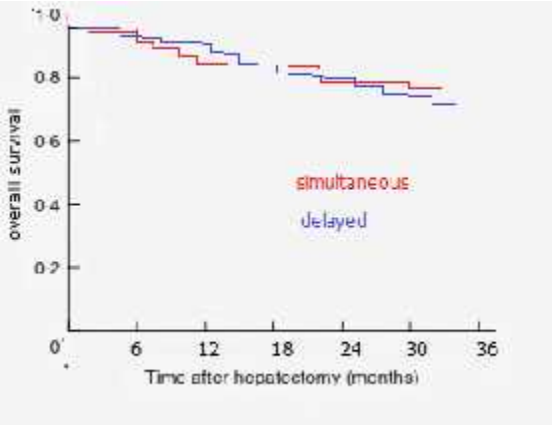


Фиг. 96 Обща преживяемост при пациентите с и без неоадювантна химиотерапия при чернодробна резекция на солитарна метахронна метастаза ≥ 5 см.

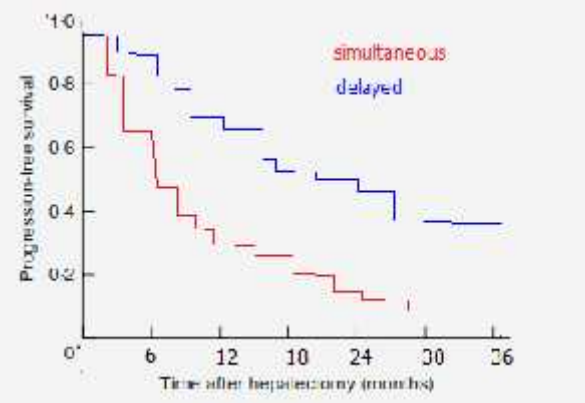


Фиг.97 Свободна от рецидив преживяемост при пациентите с и без неоадювантна химиотерапия при чернодробна резекция на солитарна метахронна метастаза ≥ 5 см.

Оперирани са също и 97 пациенти с двустранни, множествени, чернодробни метастази (от които 67 синхронни) след неоадювантна химиотерапия. От тях 78 с двуетапна операция и 19 със симултанна (дебелочревна и малка чернодробна) резекция. Проследяването е за период 1 – 36 месеца. При пациенти с 2-етапна и симултанна чернодробна резекция се установи 96 % и 91 % обща 1 г. , 79 % и 82 % 2 г., 68 % и 71 % 3 г. преживяемост (p = 0,41). Свободното от заболяване преживяемост е 31%, 14% и 10 % на 1- , 2- и 3 г. за симултанна и 66%, 49% и 37% за двуетапна чернодробна резекция(p = 0, 005).



Фиг.98 Обща преживяемост след симултанна и 2-етапна чернодробна резекция по повод метастази от КРК.

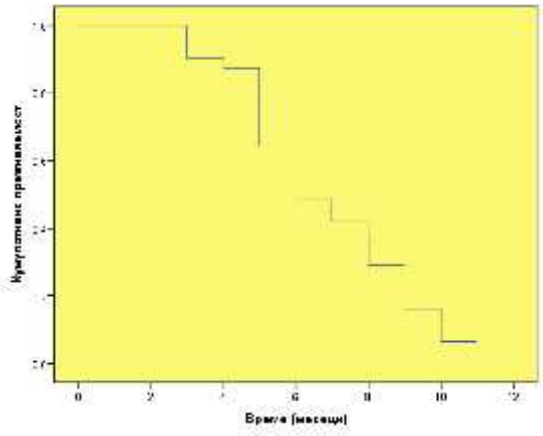


Фиг.99 Свободна от заболяване преживяемост след симултанна и 2-етапна чернодробна резекция по повод метастази от КРК.

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Пациентите с нерезектабилни чернодробни метастази от колоректален карцином имат средно време на проследяване 6,84±0,42 месеца в интервала от 3 до 11 месеца и средната обща преживяемост е 6,84±0,42 месеца при 95% ДИ интервал от 6,00 до 7,67 месеца.

При проследяване на кривата на кумулативната вероятност за преживяемост се вижда, че спадът е равномерен като започва на 3-ия месец, а последното екзитиране е на 11-ти месец.



Фиг. 100 Функция на общата преживяемост на пациенти с нерезектабилни метастази от КРК.

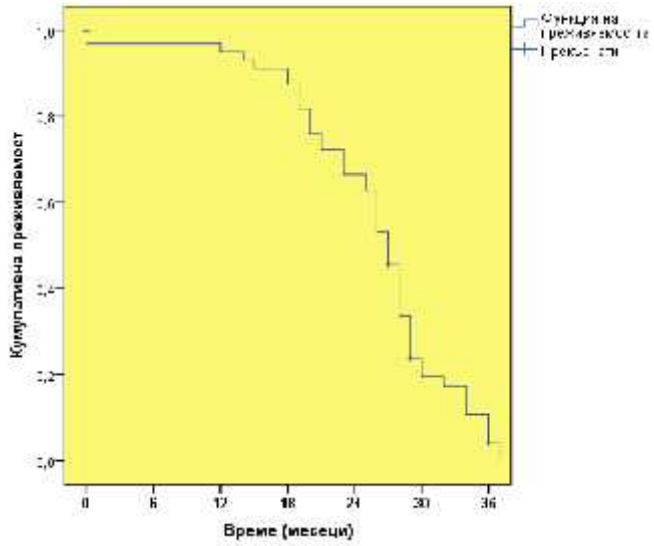
При отчитане на общата преживяемост на оперирани пациенти с чернодробни метастази от колоректален карцином се установява средно време на проследяване 20,57±1,50 месеца в интервала от 0 до 37 месеца. Средната обща преживяемост е 25,61±1,02 месеца при 95% ДИ интервал от 23,62 до 27,60 месеца.

Време (мес.)	Кумулативна вероятност	Брой екзитирали	Кумулативен брой екзитирали	Брой прекъснали	Брой оставащи
0	0,969	2	2	14	51
6	0,969	2	2	14	51
12	0,950	1	3	0	50
18	0,874	4	7	0	46
24	0,665	11	18	0	35
30	0,195	24	42	2	9
36	0,043	7	49	1	1
37	0,000	1	50	0	0

Таблица 3: Обща преживяемост по Каплан-Майер на пациенти с чернодробни резекции по повод метастази от КРК.

При преглед на таблицата 3 за общата преживяемост при тези пациенти се отчитат следните особености :

- ***От 67 резецирани пациенти с чернодробни метастази от колоректален карцином 50 (74,6%) са екзитирали от изследваното заболяване, а 17 са отпаднали от проследяването по други причини;***
- ***Най-голяма смъртност се наблюдава в интервала 24-30-ти месец след чернодробната резекция – 24 случая или 48% от общия брой на екзитиралите за времето на проследяването 50 пациенти;***
- ***Второ място по смъртност заема времето между 18-ия и 24-ия месец, когато са се случили 11 (22%) от екзитусите;***
- ***По-голямата част от всички смъртни случаи (42 или 84%) са възникнали в рамките на първите 30 месеца от проследяването;***
- ***През първите три години са починали 49 (98%) от проследените до края пациенти;***
- ***Шестмесечната преживяемост е 97%, едногодишната – 95%, двугодишната – 66%, а тригодишната – 4,3%;***
- ***Максималната регистрирана преживяемост е била 37 месеца (малко над 3 години).***



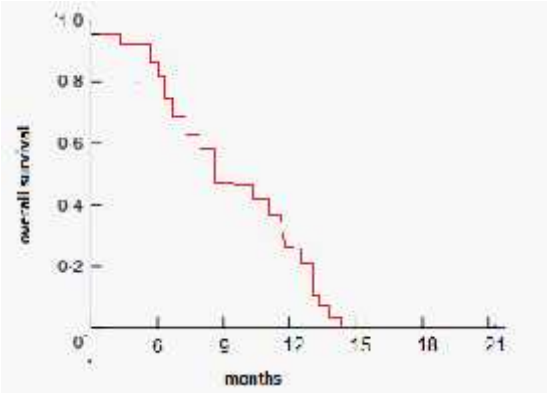
Фиг.101: Функция на общата преживяемост на резецирани пациенти с чернодробни метастази от колоректален карцином.

На фиг.101 е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи пациенти които са отпаднали по различни причини – починали по други причини, изгубени от наблюдение или останали живи в края на периода на проследяване. При проследяване на кривата се вижда, че най-стръмния участък на графиката е през 24-30-ти месец от проследяването. След това спадът на кумулативната преживяемост става по-плавен, като достига най-ниското ниво 0 на 37-ия месец.

Хепатоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

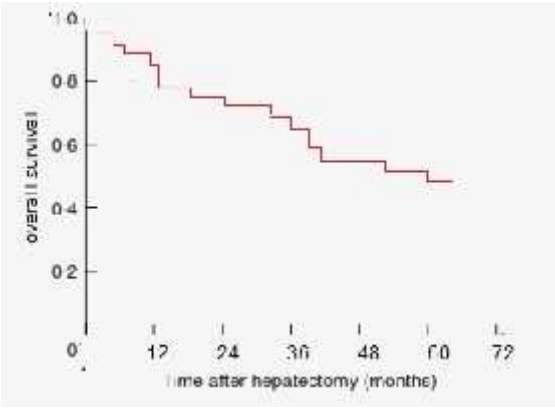
При пациентите с нерезектабилен ХЦК средната продължителност на живот е 8 мес. (5,2 – 14,3мес.).



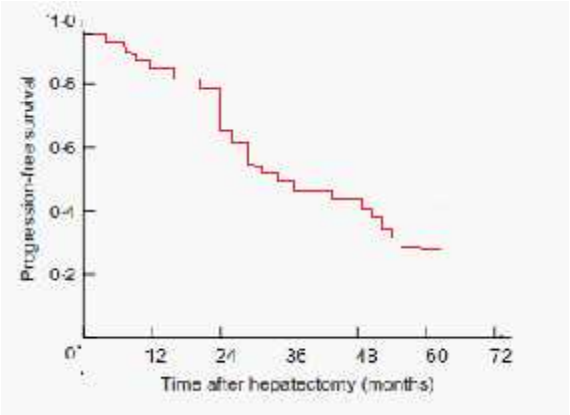
Фиг.102 Обща преживяемост при нерезектабилен ХЦК.

При проследяване на пациентите след чернодробна резекция и трансплантация се установява:

За ХЦК, резециран в Миланските критерии, пациентите имат 89% 1г. , 74% 3г. , 50 % обща 5 г. преживяемост и 81% 1г. , 53% 3г. 31% 5 г. свободна от рецидив преживяемост.

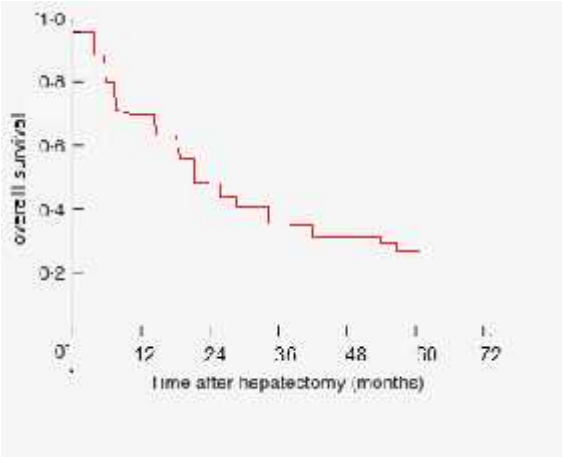


фиг.103 Обща преживяемост след чернодробна резекция на ХЦК в МК.

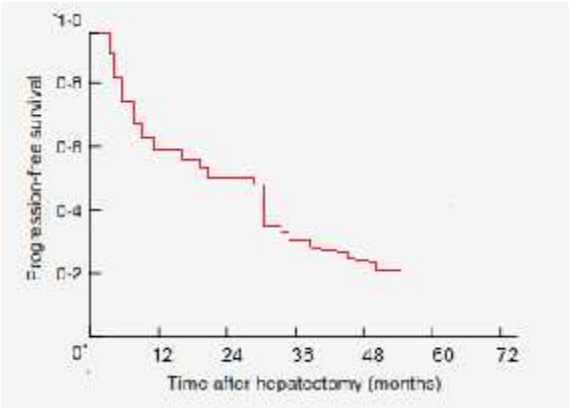


Фиг.104 Свободна от рецидив преживяемост след чернодробна резекция на ХЦК в МК.

За ХЦК резециран извън Миланските критерии се установени 2 подхода с различна преживяемост: с предходна портална емболизация (32 % обща 5 г. преживяемост, 27% свободна от рецидив преживяемост) и без предхождаща портална емболизация (36% обща 5 г.преживяемост, 29% свободна от рецидив преживяемост). Разликата между двете групи е несигнификантна (p=0,46). При пациентите с лапароскопска чернодробна резекция се установява (54% обща 5 г. преживяемост, 31% свободна от рецидив преживяемост). Общо за пациентите с чернодробна резекция при ХЦК извън МК се установява 70% 1г. , 38% 3г. , 27 % обща 5 г. преживяемост и 61% 1г. , 30% 3г. 21% 5 г. свободна от рецидив преживяемост.



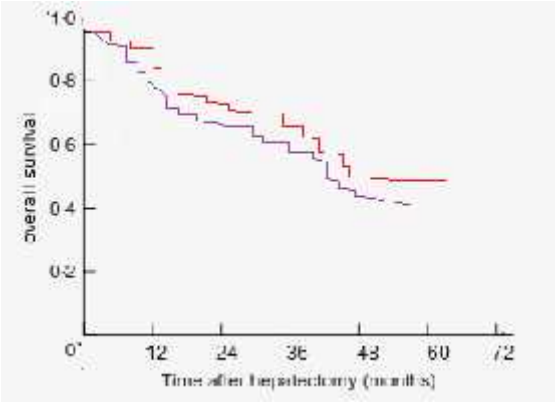
Фиг.105 Обща преживяемост след чернодробна резекция на ХЦК извън МК.



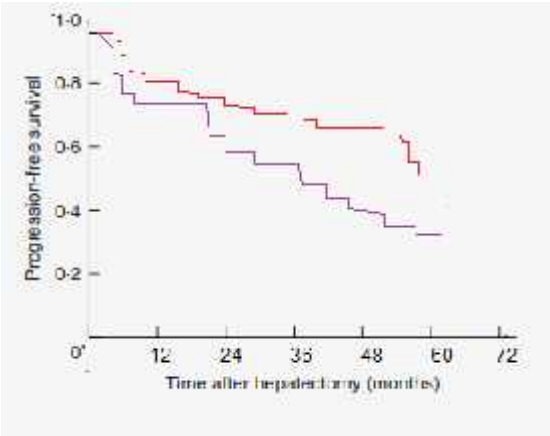
Фиг.106 Свободна от рецидив преживяемост след чернодробна резекция на ХЦК извън МК.

При пациенти с първична трансплантация за ХЦК се установява 90% 1г. , 73% 3г. и 58% обща 5 г. преживяемост с 82% 1г. , 69% 3г. 51 % свободна от рецидив преживяемост.

При “salvage” чернодробната трансплантация е определена 81% 1г. , 62% 3г. 40% обща 5 г. преживяемост и 76% 1г. , 51% 3г. 32% свободна от рецидив преживяемост, като разликата между двете трансплантации е сигнификантна (p=0,003).



фиг.107 Обща преживяемост след първична (в червено) и salvage чернодробна трансплантация на ХЦК в МК.

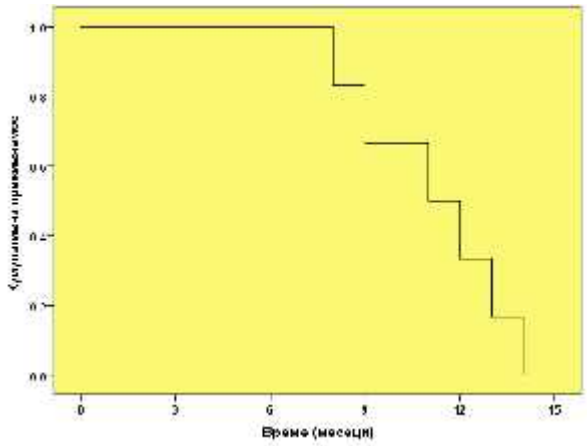


фиг.108 Свободна от рецидив преживяемост след първична (в червено) и salvage чернодробна трансплантация на ХЦК в МК.

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Средното време на проследяване на нерезектабилните пациенти е 11,17±2,32 месеца в интервала от 8 до 14 месеца.На фиг. 93 е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост като се вижда, че спадът е равномерен, започва на 8-мия месец, а последното екзитиране е на 14-тия месец. Средната обща преживяемост на нерезектабилните пациенти е 11,17± 0,95 мес. (95% доверителен интервал 9,31 – 13,02 мес.). На 4 от проследените пациенти е извършена РФА, 11 са получили химиотерапия със

sorafenib, а при 2 е извършена TAXE.



Фиг. 109 Функция на общата преживяемост на нерезектабилни пациенти с ХЦК.

При всички български пациенти са извършени чернодробни резекции на ХЦК, които е бил извън МК.

Средното време на проследяване е 13±2,79 месеца в интервала от 0 до 34 месеца, а средната обща преживяемост е 23,83±1,94 месеца при 95% ДИ интервал от 20,03 до 27,64 месеца.

Таблицата отразява преживяемостта, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните моменти от нея са следните:

- ***От 26 резецирани пациенти с хепатоцелуларен карцином са проследени 22. От тях 12 (54,5%) са екзитирали от изследваното заболяване, а 10 са отпаднали от проследяването по други причини;***
- ***Най-голяма смъртност се наблюдава в интервала 24-30-ти месец след рецизията – 5 случая или 41,7% от общия брой на екзитиралите за времето на проследяването 12 пациенти;***
- ***Второ място по смъртност заема времето между 12-ти и 18-ти месец, когато са се случили 3 (25%) от екзитусите;***
- ***По-голямата част от всички смъртни случаи (10 или 83,3%) са възникнали в рамките на първите 30 месеца от проследяването;***

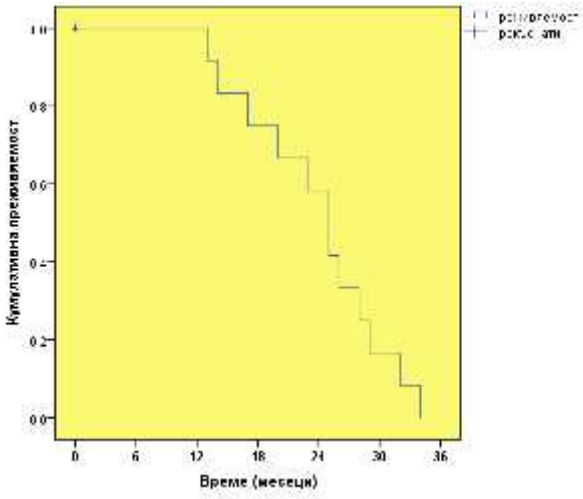
- ***Шестмесечната преживяемост е 100%, едногодишната – 100%, двугодишната – 58%, а тригодишната – 0%;***
- ***Максималната регистрирана преживяемост е била 34 месеца (малко под 3 години).***

-

Време (мес.)	Кумулативна вероятност	Брой екзитирали	Кумулативен брой екзитирали	Брой прекъснали	Брой оставащи
0	1,000	0	0	10	12
6	1,000	0	0	0	12
12	1,000	0	0	0	12
18	0,750	3	3	0	9
24	0,583	2	5	0	7
30	0,167	5	10	0	2
34	0,000	2	12	0	0

Таблица 4: Обща преживяемост по Каплан-Майер на оперирани български пациенти с ХЦК извън МК.

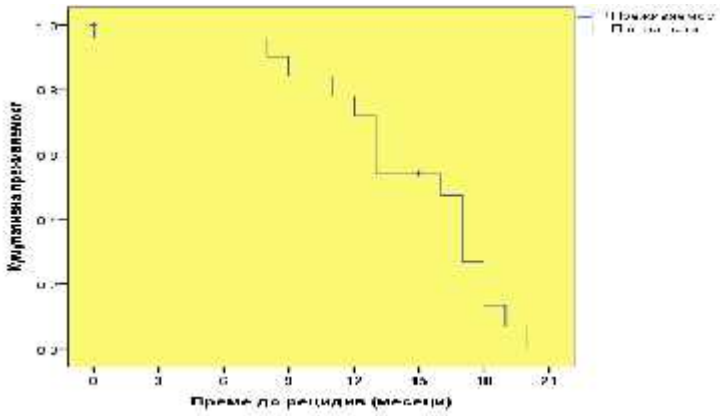
На фиг.110 е показана кривата на кумулативната вероятност за преживяемост. С вертикални отсечки са отбелязани така наречените прекъснати случаи, включващи пациенти които са отпаднали по различни причини – починали по други причини, изгубени от наблюдение или останали живи в края на периода на проследяване. От фигурата се вижда, че първият екзитус се случва на 13-тия месец, а най-стръмния участък на графиката е през 24-30-ти месец от проследяването. След това спадът на кумулативната преживяемост става по-плавен, като достига най-ниското ниво 0 на 34-ия месец.



Фиг.110: Обща преживяемост на резецираните пациенти в България с хепатоцелуларен карцином извън МК.

Свободна от рецидив преживяемост при 26 пациенти с чернодробни резекции на авансирал ХЦК е определена при средното време за проследяване 9,08 ± 7,83 месеца в интервала от 0 до 20 месеца. Средната свободна от рецидив преживяемост е 14,35 ± 1,06 месеца при 95% доверителен интервал от 12,27 до 16,43 месеца.

Преживяемостта на резецираните пациенти без рецидив е изчислена по метода на Каплан-Майер.



Фиг.111 Функция на свободната от рецидив преживяемост при резецирани пациенти с авансирал ХЦК.

От фигурата се вижда, че най-стръмният участък на графиката е след

16-ия месец от проследяването. В края на проследяването (20-ти месец) спадът на комулативната преживяемост без рецидив стига до нулата.

Холангиоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

От 46 неоперираните пациенти се установи обща преживяемост 15 - 33% на 1 г., като са живи само 2 пациенти (4%) на 3г. с помощта на химиотерапия. Средната им преживяемост е 11 ± 4 месеца. От 31 оперирани пациенти с R1 (10 – 32%) имат 6 - 60% 5 г. преживяемост, докато пациентите с метастатични ЛВ (4 - 22,5%) около tr.coeliacus имат 1 - 14% 5 г. преживяемост. Общо резецираните пациенти с диагноза холангиоцелуларен карцином имат 73% 1 г., 39% 3 г. и 17% 5 г. – обща преживяемост, като е определена 58% 1 г.-, 24% 3 г.- и 12% 5 г. свободната от заболяване преживяемост. Средната им преживяемост е 35 ± 2 мес.(18 – 43).

При мултивариететен анализ бяха установени 2 фактора за обща преживяемост: R1 билиарна резекция (4 - отношение на рискове 1,8, 95% доверителен интервал 0,5 – 3,80, p=0,02) и наличие на метастатични ЛВ при tr.coeliacus (4 - (отношение на рискове 3,2, 95% доверителен интервал 1,4 – 11,70 , p=0,01).

При наличие или липса на R1 билиарна резекция общата преживяемост е 64 % срещу 82 1 г., 51 % срещу 74% 3 г. и 47 срещу 54% 5г. –преживяемост.

При налични и без метастатични ЛВ около tr.coeliacus общата преживяемост е 57 % срещу 82 1 г., 32 % срещу 74% 3 г. и 14 срещу 54% 5 г. – преживяемост.

Метастатичните лимфни възли са определени като най-силен рисков фактор за намаляване на свободната от заболяване преживяемост.

При мултивариететен анализ бяха установени 3 фактора на свободна от заболяване преживяемост: R1 паренхимна резекция (3 - отношение на рискове 1,6, 95% доверителен интервал 0,1 – 5,2 , p=0,003), нормализиране на общия билирубин следоперативно > 1 мес. (отношение на рискове 2,1, 95% доверителен интервал 1,0 – 4,1 p=0,03), предоперативна химио – лъчетерапия (19 - отношение на рискове 4,2, 95% доверителен интервал 2,1 – 8,2, p<0,0001).

При наличие или липса на R1 паренхимна резекция свободна от заболяване преживяемост е 59 % срещу 82 1 г. , 43 % срещу 74% 3 г. и 39 срещу 54% 5 г. – преживяемост.

При постоперативно спадане на билирубина > 1 мес. свободната от заболяване преживяемост е 57 % срещу 82 1 г., 45 % срещу 74% 3 г. и 41 срещу 54% 5 г. преживяемост.

При липса на предоперативна химиотерапия свободната преживяемост е 61 % срещу 82 1 г. , 44 % срещу 74% 3 г. и 42% срещу 54% 5 г. –преживяемост.

Не се установява съществена разлика между различните негативни фактори върху свободната от заболяване преживяемост.

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Средната преживяемост при 12 нерезецираните пациенти с холангио целуларен карционом е 7 ± 4мес. От тях 7 пациенти (58%) са били на химиотерапия с оксалиплатина, а 3-ма са третирани с РФА аблация.

От 10 пациенти след чернодробна резекция по повод

холангиоцелуларен карцином, химиотерапия Gemox (gemcitabine + oxaliplatine) са получили 8 пациенти (80%). Средната продължителност на живот на пациентите е 23 ± 3мес. (10 – 38). Общата преживяемост на резецираните е 73% 1 г., 39% 3 г. и 17% 5 г. – обща преживяемост. Свободната от заболяване преживяемост е 58% 1 г.-, 24% 3 г.- и 12% 5 г. преживяемост.

12. 5. Рецидив

Чернодробни метастази от КРК

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При пациентите със симултанна чернодробна резекция (чернодробна и дебелочревна) е диагностициран рецидив при 12 души (64%) на 1-вата година и при 15 (81%) - на 3-тата година. Най-честото място за рецидив е черният дроб (6 – 47%), екстрахепатална и екстраабдоминална дисеминация (19%) или съчетание от двете. В 5 случая – 41% е извършена резекция на рецидива. При болните с 2-етапна операция и резекция на голяма солитарна метастаза рецидив настъпва при 38 пациенти (38%) на 1-та-година и 59 (59%) - на 3- -тата година. Местата на рецидив са сходни с тези на пациенти със синхронна чернодробна резекция, като е извършена ререзекция в 11 случая – 29%.

От всички 23 случая с „изчезнали” метастази след продължителна, ефективна химиотерапия, 12 (52%) са с интрахепатален рецидив, като 3 (25%) са ререзицирани, а при 4 е приложена интраартериална химиотерапия.

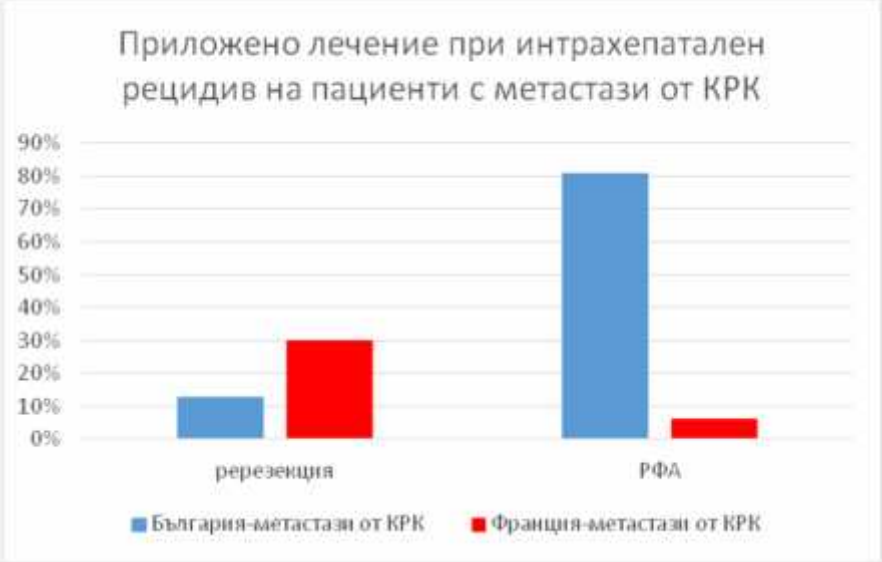
Общи при всички 119 чернодробни резекции по повод метастази

от КРК е регистриран рецидив при 64 пациенти (54%) по време на проследяването им. Интрахепаталният рецидив е диагностициран при 30 (47%), перитонеална карциноза – 22 (34%), а съчетана дисеминация на процеса в 12 случая (19%).

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

От всички 67 пациенти с чернодробни резекции при 50 (75%) е регистриран рецидив. В 34 случая (68%) рецидива е интрахепатален, в 11 (22%) е установена перитонеална карциноза, а екстраабдоминална диеминация има в 5 случая (10%). При 2-ма пациенти е извършена перезекция (13%). При 13 (81%) е извършена перкутанна аблация на рецидива, а при 1 пациентка е установена интраоперативно екстрахепатална дисеминация на процеса и операцията завърши като експлоративна.

Фиг.112 Пациенти с диагностициран рецидив общо след чернодробна резекция на метастастази от КРК в двете болници



Фиг.113 Приложено лечение на интрахепатален рецидив след чернодробна резекция на метастастази то КРК в двете болници

Хепатоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

От 61 пациенти, при които е извършена чернодробна резекция на ХЦК в Миланските критерии, при 26 (43%) настъпва рецидив на тумора до 5-тата год. след резекцията. Рецидивът е 9 – 15% на 1 г., 19 – 31% на 3 г. и 26 – 43% на 5-та година. Той е интрахепатален при 16 (63%) и възниква средно 17 мес. ± 10 след чернодробната резекция. Само 11 пациенти (18%) са имали интрахепатален рецидив, отговарящ на Миланските критерии и позволяващ вторична трансплантация (salvage).

От 48 болни с чернодробни резекции на ХЦК извън Миланските критерии се установява 53% рецидив на 1-та година, 56% - на 3-та година и 36 - 76% - на 5-та година. Средното време за настъпване на рецидива е 9 мес. ± 6. Най-висока честота на рецидив има след портална емболизация и голяма / разширена чернодробна резекция –

40 % до 24 мес. след резекцията. При 2 болни е извършена чернодробна резекция (4%).

При пациентите с лапароскопска чернодробна резекция се регистрират рецидиви и след 1 г. - 14%, след 2 г.- у 29% и след 3 г. – у 52%. При 4 пациенти е била възможна чернодробна резекция (22%).

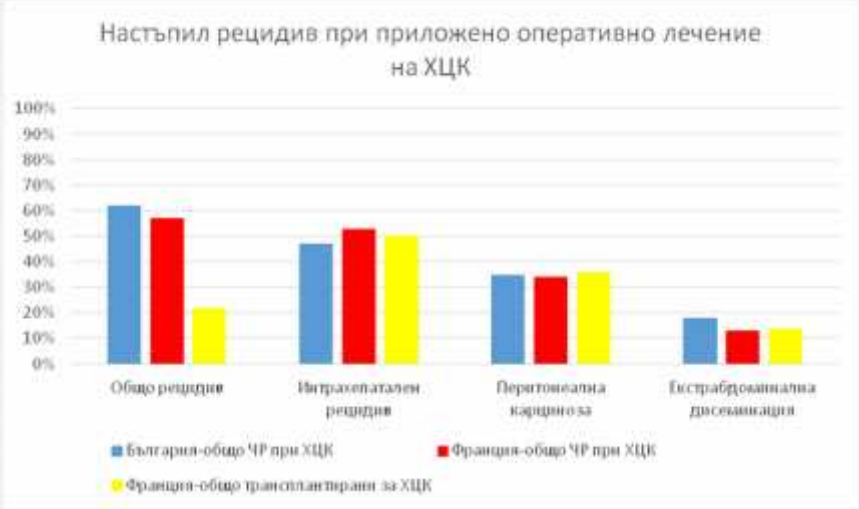
Болните след първична чернодробна трансплантация при ХЦК рецидиви се намират у 8 (15%), като средното време за настъпването е 27 мес. ± 24. Рецидивът е интрахепатален и резициран при 4 души (50%).

След вторична чернодробна трансплантация при ХЦК рецидив настъпва в 6 случая (59%) със средно време 20 мес. ±13. Резекция е била възможна при 3-ма пациенти с интрахепатален рецидив (27%).

От всички 162 (трансплантирани и резецирани) пациенти за ХЦК при 85 (52%) настъпва рецидив до 5-та година, като в 13 случая (15%) е възможна чернодробна резекция и са извършени 11 salvage чернодробни трансплантации.

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При 22 живи пациенти с чернодробни резекции извън Миланските критерии се установява рецидив при 16 от тях (73%) до 2-та година и 17 (79%) до 5-та година след чернодробната резекция. Рецидив е настъпил при всички пациенти с големи чернодробни резекции, след портална емболизация и след хемотрансфузия на ≥ 2 сака Er - маса. Интрахератален е рецидивът в 8 случаи (47%), като при 13 е приложена перкутанна радиофреквентна аблация, а при 4 – ТАХЕ.



Фиг.114 Честота и разпределение на рецидив след чернодробна резекция на пациенти с ХЦК в двете болници.

Фиг.115 Приложено лечение при рецидив на пациенти след оперативно лечение на ХЦК.

Холангиоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

От оперираните 31 пациенти рецидив настъпва при 21 (67,7%) до 2-та година. Най-честото място за рецидив е черният дроб – 14 (67%), перитонеума - 6 случая (29%), билиарната анастомоза – 1 (5%). В 24 случая (77%) рецидивът настъпва до 36 месеца.

При 4 пациенти (17%) с интрахепатален рецидив е била възможна и осъществена перезекция.

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

От 12 оперирани радикално 2-ма са следоперативно починали, 2 са живи до момента с рецидив (след РФА на рецидива), един до момента е жив без рецидив). При останалите 7 (58,3%) възниква следоперативна дисеминация на процеса, довела до летален изход на болните.

Обичайните места за рецидив са: интрахепатален рецидив (4 - 57%), перитонеална карциноза (2 пациенти - 29%), а при 1 болен (14%) се установиха белодробни метастази.

Не е извършвана перезекция на интрахепаталния рецидив, но при 2-ма пациенти е извършена перкутанна аблация на рецидива.

Фиг.116 Възникване и разпределение на рецидив след ЧР на пациенти с ХоЦК в двете болници.

Фиг. 117 Приложено лечение при рецидив след ЧР на пациенти с ХоЦК в двете болници.

VI. ОБСЪЖДАНЕ ПРИ СРАВНИТЕЛНО РАЗГЛЕЖДАНЕ НА ДИАГНОСТИКА, КОНДИЦИОНИРАНЕ, ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ЧЕРНОДРОБНИ МЕТАСТАЗИ ОТ КРК, ХЦК И ХоЦК В БЪЛГАРСКАТА И ФРЕНСКАТА БОЛНИЦИ

1. Епидемиология

Чернодробни метастази от КРК

Като честота на диагностициране на заболяването чернодробните метастази от КРК се нареждат на 2-ро място във френската (след ХЦК) и на първо място в българската болница. Средна възраст на пациентите при диагностиката е почти изравнена 68 г. срещу 64 г. Докато в Paul Brousse преобладава мъжкият пол (59% срещу 40%), то в българската болница имат са по-често диагностицирани жените с това заболяване. При първоначалната образна преценка на резектабилността на метастазите има сходно разпределение при резектабилни (62% срещу 57%), нерезектабилни (23% срещу 19%) и маргинално резектабилни случаи (15% срещу 23%) в двете болници. Впечатление прави , че при резектабилните пациенти средния брой на резецирани чернодробни метастази е 3, а при нерезектабилните случаи е 4. По- големия среден размер на резецирани метастази в българската болница (53мм. срещу 40мм.) налага извода, че не броя и размера, а локализацията на метастазите са фактори влияещи на резектабилността на чернодробните лезии.

Хепатоцелуларен карцином

Заболяването е с най-голяма честота от трите заболявания във френската болница, което вероятно е свързано с проследяването на

пациенти с цироза и високата честота на чернодробни трансплантации. При сравнително разглеждане на ново диагностицираните пациенти с ХЦК прави впечатление по-късната диагностика на заболяването в България, като мъжете са по-често засегнати. Закъснялата диагностика може да се обясни с по-стриктно проследяване на пациентите с чернодробна цироза при френската група.

Като основна причина за възникване на ХЦК и в двете проследявания се сочи хепатит С. При българската група се установява 3 пъти по-висока честота на хепатит В инфекцията, докато при френското изследване се установяват двойно по-често „други“ причини, провокиращи ХЦК, към които се отнасят и случаите на ХЦК без цироза.

Прави впечатление, че всички диагностицирани и оперирани български пациенти с ХЦК са извън МК за разлика от Франция (44%).

Холангиоцелуларен карцином

При съпоставяне на пациенти с ново диагностициран холангиоцелуларен карцином се установява сходна възраст при диагноза на заболяването в двете болници (62 г.) с по–често засягане на мъжкия пол (61% - 70%). Съпоставен с другите две заболявания, ХоЦК е диагностициран най-рядко като заболяване и при двете проследявания. Като цяло възрастта при диагнозата на трите заболявания е изравнена и се движи между 62 г. – 68 г.

При сравняване на трите карциномни заболявания може да се направи извода, че заболяванията се срещат по – често при мъжете, с изключение на чернодробните метастази от КРК в българската болница.

2. Клинична картина при диагностиката

Чернодробни метастази от КРК

Особеност на българските диагностицирани случаи е високата честота на операции, извършени в условията на спешност (141): най-често с илеусна симптоматика (40% срещу 19%) и иктер (19% срещу 5%). Това от една страна се обяснява с ограничената спешност във Френската болница, а от друга страна – с по-честото прилагане на миниинвазивни методи за преодоляване на критичното състояние като билиарно и дебелочревно ендопротезиране (27), както и перкутанен билиарен дренаж.

Въпреки, че пациентите със загуба на телесно тегло > 5%/месец са с еднаква честота при двете проследявания, по-честото диагностициране на български пациенти с механичен иктер (над 3 пъти), по-честата коремна болка и нарушена дефекация като симптом са индиректи белези за авансирал процес и закъсняла диагноза.

Хепатоцелуларен карцином

При диагностиката отново пациентите с малнутриция са с изравнена честота в двете болници. За пациентите в България е специфично по-честата изява на механичен иктер при диагнозата (25% срещу 3%), палпираща се туморна формация при физикално изследване (25% срещу 2%) и многократно по-честото кървене от езофагеални варици в анамнезата (56% срещу 2%). Като индиректни белези това налага заключението за затруднен контрол на заболяването и проследяване на пациенти с цироза.

Холангиоцелуларен карцином

При значително по-рядката диагностика на заболяването и инцидентната му диагноза като водещи диагностични белези се

отчитат: коремната болка, кожният сърбеж и малнутрицията, които са по-чести при френските пациенти. Сравнително често е диагностицирането на ангиохолит, предизвикан от предварително билиарно ендопротезиране. При сравнителното разглеждането пациентите от 2-те болници прави впечатление по-високата стойност на общия билирубин при диагнозата на заболяването (294 срещу 113 μmol/l) в България, като индиректен белег за по-късна диагноза.

3. Придружаващи заболявания и рискови фактори

Чернодробни метастази от КРК

При пациентите с чернодробни метастази от КРК се установи повишена честота на диагностицираните случаи с BMI ≥ 25 kg/m² (27% срещу 38%) в двете болници, както и на малнутриция (38% срещу 35%). При българските пациенти е установен над 2 пъти по-често диабет (28% срещу 11%), сърдечно-съдови заболявания (38% срещу 19%) и АХ (54% срещу 27%). При френските и българските пациенти с чернодробни метастази от КРК се установи сравнително честа придружаваща инфекция от хепатит В, С (4% и 6%), като има само 1 пациент с цироза. Тази висока честота на придружаваща патология и особено на МС потвърждава съвременната тенденция за повишаване на честотата на метаболитни нарушения сред населението. Друга особеност при българските пациенти са честите нелекувани или ново диагностицирани придружаващи заболявания, които удължават периода на предоперативно кондициониране и забавят лечението на пациенти с карциномно заболяване. При статистическо изследване се установи по-висока средна стойност на BMI при резецираните пациенти с чернодробни метастази от КРК (около 25 kg/m^2) в сравнение с нерезектабилните (около 23 kg/m^2).

Група	n	Min	Max	$\overline{X}$	SD
резецирани	67	18,00	40,00	24,82	3,98
нерезектабилни	31	18,00	30,00	22,55	2,96
Общо	98	18,00	40,00	24,10	3,82

Таблица 5: Вариационен анализ на BMI на имащите чернодробни метастази от колоректален карцином.

Хепатоцелуларен карцином

При съпоставяне на придружаващите заболявания се установява 3 пъти по-чест диабет, 2 пъти по-често АХ и 3 пъти по-чести дихателни заболявания при българските пациенти с ХЦК.

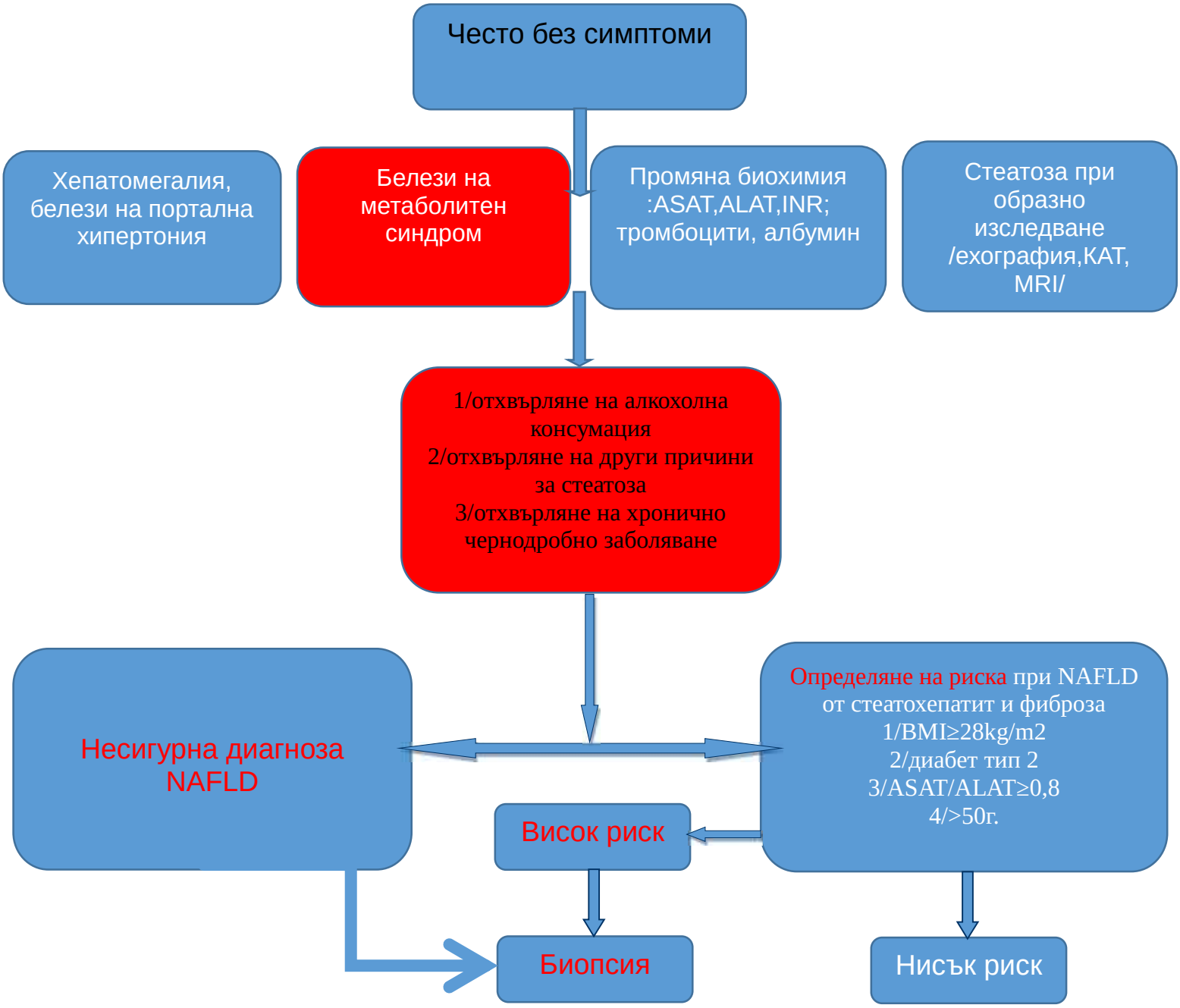
Отново се отчита висок процент на пациенти с BMI ≥ 25 kg/m² (51%-56%) и чернодробна стеатоза > 30%. Честата предоперативна диагностика на F3-F4 цироза на нетуморния черен дроб, както и наличието на диабет като съпътстващо заболяване, са рискови фактори както за следоперативни усложнения, така и за недостатъчна регенеративна способност на черния дроб. В случая предоперативната порталната емболизация се явява тест за регенераторната способност на циротичния или стеатозен черен дроб. Това налага редовен скрининг и при нужда предоперативна перкутанна чернодробна биопсия при пациенти с трите заболявания които имат висок BMI, продължителен диабет или други белези на метаболитен синдром.

Холангиоцелуларен карцином

При пациентите с интрахепатален холангиоцелуларен карцином и в двете болници се наблюдава често връзка с хепатит В и С вирусна инфекция(14%), както и съчетание с чернодробни фиброзни паренхимни промени доказани при хистологично изследване.

Диагностиката на карцинома е отново често съчетан с придружаващ диабет (21%) или висок BMI (27%) при френските пациенти, което корелира с увеличения метаболитен синдром сред съвременното население. В българската болница обезитас (BMI ≥ 25 kg/m²) и диабет е диагностициран 2 пъти по-често (46% и 21%). Въпреки високия процент на придружаващи заболявания сред оперираните френски пациенти, съществен белег е добрият контрол на заболяването и доброто предоперативно кондициониране, което способства за допълнително понижаване на оперативния риск. Диагностиката на сигнификантна стеатоза ≥ 30% и фиброза са недостатъчно оценени предоперативно като рисков фактор за морбидитет и морталитет след чернодробна резекция и в двете болници.

В сравнение с пациенти, имащи хронично чернодробно заболяване (цироза) и хепатоцелуларен карцином, при диагнозата на холангиоцелуларния тумор се установява предоперативно по-тежка чернодробна увреда и влошено общо състояние. Причината най-често се крие в инцидентното откриване и късната диагностика на заболяването в сравнение с хроничното проследяване на пациентите с цироза.



Фиг. 118 Алгоритъм за предоперативна диагностика и поведение при пациенти с метаболитен синдром (МС). NAFLD – неалкохолна чернодробна стеатоза /36,37,44/.

4. Диагностични методи

Чернодробни метастази от КРК

Като основен диагностичен метод за предоперативна оценка на чернодробните метастази и в двете болници е установена конвенционалната ехография. Прилагането на контрастна ехография

като диагностичен метод е отново еднакво представен в двете болници което заедно с контрастния КАТ диагностицира над 90% от пациентите с чернодробни метастази. Стадирането на заболяването чрез допълнителни образни средства като ЯМР (58% срещу 17%), PET-CT (24% срещу 11%) са значително по-често използвани при френските пациенти, което намира обяснение в икономическите ограничения в България. От друга страна интраоперативната ехография като евтин метод с висока диагностична стойност е еднакво представен в двете болници. Ефективноста й при диагнозата на „изчезнали“ метастази (20%) и честата промяна на обема на ЧР (28%) са я наложили като задължителен интраоперативен метод. За съжаление, контрастната интраоперативна ехография (8%), отново по финансови причини не е прилагана при оперираните пациенти в България. По-честото използване на чернодробната биопсия във Франция се обяснява с по-честите паренхимни чернодробни промени от продължителна химиотерапия изискващи предоперативна диагностика (63% срещу 42%).

Предварително образно определяне на резектабилността на метастазите се извършва чрез мултидисциплинарен подход и в двете болници. Експертното мнение на участващите специалисти е гаранция за правилен избор при конкретния пациент. Съотношението при първоначалната образна преценка на метастазите като резектабилни, маргинално резектабилни и нерезектабилни няма съществена разлика в двете болници.

Хепатоцелуларен карцином

Като основни диагностични средства отново са използвани конвенционална и контрастна ехография, които заедно с КАТ

диагностицират над 90% от пациентите. Тези образни методи са еднакво използвани и при двете изследвания. Извършването на чернодробни трансплантации при френските пациенти изисква прецизното им диагностициране и стадиране, което включва прилагане на няколко допълващи се образни средства: КАТ, ЯМР, PET-CT, сцинтиграфия. От друга страна по-ранната диагностика на малки ХЦК във Франция също налага използването на няколко образни метода допълващи се в диференциално-диагностичен план. Прилагането на перкутанната трансюгуларна чернодробна биопсия е чест способ за диагностициране на паренхимна чернодробна увреда преди трансплантация.

Холангиоцелуларен карцином

Въпреки че основните образни средства (ехография, КАТ) се прилагат с еднаква честота в двете болници, по-честото използване на ангио- и холангио- ЯМР при френските пациенти е свързан с по-прецизното стадиране на тумора. Експлорацията като метод е използват и при двете проследявания като средство за диагностика на нерезектабилност. Прави впечатление по-широкото използване във Франция на разнообразни методи за хистологично доказване на тумора (форцепсна, четкова ендобиопсия, ендоаспирация) както предоперативно, така и при нерезектабилни тумори. Разнообразието от предоперативни диагностични методи във френската болница води до по-висок процент хистологично доказан предоперативно холангиоцелуларен карцином (84% срещу 62%) дори и сред нерезектабилните пациенти. Въпреки това се потвърждава затрудненатa предоперативна диагностика, особено на Klatskin карцином при резектабилни и нерезектабилни случаи и в двете

болници. Често това изисква комбинация от няколко миниинвазивни техники, като многократните опити за предоперативна хистология са свързани с повишен риск от ятрогенна дисеминация на карцинома. Като най-точна диагностична комбинация при стадиране на тумора се сочи: КАТ, холангио- ЯМР и интаоперативната ехография.

5. Туморни маркери

Чернодробни метастази от КРК

И в двете болници предоперативното определяне на туморния маркер CEA няма диагностична стойност и не е фактор при определяне на резектабилността на чернодробните метастази от КРК. Разликата в завишаването му при резектабилините и нерезектабилни случаи е несигнификантно и при двете проследавания. Следоперативното му изследване се използва в 2 насоки: оценка на радикалност на операция, като в далечна переспектива се търси рецидив на заболяването.

Хепатоцелуларен карцином

Туморния маркер AFP е използван рядко при диагнозата ХЦК в българската болница, но е отчитан винаги предоперативно. При френското проследяване той намира евентуално диагностично приложение в контекста на образната и инвазивна диагностика на малки тумори съчетани с повишен туморен маркер (<5%) от случаите. При проследяване се установява двойно по-високи предоперативни стойности на туморния маркер при българските пациенти, което свидетелства за авансиралост на процеса, като при нерезектабилните пациенти не се установява сигнификантна разлика.

Холангиоцелуларен карцином

Туморните маркери CEA и CA19-9 нямат диагностична стойност, още повече при интерпретацията им в условията на продължителен механичен иктер. Проследяването им и в двете болници е свързано с потвърждение на радикалността на оперативното лечение и търсене на евентуален рецидив при проследяване на пациентите в дългосрочен план. CEA ≥ 15ng / ml. и CA19-9 ≥ 1000U / ml. корелират с лоша преживяемост на оперираните пациенти, но не би могло да се прецени тяхната прогностична тежест, поради влиянието на множеството негативни прогностични фактори.

6. Оценка на оперативния риск

При оценка на оперативния риск в двете болници е приложен ASA скор. Предоперативната оценка на състоянието на пациента е валидиран метод за определяне на следоперативния риск от усложнения и смърт при редица операции, включително и чернодробни резекции /781/.

Стадий 1	напълно здрав
Стадий 2	леко придружаващо заболяване
Стадий 3	тежко(неимобилизиращо)заболяване
Стадий 4	имобилизиращо,с риск за живота
Стадий 5	до 24ч.се очаква смърт независимо от лечението

Таблица 6. Рискът от следоперативни усложнения според ASA при планови операции (ASA score I = **0.41**/1,000; scores IV , V = **9.6**/1,000)/1105/. Следоперативната смъртност според стадия е : 0.3% при ASA I, 0.3-1.4% - ASA II, 1.8-4.5% - ASA III, 7.8-25.9% - ASA IV и 9.4-57.8% - ASA V/1104/.

При проследяване на 2834 пациенти с чернодробни резекции при ХЦК е предложен индекс за определяне на риск от следоперативна смъртност /545/. Включени са най-честите рискови заболявания като се изчислява т.нар.Charlson скор/1126,1127/. Резултата се използва за създаване на индекс т.нар. CCI, определящ риска от следоперативна смъртност на базата на 4 показатели. Изчисленият индекс определя 4 рискови групи: **нисък риск (0-4т.); нисък / среден риск (5-9т.); среден /висок риск (10-14т.) и висок риск (15-22т.).** Рискът от

следоперативна смъртност за група 1 е **1,5%** до 4%; за група 2, 3 е с риск **4%-10,3%**; за група 4 : риск 10% - **28,3%/**1125/**.**
Тестът намира приложение при определяне на оперативния риск и при други оперативни интервенции (545).

Придружаващи заболявания	**Точки**
СПИН	6
Цереброваскуларно заболяване	1
Хронично белодробно заболяване	1
Хронична сърдечна недостатъчност	1
Съединителнотъканно/ревматоидно заболяване	1
Деменция	1
Диабет(със/без органна увреда)	1
	2
Хемиплегия	2
Хронична чернодробно заболяване(средно/тежко)	1
	3
Миокарден инфаркт	1
Периферно съдово заболяване	1
Бъбречно заболяване	2
Язвена болест	1

	показател	
Възраст	≤55г.	0
	56-75г.	1
	≥75г.	4
Charlson	0	0
	1	3
	2	4
	≥3	8
Операция	Енуклеация	9
	Сегмент	2
	Лоб	6
Пол	Мъж	1
	Жена	0
Болница	Университет	0
	Не	3

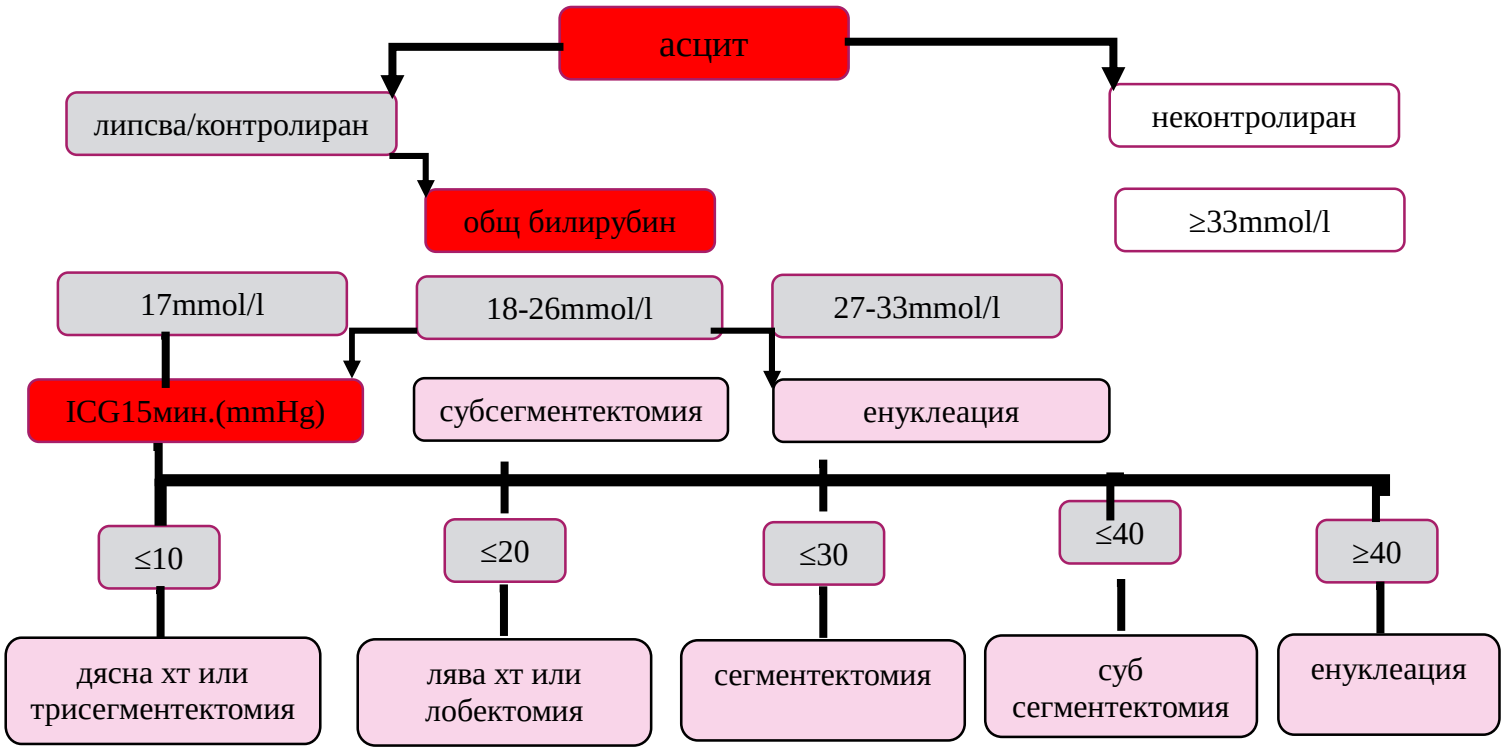
Таблица 7. Определяне на Charlson скор по 13 рискови заболявания и на индекс Charlson (CCI) за оценка на риск от следоперативна смъртност при чернодробни резекции/ 170, 545 /.

За определяне и на едногодишната следоперативна смъртност след ЧР се използва **Chou** et al. създават скор за радикално оперирани пациенти, който се основава на CCI теста, като пациентите се разделят в 4 групи: с нисък, среден,висок и много висок риск. При 4-те групи риска от 1 год. следоперативна смъртност е съответно: 0.5%, 3.8%, 14.6%, и 33.8% /358, 570, 421,860, 890/.

Белег	Специфичност	Точки
Пол	Жена	0
	Мъж	1
Възраст	0-69г.	0
	70-79г.	2
	≥80г.	4
вид първичен карцином	Хепатобилиарен и панкреасен	6
анамнеза за друг тумор	Не	0
	Да	2
туморен стадий	Локализиран	0
	Регионален	5
	Напреднал	10
	Некласифициран	4
ASA скор	1-2	0
	3-5	1
ECOG скор	0-1	0
	2-3	1
	4	4
Вид операция	Планова	0
	Спешна	1
CCI	0	0
	1-2	1
	3-4	4
	≥5	8
Общо точки		**0-43**

Таблица 8. Показатели за определяне на Chou тест за 1год. следоперативна смъртност.

Въведеното от източната школа функционално изследване на черния дроб – ICG тест на 15 мин. е широко използван и в редица европейски центрове /366, 514/. Предоперативното му извършване , заедно с други показатели дава възможност за определяне на обема на чернодробна резекция при допустим оперативен риск. Прилаган първоначално при цироза и ХЦК, той намира по-късно приложение и при съмнение за увреда на черния дроб при подължителна химиотерапия, стеатоза и т.нар. метаболитен синдром.



Фиг. 119 Предоперативно определяне на индикации и обем на ЧР според стойността на ICG 15мин., билирубин и асцит при ХЦК с цироза (Makuuchi) /917/.

Чернодробни метастази от КРК

При предоперативното определяне на риска се установява 2-пъти повече пациенти оперирани с ASA3 в България (61% срещу 31%), като Chou-тестът показва също по-голям риск (20,56 срещу 17), а Charlson - тестът е с еднакъв риск при двете болници. Определянето на оперативния риск с тези тестове включва наличието на придружаващи

заболявания на пациентите. Високият оперативен риск при чернодробна резекция (Charlson и Chou тестове) е свързан с чести ранни и до 1 г. следоперативни усложнения и смъртност, което важи и за двете болници. При българските пациенти риска е допълнително завишен от по-честите придружаващи заболявания с трудно кондициониране при предоперативното проследяване. Основната контраиндикация за чернодробна резекция в българската болница е генерализираната перитонеална карциноза, докато във Френската болница тази контраиндикация е по-рядка. Това също е индиректен белег за късна диагностика на заболяването в България.

ICG15 мин. тест не е прилаган при българските пациенти. При сравнително проследяване на пациентите във Франция се вижда, че дори и при 20% задръжка на багрилото в организма са извършени около 30% от малките чернодробни резекции при метастази от КРК. При стойност на теста < 10% са извършени най-голяма част (над 40%) големи и малки чернодробни резекции при пациенти със същото заболяване.

Хепатоцелуларен карцином

При определяне на предоперативния риск в българската болница отново се вижда 2 пъти повече оперирани пациенти с ASA 3 (77% срещу 34%). Завишеният риск се дължи главно на придружаващите заболявания при оперираните. Charlson и Chou теста имат несигнификантна разлика при двете болници, като определят най-висок риск в сравнение с другите две типа чернодробни резекции: метастази от КРК и ХоЦК.

При определяне на ICG15 мин. тест във френските условия прави впечатление че 90% от малките чернодробни резекции на ХЦК

са извършени до 15% задръжка на багрилото. Проследяването установява, че 70% от тях са извършени при резултат - 20% на теста, а 60% от големите – до 15%. Най-голям процент (около 60%) от големите чернодробни резекции са извършени при < 10% задръжка на багрилото, а най-голяма част (над 60%) от малките чернодробни резекции са осъществени до 15% резултат от теста. Тези резултати потвърждават ефективността от предоперативното използване на теста за прецизно селектиране на обема на резекция при пациенти със съмнение за чернодробна увреда (цироза, стеатоза).

Холангиоцелуларен карцином

При съпоставяне на риска по ASA системата се установява 7 пъти повече френски пациенти оперирани с ASA 2 и 4 пъти повече пациенти оперирани с ASA 3. Charlson и Chou теста имат несигнификантна разлика при двете групи пациенти, като по оперативен риск ХоЦК се нарежда на 2-ро място след ХЦК. ICG15 мин. тест е полезен и при пациенти с ХоЦК като нито един от тях не е опериран при стойност от теста между 15% - 20%. Най-често пациентите с ХоЦК (над 70%) са оперирани при задръжка на багрилото < 10%.

7. Предоперативни средства за намаляване на риска от чернодробна резекция

7.1. Перкутанен билиарен дренаж

Чернодробни метастази от КРК

Поради силната авансиралост на заболяването е разбираема необходимостта от по-честото поставяне на перкутанен билиарен дренаж при нерезектабилните пациенти. От друга страна по-честата

необходимост от дренаж при резектабилни български пациенти (12% срещу 3%) показва също по-късна диагностика и авансиралост на заболяването. За това свидетелства и двойно по-високата стойност на общия билирубин (350 срещу 170 µmol/l) преди извършване на интервенцията. При двете болници се регистрира сравнително голяма продължителност на предоперативно дрениране (49 дни срещу 73 дни) въпреки препоръката от редица автори (2седмици) поради риска от следоперативни инфекциозни усложнения и повишена смъртност /227, 1009, 1059, 1140,1204/.

Хепатоцелуларен карцином

Необходимостта от билиарен дренаж при българските пациенти с ХЦК е на на 2-ро място след тази при ХоЦК и на последно място при пациентите във Франция. Над 2 пъти завишената средна стойност на общия билирубин е показателен за закъснялата диагноза (210 срещу 98µmol/l) при нашите пациенти. Въпреки удълженото предоперативно време за намаляване на механичния иктер чрез дренажа (73 дни срещу 89 дни) при всички пациенти се установява предоперативно спадане на общия билирубин ≤ 50 µmol/l. При невъжможен технически външен / вътрешен билиарен дренаж, приложения неколкократно при българските пациенти външен by-pass с тръбна йеюностома осигурява по-бавно спадане на общия билирубин, но по-добро кондициониране на пациентите.

Холангиоцелуларен карцином

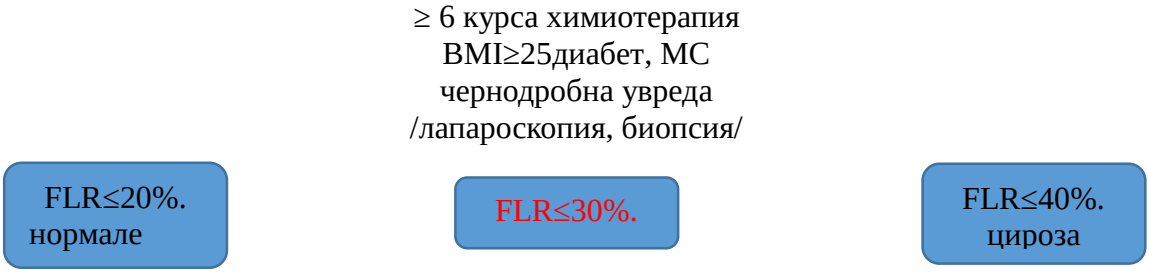
Заболяването е с най-честа индикация за поставяне на билиарния дренаж при резектабилни и нерезектабилни пациенти в двете болници. Двойно по-честото му индициране при българските пациенти (46% срещу 19%) и по-високият общ билирубин (300 срещу

200 µmol/l) отново потвърждават късната диагноза, както и при другите 2 заболявания. И в двете болници се установява двойно по-малко време за предоперативен билиарен дренаж (средно 37 дни срещу 39 дни) в сравнение с останалите 2 заболявания. При всички оперирани пациенти отново е постигната средна стойност на общия билирубин < 50 µmol/l, което намалява риска от следоперативни усложнения и смъртност /260, 333, 717, 831/.

Миниинвазивността на метода, възможността за кондициониране на пациентите с механичен иктер при нисък оперативен риск потвърждава установената от редица автори полза от перкутанния билиарен дренаж.

7.2. Предоперативна портална емболизация и портално лигиране

При поставяне на индикациите за извършване на портална емболизация е прилагано правилото на Vauthey /1154/. При френските пациенти използването му, заедно с ICG 15 мин. тест и волюметрия са основните параметри за определяне на обема на чернодробна резекция и необходимостта от портална емболизация. Оценката на паренхимна чернодробна увреда (цироза, стеатоза, продължителна химиотерапия) прецизират индикациите за емболизация /73, 329,716/.



Фиг.120 Консенсус за извършване на PE според увредата на чернодробния паренхим и остатъчния чернодробен обем - правило на Vauthey „20-30-40“.

Чернодробни метастази от КРК

Въпреки че честотата на портална емболизация на български пациенти при чернодробни метастази от КРК е най-ниска в сравнение с останалите 2 карцинома (7% срещу 23% и 33%), тя е била ефективна в 83%. При липса на усложнения от интервенцията средното време за чернодробна хипертрофия е по-кратко от френските пациенти (43 дне срещу 72 дни), като е постигната и относително по-малък обем на хипертрофия (42% срещу 46 %). Средният период за изчакване на хипертрофията не надвишава сочения от редица автори 10 седмичен период и е значително по-дълъг от времето сочено от източните автори 2 – 4 седмици /52, 272, 338, 397, 540, 589, 790, 803,954, 1003, 1102, 1244/. При пациенти с метастази от КРК методът е повишил резектабилността с 16% и 24% при двете проследяване, което потвърждава неговата ефективност.

Хепатоцелуларен карцином

Въпреки че интервенцията е извършвана при чернодробна цироза, тя е била ефективна в 83% от случаите и в двете болници, като при френските пациенти е постигната по-добра хипертрофия (54% срещу 43%) с по-дълго време за предоперативно изчакване (средно 86 дни срещу 58 дни). При подготовката на пациентите за операция интервенцията е увеличила резектабилността над 70%. Особеност е, че в българската болница при всички 5 пациента е извършен и перкутанен билиарен дренаж, докато във френската не е прилаган.

Холангиоцелуларен карцином

Това е най-честата индикация за извършване на портална емболизация и в 2-те болници (33%), като ефективността на метода е

над 80 % и е постигната увеличаване на резектабилността около 30% при двете проследявания.

Миниинвазивността на метода, съчетан с ниска заболеваемост и смъртност, потвърждава ефективността му като метод, даващ шанс за нерезектабилни пациенти.

7.3. Методи за предоперативно намаляване на портално налягане

Повишеното портално налягане според BCLC е контраиндикация за чернодробна резекция при пациенти с ХЦК поради над 70% повишения риск от чернодробна недостатъчност и следоперативна хеморагия /136, 149, 202, 358, 659, 675/. Според Източно-азиатските стандарти порталната хипертония не е контраиндикация за чернодробна резекция при ChildA на пациента **/**315, 356, 495, 514,, 605, 676, 769, 809, 856,896, 903, 1116, 1152, 1153, 1206/. Строгото селектиране на пациентите със запазена чернодробна функция и хепатоцелуларен карцином, дори и при наличие на портална хипертония не контраиндицира чернодробната резекция при френската група пациенти. Профилактиране на следоперативното кървене чрез склерозация на вариците, спленектомия или шънтова операция е ефктивно и не е довело до следоперативно кървене при нито един пациент. Същото е установено и при българските пациенти при които предоперативната профилактика е осъществявана чрез лигиране на вариците и β-блокада. Този извод потвърждава всеобщото мнение за необходимостта от ревизия на BCLC критериите при оперативно лечение на ХЦК /358,829,1118/.

7.4. Радиофреквентна аблация и криоаблация като предоперативен (интраоперативен) метод за съхраняване на

остатъчния чернодробен обем

Наличието на двустранни чернодробни метастази са голямо предизвикателство за едновременна резекция поради рискът от малък остатъчен чернодробен обем и чернодробна недостатъчност. Като алтернатива Adams et al. и други автори предлагат аблация на дълбоко разположени малки метастази от едната страна (до 3 ≤ 3 см.) на черния дроб и лигиране на контралатералната портална вена. На 2-ри етап при достатъчно хипертрофирал остатъчен черен дроб на радиофреквентно аблираните метастази се извършва голяма чернодробна резекция от страната на порталното лигиране. По този начин авторите постига до 84% 3 г. преживяемост на нерезектабилни пациенти с метастази от КРК /8, 23,135,529, 1127/.

При ХЦК предимствата на радиофреквентната аблация са доказани при лечението на тумори ≤ 3 см. и влошена чернодробна функция. Редица автори подчертават предимствата на метода и при тумори ≥ 3,5 см. при съчетание с TAXE /204, 283, 394, 426, 499, 584, 553, 599, 626, 627, 648, 669, 670, 695, 739, 784, 840, 949, 905, 967, 968, 1017, 1018, 1035, 1223,/. Важно място има и РФА като “bridge” интервенция при изчакване за чернодробна трансплантация или за лечение на настъпил рецидив след резекция в МК /358, 673/.

При регистрираните 10 случая на чернодробна резекция, съчетана с РФА (криоаблация), на френски пациенти с метастази от КРК не са установени следоперативни усложнения и смъртни случаи. Не е установена чернодробна недостатъчност в следоперативния период. Прилагането на метода при 6 пациенти, съчетан с чернодробни резекции, също доказва своята ефективност, като не са диагностицирани следоперативни усложнения.

Съчетаното прилагане на чернодробна резекция с РФА при ХЦК е още по-оправдано поради завишения риск от чернодробна недостатъчност. Във френската болница методът е използван главно за контрол на заболяването при чакащи за трансплантация и при рецидив в МК след чернодробна резекция. При 4 български пациенти с ХЦК методът е съчетан с чернодробна резекция без следоперативни усложнения, което потвърждава неговата ефективност. Много по-често е прилагането му при рецидив след чернодробни резекции на метастази от КРК и ХЦК.

7.5. Предоперативно имунохранене

Fan et al. и Okabayashi et al. установяват ползата от предоперативното хранене с разклонено верижни аминокиселини при пациенти с цироза и ХЦК. Ефектът от намалените следоперативни инфекциозни усложнения и по-късият болничен престой чрез предоперативно даване на Oral-Impact са изследвани и в болница “Paul Brousse” при пациенти с метастази от КРК /857,277,437/.

За разлика от френските пациенти, при които Oral-impact е приложен само в групата с метастази от КРК, в българската болница е използвано предоперативно имунохранене при общо 16 пациенти: 9 пациенти с метастази от КРК, 4 пациенти с ХЦК и 3 с ХоЦК. При проследяването в България е диагностицирано 1 следоперативно инфекциозно усложнение (6%) и 23% във Франция. Като извод се налага позитивния ефект при предоперативното използване на Oral-impact при пациенти с чернодробна резекция и тежка степен на малнутриция /326,850/.

7.6. Предоперативно прилагане на нуклеозиден аналог

При всички пациенти с чернодробна резекция при ХЦК и с

доказана предоперативно вирусна репликация (хепатит В) е приложен нуклеозиден аналог за 2 седмици. Лечението е с доказан ефект при намаляване на следоперативните усложнения (реактивиране на хепатита), смъртността, а също и рецидива от ХЦК /1448,1449/ не намирам. При проследаваните пациенти не е установено реактивиране на вируса след чернодробна резекция както и смъртни случаи свързани с такова усложнение. При диагностициран рецидив след резекция при ХЦК не се установява сигнификантна разлика между приемалите и неприемалите нуклеозиден аналог.

8. <u>Неоадювантна химио- и лъчетерапия</u>

Чернодробни метастази от КРК

Предоперативното използване на неоадювантна химиотерапия като метод за селекция за резектабилност на пациенти с множествени метастази от КРК е наложена практика в редица европейски болници /582, 581, 785/. Прави впечатление по-честата и по-продължителна неоадювантна химиотерапия при френските пациенти, който води до възможна резекция както при маргинално резектабилните метастази, така и при нерезектабилните случаи. Ефективността й води до резектабилност на 11 случая (26%), определени първоначално като нерезектабилни, и 9 (31%) – стадирани като маргинално резектабилни. Освен това, бързата прогресия на заболяването при 20 души (17%) след приложена неоадювантна химиотерапия поставя под съмнение прибързаното извършване на чернодробната резекция като начин за удължаване на преживяемостта при тези пациенти /581, 932/. Едновременно с това продължителната, дори и ефективна, неоадювантна химиотерапия води до тежки, негативни чернодробни промени (74%), което повишава риска от усложнения и смъртност след

чернодробна резекция. Дългото й прилагане (≥6 курса) води също до „изчезване“ на метастазите (21% от случаите), въпреки че известна част се откриват чрез интраоперативна ехография и при оглед (20%). Все пак въпреки продължителната химиотерапия се очаква рецидив в 52% от резецираните случаи. Така се налага извода за задължителна, максимално кратка и ефективна неоадювантна химиотерапия при множествени, двустранни чернодробни метастази от КРК, която да продължи и следоперативно /104, 308, 594, 881,1200, 1110, 1056,/.

При статистическо проследяване в българската болница се установява, че има статистически значима зависимост между предоперативна химиотерапия и наличието на следоперативни усложнения. Зависимостта се изразява в значимо по-висок процент на следоперативни усложнения при проведена предоперативна химиотерапия > 6 курса.

Предоперативна химиотерапия > 6 курса	**Статистика**	**Следоперативни усложнения**		**Общо**
		Не	Да	
Не	Брой	28	3	31
	%	60,9	14,3	46,3
Да	Брой	18	18	36
	%	39,1	85,7	53,7
Общо	Брой	46	21	67
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 9. Анализ на зависимостта между предоперативна химиотерапия и наличието на следоперативни усложнения (p<0,001).

Хепатоцелуларен карцином

Немалка част от българските пациенти с ХЦК са получили предоперативна химиотерапия, като и РФА на тумора. Главен

предоперативен метод при френските пациенти е TAXE, която има както диагностичен, така и лечебен ефект. Въпреки това над 50% от пациентите в България са оперирани без предварително приложено лечение.

Холангиоцелуларен карцином

За разлика от българските пациенти с ХоЦК, във Франция макар и малка част от пациентите са получили неоадювантна химиоперапия и двойно по-малко са получили комбинация от лъче- и химиотерапия. При проследяването в България няма пациент с приложено неоадювантно лечение, което поставя въпроса за необходимостта от прилагането му като метод за предоперативен контрол на заболяването.

9. Хирургично лечение

Общо при всички български пациенти с чернодробни резекции не се установи сигнификантна разлика между интраоперативната хеморагия при стеатоза до и над 30%. Не беше установена също и статитически достоверна зависимост между стеатоза и извършване на хемотрансфузия.

Стеатоза до 30%			**Стеатоза над 30%**			**P**
N	$\overline{X}$	SD	N	$\overline{X}$	SD	
37	231,89	140,21	30	302,33	252,40	0,487

Таблица 10. Сравнителен анализ на интраоперативната хеморагия при стеатоза до и над 30%.

Стеатоза >30%	Статистика	Хемотрансфузия > 2 сака Er-маса		Общо
		Не	Да	
Не	Брой	24	13	37
	%	60,0	48,1	55,2
Да	Брой	16	14	30
	%	40,0	51,9	44,8
Общо	Брой	40	27	67
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 11. Анализ на зависимостта между стеатоза и хемотрансфузия (p=0,453).

При статистическо изследване се установи, че в алгебричен план има по-висока средна стойност на интраоперативната хеморагия имат пациентите с портална емболизация при чернодробни метастази от КРК, но поради липса на статистическа представителност на тази група не може да се определи дали резултатът има статитическа достоверност. Освен това се вижда, че има статистически значима зависимост между показателите портална емболизация и хемотрансфузия, като зависимостта се изразява в значимо по-висок процент на хемотрансфузия > 2 сака Er-маса при пациентите с портална емболизация при чернодробни резекции на метастази от КРК.

Без портална емболизация			С портална емболизация			p
N	$\overline{X}$	SD	N	$\overline{X}$	SD	
62	220,32	124,07	5	798,00	196,52	-

* - поради липса на статистическа представителност на групата с портална емболизация, анализът не може да се осъществи.

Таблица 12. Сравнителен анализ на интраоперативната хеморагия при портална емболизация на пациенти с чернодробна резекция по повод метастази от КРК.

Портална емболизация	Статистика	Хемотрансфузия >2 сака Er-маса		Общо
		Не	Да	
Не	Брой	40	22	62
	%	100,0	81,5	92,5
Да	Брой	0	5	5
	%	0	18,5	7,5
Общо	Брой	40	27	67
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 13. Анализ на зависимостта между портална емболизация и хемотрансфузия при пациенти с чернодробни резекции по повод метастази от КРК (p=0,008).

При проследяване на пациентите с чернодробни резекции по повод метастази от КРК в българската болница се установи, че в алгебричен план има по-висока средна стойност на интраоперативната хеморагия при пациенти с двуетапна чернодробната резекция, но поради липса на статистическа представителност на тази група не може да се определи дали резултатът има статитическа достоверност. Установена е статистически значима зависимост между вида на чернодробната резекция и хемотрансфузията, като зависимостта се изразява в сигнификантно по-висок процент на хемотрансфузия >2 сака Er-маса при пациентите с двуетапна чернодробната резекция.

Едноетапна			Двуетапна			P
n	$\overline{X}$	SD	N	$\overline{X}$	SD	
23	206,96	141,98	6	748,33	213,77	-

* - поради липса на статистическа представителност на групата с двуетапна чернодробна резекция, анализът не може да се осъществи.

Таблица 14. Сравнителен анализ на интраоперативната хеморагия според вида на чернодробната резекция при пациенти с метастази от КРК.

Чернодробна резекция	Статистика	Хемотрансфузия >2 сака Er-маса		Общо
		Не	Да	
Едноетапна	Брой	15	8	23
	%	100,0	57,1	79,3
Двуетапна	Брой	0	6	6
	%	0	42,9	20,7
Общо	Брой	15	14	29
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 15. Анализ на зависимостта между чернодробна резекция на пациенти с метастази от КРК и хемотрансфузия (p=0,006).

9.1. Лапароскопски чернодробни резекции

Лапароскопските чернодробни резекции са с доказано предимство по отношение на интраоперативната хеморагия и следоперативното възстановяване на пациента чрез два мета-анализа /926,1045,1236/. Те са извършвани най-често при метастази от КРК при българските пациенти, а във Франция – при ХЦК. Средният обем на интраоперативна кръвозагуба - 290 ± 50 мл. в българската и френската болница доказват предимствата на метода в сравнение с конвенционалната чернодробна резекция. Вариационният анализ на интраоперативната хеморагия при чернодробни резекции на метастази от КРК в българската болница показва също по-висока средна стойност при пациентите с резекция чрез лапаротомия.

Подгрупа	N	Min	Max	$\overline{X}$	SD
Резекция при лапаротомия	53	50	1000	266,79	213,20
Лапароскопска чернодробна резекция	14	100	560	261,43	141,90

Таблица 16. Вариационен анализ на интраоперативната хеморагия при чернодробни резекции при български пациенти с метастази от КРК.

Средният болничен престой на оперираните с лапароскопски

метод пациенти е с около 5 дни по кратък. Проследяването на интраоперативната кръвозагуба в двете болници показва, че тя е най-голяма при резекциите на ХЦК на френските пациенти 330 ± 110 мл. (140-560 мл.) и най-ниска при чернодробните резекции на метастази от КРК – 230 ± 50 мл. (0-400 мл.). Важно място при лапароскопските резекции заема употребата на Habib – метода: 50% от френските и 30% от българските пациенти с хепатоцелуларен карцином. Приложението му е с доказана ефективност при ограничаване на кръвозагубата до 300 мл. от редица автори /61,71,228, 320, 459, 468,703, 864, 900,1065,1167,1209/.

Хепатоцелуларен карцином

При проследяване на българските пациенти се установява двойно по-голям размер на ХЦК (73 мм. срещу 36 мм.), по-чести големи чернодробни резекции във Франция (39% срещу 25%) и близка интраоперативна кръвозагуба (281мл.срещу 330 мл.). Не се установява сигнификантна разлика в продължителността на лапароскопските операции при двете проследявания (321 мин. срещу 300 мин.).

Въпреки споменаваните чести следоперативни усложнения при други проследявания, настоящото изследване не установява връзка между прилагането на Habib-метода и възникване на билиарна фистула, формиране на абсцес и перихепатална колекция. И в двете болници през периода на проследяване е важно да се отбележи, че беше поставено началото на извършването на тези операции, което показва бавна крива на натрупване на опит и първоначално по-голяма продължителност на операциите.

При съпоставяне на миниинвазивния подход приложен при 3-те

тумора у нас и в чужбина се отчита най-голяма средна кръвозагуба при резекцията на холангиоцелуларен карцином, а най-голяма продължителност при операции на ХЦК.

При сравнително разглеждане на лапароскопските чернодробни резекции се налага изводът, че те заемат важно място като подход в оперативното лечение и на двете болници. Въпреки тяхната по-голяма продължителност (поради скорошното им въвеждане като оперативен подход) лапароскопския метод се оказва по-щадящ за пациента: с по-малка интраоперативна кръвозагуба и най-бързо следоперативно възстановяване. Важно място при този подход има и прилагане на Habib – метода при ограничаване на интраоперативната хеморагия .

9.2. Конвенционални чернодробни резекции

Интраоперативната хеморагия и хемотрансфузия са установени негативни фактори за усложнения, смъртност и рецидив след чернодробна резекция /6, 59, 154, 156, 157, 182, 193, 246, 267, 317,348, 413, 414, 415, 502, 540, 552, 567, 609, 635, 640, 721, 897, 908, 980, 1026,1069,1131,1162,1170,1247,1252/. Голямата чернодробна резекция при ХЦК с интраоперативна хеморагия > 600 мл. е с доказан риск за 67% следоперативни усложнения и 16% смъртност /259,317,327,543,1042, 1068, 1197/.

Натрупаният голям опит в болница “Paul Brousse” показва стандартизиран подход при извършване на чернодробната резекция. Въведеният като задължителен бисубкостален кожен разрез, разширен към стерналната кост в зависимост от анатомичните особености на пациента, осигурява най-добър достъп при най-малък риск за оперирания. Пълното либерализиране на черния дроб, особено при дясна хепатектомия и контрол на входящите и

изходящите съдове дава възможност за непрекъснат контрол на интраоперативната хеморагия. В този процес определящо е поведението на анестезиолога при контрол на ниско ЦВН (≤5 mmHg) и количеството на инфузирани течности при стабилна хемодинамика и диуреза /77, 213, 307, 540, 552, 897, 1068, 1247/. Противоположен е случаят на големи чернодробни резекции, извършени при авансирал ХЦК във френската болница, където е прилаган предният достъп без мобилизиране на черния дроб с цел намаляване на интраоперативната хеморагия /662, 664, 861/. Същите прийоми са приложени и при оперираните пациенти в България.

Чернодробни метастази от КРК

Конвенционалният подход за чернодробна резекция е основно средство за избор при чернодробната резекция на пациенти с чернодробни метастази от КРК. Отчитат се увеличен брой анатомични, големи и разширени чернодробни резекции (53-46%), което е резултат от съчетаване на напреднал стадий на заболяването и намерение за радикалност на операцията. Комбинирането на чернодробна резекция с РФА и криоаблация (9 пациенти – 6%) дава допълнителен шанс за пациенти с множествени, двустранни метастази и опасност от недостатъчен чернодробен обем при използване единствено на оперативно лечение. В случаите на чернодробна резекция при продължителна неоадювантна химиотерапия се отчита повишена честота на съдов клампаж (84%), по-голяма интраоперативна хеморагия и хемотрансфузия (16%) в сравнение с пациентите без предхождаща или с кратка химиотерапия.

При пациентите, оперирани във Франция, се отчитат 2 основни подхода при множествени чернодробни метастази: симултанен подход

и 2-етапна операция. При симултантния подход резекцията на първичния дебелочревен карцином се съчетава винаги с малка чернодробна резекция дори и при множествени (до 3) чернодробни метастази. Сравнението между двата подхода показва, че 2-етапните операции са с много по-голяма средна интраоперативна хеморатия (450±80мл. срещу 240±90 мл.), по-честа хемотрансфузия (60% срещу 7%) и по-голяма продължителност (340±24 мин. срещу 230±30 мин.). Обяснение за това е съчетанието им с честа предоперативна портална емболизация (14%), по-продължителна неоадювантна химиотерапия (>6курса), извършване на големи и разширени ЧР (71%) и честия съдов клампаж, прилаган при паренхимна трансекция (до 82%).

При българските пациенти със симултанна чернодробна резекция са резецирани само единични метастази, което определя малката интраоперативна кръвозагуба (150±60мл.). При българското изследване не са извършени 2-етапни операции.

При отстраняване на единична голяма (≥ 5 см.) чернодробна метастаза във френската болница са използвани също 2 подхода: с и без предходна неоадювантна химиотерапия. При пациентите с продължителна неоадювантна химиотерапия се установява отново по-висока средна интраоперативна хеморагия (780±110 мл. срещу 220±40 мл.), по-често прилагане на съдов клампаж (67% срещу 30%) и по-честа хемотрансфузия на оперирания (50% срещу 20%). При това изследване ясно се отчита негативният ефект на продължителната предоперативна химиотерапия при извършването на чернодробна резекция на единична голяма метастаза. Това се наблюдава и при българското проследяване на пациенти с резекция на единична метастаза с и без такова предоперативно лечение. Тук върху обема на

интраоперативна хеморагия оказват влияние и на честото прилагане на комбинирани резекции на съседни органи (слезка, стомах, парциална резекция на диафрагма) (32%).

Макар и извършвана по-рядко (9%), най-рисково протича 2-етапната чернодробна резекция на множествени двустранни чернодробни метастази. Честото им съчетание с продължителна предоперативна химиотерапия и предоперативна портална емболизация са свързани със средна кръвозагуба 870 ±110 мл. при френските пациенти и хемотрансфузия на 86% от тях при 100% прилаган контрол на съдовете. Въпреки, че българското проследяване показва значително по-ниска интраоперативна хеморагия (480 ± 150 мл.) при тези операции, в сравнение с останалите чернодробни резекции те отново се оказват най-рискови интервенции.

Като обобщение на разгледаните различни оперативни подходи при пациенти с чернодробни метастази от КРК се отчитат като най-чести едноетапните, големи ЧР във френската болница. Макар и на второ място, но 4 пъти по-редки са симултанните резекции (на първичния карцином и резекция на черния дроб). Чернодробните резекции на единични, големи метастази > 5 см. са най-чести в българската болница, като обикновено е била назначена неоадювантна химиотерапия ≥ 6 курса. Едноетапната чернодробна резекция с предхождаща неоадювантна химиотерапия, заема 2-ро място при оперативното лечение на българските пациенти.

Най-голяма интраоперативна кръвозагуба и най-честа хемотрансфузия на ≥ 2 сака Er-маса е определена при 2-етапната ЧР и ЧР на голяма, солитарна метастаза с предхождаща химиотерапия и в двете болници. На 2-ро място е едноетапната ЧР на множествени

чернодробни метастази, която във френската болница е честа оперативна интервенция.Това може да се обясни с отрицателния ефект от продължителна химиотерапия и големи по обем резекции.

Хепатоцелуларен карцином

При конвенционално оперираните български пациенти с ХЦК извън МК среден размер на ХЦК е по-голям отколкото изследваната група във Франция (61 мм срещу 57 мм.). При извършените операции в чужбина е прилагана по-често порталната емболизация с голяма/разширена чернодробна резекция при ХЦК извън МК (48% срещу 36%). Въпреки това е установено, че българските пациенти са хемотрансфузирани с повече от 2 сака Er-маса (100% срещу 89%). Това налага извода за по-прецизни индикации за извършване на кръвопреливане при френските пациенти. Сравняването на чернодробни резекции при ХЦК извън МК без приложена портална емболизация показва, че докато при българските пациенти са извършвани само малки чернодробни резекции, то при френското изследване са реализирани 24% големи чернодробни операции. Въпреки диагностицираната във Франция по-голяма кръвозагуба (680 мл. срещу 240 мл.) и по-чест съдов клампаж (55% срещу 44%) отново българските пациенти са по-често хемотрансфузирани с повече от 2 сака Er-маса (50% срещу 28%).

При чернодробните операции на ХЦК в МК при френската група се установява сравнително чести големи резекции (22%) при средна кръвозагуба 680 ± 130 мл. (360-1250) и относително ниска честота на хемотрансфузия на > 2 сака Er-маса (10%).

Основно място в оперативното лечение на ХЦК заема първичната чернодробна трансплантация. Осъществяването на

чернодробна резекция при ХЦК в МК с последваща чернодробна трансплантация на рецидив в МК или при чернодробна декомпенсация (“salvage”) е алтернативен вариант в условията на недостига на трупни донори /742, 697/. Съпоставяйки резултатите във френската болница на първично трансплантирани пациенти с ХЦК и такива със “salvage” трансплантация се подчертават интраоперативните предимства на първия подход. Установената по-продължителна фаза на “хепатектомия” (132 срещу 110 мин.), по-тежката кръвозагуба (1860 мл срещу 1380 мл.) и хемотрансфузия (100% срещу 78%) се обясняват с по-тежките перихепатални сраствания провокирани от цирозата и предходната чернодробна резекция. Макар и дискутабилен това паставя въпроса за лапароскопски падход при чернодробни резекции на ХЦК в МК, който би могъл отчасти да намали техническите затруднения при последваща “salvage” чернодробна трансплантация.

Холангиоцелуларен карцином. При отчитане на резултатите от оперативното лечение на този тумор трябва да се има предвид различния подход прилаган в двете болници. При френските пациенти е прилаган съвременния подход за максимална агресивност на тумора и извършване на големи и разширени чернодробни резекции /1010, 1128,606,689/. Диагностицираните пациенти в България се отличават с по-напреднала форма на заболяването: средна стойност на общия билирубин (295 срещу 194 µmol/l) и загуба на телесно тегло (46 срещу 39%). Честите придружаващи заболявания (диабет, съдови заболявания, АХ и BMI) са основа за преосмисляне на агресивния подход при българските пациенти. Предложената от Chen et al. централна хепатектомия при 1 и 2 тип Klatskin е компромисен вариант за радикална операция при увредени пациенти, въпреки техническата

сложност на интервенцията и високия (14%) риск от билиарна фистула /177, 749, 1060, 1193/.

Прилагането на „non-touch“ техника и лимфна дисекция на нивото на хепатодуоденалния лигамент е изискване при техническото изпълнение и в двете болници, като всички операции са извършвани с цел R0 чернодробна резекция. При съпоставяне на интраоперативните резултати логичен е извода за над 2-пъти по-честа хеморагия , съдов клампаж и хемотрансфузия на > 2 сака Er - сака маса при френските пациенти с приложен агресивен подход и чести съдови резекции. Честата предоперативна портална емболизация при тях (32%) и неоадювантна химио и лъчетерапия (25%) допълнително завишават риска от интраоперативна кръвозагуба при променения от холестазата черен дроб.

При изследване на фактора чернодробна стеатоза ≥ 30% не се установява статистически значима зависимост между нея и повишена интраоперативна хеморагия и необходимоста от хемотрансфузия (p=1,000) при българските пациенти. Не се установява също и такава връзка между предоперативна портална емболизация и интраоперативна хеморагия и хемотрансфузия (p=0,182).

10. <u>Следоперативна химиотерапия и лъчетерапия</u>

Чернодробни метастази от КРК

Адювантната химиотерапия е с доказан ефект за удължаване на продължителността на живот при пациенти с двустранни чернодробни метастази при които е извършена радикална чернодробна резекция /21,189,199,295,345,1156,1250/. Настъпилото “изчезване” на чернодробни метастази след ефективна неоадювантна химиотерапия и нерезекция на участъците на “липсващи метастази” крие риск от

чернодробен рецидив /102, 143, 189, 199, 232, 242, 295, 455, 533, 1085, 1092, 1109/. При пациентите с чернодробна резекция между 75-85% са получили химиотерапия в двете болници. При наблюдавания рецидив след “липсваща метастаза” във френската болница е продължено лечението с интраартериална химотерапия с оксалиплатина, като не е прилаган floxuridine.

Хепатоцелуларен карцином

Въпреки че химиотерапията е основен метод за продължаване на лечението при авансирали ХЦК, прилагането на TAXE както в предоперативния, така и в следоперативния период заема важно място особено в случаите на съмнение за рецидив или за лечението му/20%/. РФА е също незаменим подход за лечение, като нейното място е запазено за случаите на рецидив, като често се комбинира с TAXE .

Холангиоцелуларен карцином

Високата честота на локален рецидив при ХоЦК изисква прилагане на следоперативна лъчетерапия, която е приложена при всички пациенти във френската болница. При проследяването в България не е прилаган този метод на лечение. От друга страна доказаната хистологично авансиралост на тумора е наложило прилагане на химиотерапия Gemox при над 80% от пациентите в двете болници.

11. Следоперативни резултати

11.1. Следоперативен хистологичен резултат

Чернодробни метастази от КРК

При хистологичното стадирането на тумора се установява несигнификантна разлика между напредналите тумори в двете

болници (T3/T4 – 70-80%), като около 30% от тях са нискодиференцирани. По-висока е честотата на съпътстващата стеатоза > 30% при българските пациенти, въпреки по-продължителната неоадювантна химиотерапия във френската болница. Това вероятно отново намира обяснение с по-високата честота на висок BMI сред българските пациенти провокиращо интраоперативни и следоперативни усложнения. Съчетанието на цироза с метастази от КРК е казуистика, като е диагностициран 1 пациент при проследяването във Франция.

При сравняване на радикалността на оперативните интервенции отново не се вижда сигнификантна разлика, като R0 резекциите достигат над 90% въпреки голямата авансиралост на процеса и висока честота на двустранните метастази.

При определяне на честотата на метастазиране в регионалните лимфни възли прави впечатление по-честите метастази при френските пациенти (60% срещу 48%), като метастазите при tr.coeliacus са над 2 пъти по-чести при проследяването в България.

Хепатоцелуларен карцином

При съпоставяне на стадия на тумора не е изненадващ факта за над 2 пъти по-честа диагностика на тумори като T3/T4 при българските пациенти предвид извършените чернодробни резекции единствено при авансирали ХЦК. От друга страна чернодробните трансплантации и ранната диагностика на заболяването във Франция са причина за по-ранния стадий на заболяването. Това намира отражение и в по-честите ниско-диференцирани тумори при българските пациенти, като отново придружаващата стеатоза на паренхима > 30% е по-чест при тях. Цирозата, съпътстваща появата на ХЦК, е отново доминираща и в

двете болници.

При сравняване на хистологичните туморни показатели се откроява по-честата макросъдова перитуморна инфилтрация при проследяването в България (над 3 пъти) и малко по-честата микросъдова инфилтрация във Франция. Туморните емболи са с еднаква честота при патохистологичната диагноза в двете болници.

Съпоставяйки радикалността при резекции на метастази от КРК и ХЦК се вижда малко по-ниска честота на радикалните операции в България (над 90% срещу 70%) докато при френските пациенти тази честота е изравнена (около 85%).

Честотата на метастазиране в регионалните лимфни възли е над 3 пъти по-често при българските пациенти, а метастатичните ЛВ около tr.coeliacus са спорадични.

Холангиоцелуларен карцином

При стадирането на тумора отново се установява по-често авансирал карцином при българската група, като разликата е несигнификантна. Ниско деференцираните тумори в България са над 2 пъти повече (30% срещу 60%). Паренхимната стеатоза >30% леко превалира при българското проследяване, а чернодробната цироза – във френското.

При съпоставяне на хистологичните туморни характеристики се отчита сигнификантно по-често макросъдова инфилтрация във Франция, а по-чести туморни емболи (2 пъти) и микросъдова инфилтрация (3пъти) при българската група.

При отчитане на радикалността на операцията се вижда най-чести (40%) R1 резекции при френските пациенти, което нарежда заболяването на 1-во място по риск от нерадикалност на

чернодробната резекция в сравнение с останалите 2 заболявания. На 2-ро място по честота са R1 чернодробните резекции при ХЦК в България и на 3-то – резекциите по повод ХоЦК при българските пациенти.

При съпоставяне на метастазите в регионалните лимфни възли се установяват по-често метастазиране при френската група и по-чести метастази около tr.coeliacus при българското проследяване. Не са установени случаи на прескачане между регионалното и системното лимфно метастазиране.

При съпоставяне на регионалното лимфното метастазиране между 3-те заболявания се установява най-чести метастази при КРК, на 2-ро място: ХоЦК и на 3-то място: ХЦК. При метастазирането в лимфни възли около tr.coeliacus се откриват най-често метастази от ХоЦК, на 2-ро място: КРК и на 3-то: ХЦК.

11.2. Следоперативна заболеваемост и смъртност

Чернодробни метастази от КРК

Установените предоперативно чести придружаващи заболявания в българската болница като стеатоза, диабет и висок BMI наложиха търсенето на връзка между тях и настъпили следоперативни усложнения. При статистическо проследяване се установи сигнификантна зависимост между BMI и наличието на следоперативни усложнения ($p<0,001$), като зависимостта се изразява в значимо по-висок процент на следоперативни усложнения при оперирани с BMI над 25 kg/m^2.

BMI	Статистика	Следоперативни усложнения		Общо	
		Не	Да		
До 25 kg/m^2	Брой	35	4	39	
	%	76,1	19,0	58,2	
Над 25 kg/m^2	Брой	11	17	28	
	%	23,9	81,0	41,8	
Общо	Брой	46	21	67	
	%	100,0	100,0	100,0	

Таблица 17. Анализ на зависимостта между BMI и наличието на следоперативни усложнения (p<0,001).

Изследването показва и сигнификантна зависимост (p=0,036) между наличието на диабет и следоперативни усложнения, като зависимостта се изразява в значимо по-висок процент на следоперативни усложнения при пациентите с диабет.

Диабет	Статистика	Следоперативни усложнения		Общо
		Не	Да	
Не	Брой	38	12	50
	%	82,6	57,1	74,6
Да	Брой	8	9	17
	%	17,4	42,9	25,4
Общо	Брой	46	21	67
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 18. Анализ на зависимостта между диабет и наличието на следоперативни усложнения (p=0,036)

Проследяването на оперирани пациенти със стеатоза сочи сигнификантна зависимост (p<0,001) между стеатоза и наличието на следоперативни усложнения, като зависимостта се изразява в значимо по-висок процент на следоперативни усложнения при пациентите със стеатоза >30%.

Стеатоза >30%	Статистика	Следоперативни усложнения		Общо
		Не	Да	
Не	Брой	33	4	37
	%	71,7	19,0	55,2
Да	Брой	13	17	30
	%	28,3	81,0	44,8
Общо	Брой	46	21	67
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 19. Анализ на зависимостта между стеатоза и наличието на следоперативни усложнения (p<0,001).

Това налага извода за внимателно предоперативно изследване и преценка на оперативния риск при пациенти с белези на метаболитен синдром.

Хемотрансфузия на повече от 2 сака Er-маса е извършена при 14 френски пациенти (12%), като при тях са установени и най-тежките следоперативни усложнения. Това са случаи с продължителна неоадювантна химиотерапия (>6 курса) и тежки увреди на чернодробния паренхим. Като цяло най-чести следоперативни усложнения (31%) са след продължителна (>6 курса неоадювантна химиотерапия) в сравнение с усложнения (13%) след чернодробни резекции без предхождаща или след кратка (<6 курса) химиотерапия.

Много по-чести са следоперативни усложнения установени при чернодробни резекции на единична метастаза след НАХТ в сравнение с тези без НАХТ – над 2 пъти повече при френските и над 3 пъти повече при българските пациенти. Същата зависимост се наблюдава и в двете болници при съпоставяне на симултанната чернодробна резекция с двуетапните операции при които се регистрира по-чести усложнения след двуетапните интервенции (близо 2 пъти).

При проследяването на българските пациенти се отчита статистически значима зависимост между порталната емболизация и наличието на следоперативни усложнения, като зависимостта се изразява в значимо по-висок процент на следоперативни усложнения при пациентите с портална емболизация.

Портална емболизация	**Статистика**	**Следоперативни усложнения**		**Общо**
		Не	Да	
Не	Брой	46	16	62
	%	100,0	76,2	92,5
Да	Брой	0	5	5
	%	0	23,8	7,5
Общо	Брой	46	21	67
	%	100,0	100,0	100,0

Таблица 20. Анализ на зависимостта между порталната емболизация при пациенти с чернодробни метастази от КРК и наличието на следоперативни усложнения (p=0,002).

При съпоставяне на 2-те болници се вижда, че в България по-чести са усложненията изискващи миниинвазивни интервенции, докато при френската група по-чести са усложненията налагащи реоперации. Тези резултати отчитат негативен ефект от продължителната предоперативна химиотерапия както върху интраоперативните така и върху следоперативните усложнения. Неадювантната химиотерапия днес е незаменима при контрол на заболяването с множествени чернодробни метастази. Прецизиране на ползата и вредата от нея при единична чернодробна метастаза става след отчитане на оперативния риск и преживяемостта на пациента. Многократно завишения оперативен риск при пациенти с единична чернодробна метастази и НАХТ поставят под въпрос нейната ефективност по отношение на далечната преживяемост на пациентите.

Хепатоцелуларен карцином

При съпоставяне на настъпилите следоперативни усложнения при чернодробни резекции на ХЦК извън МК се установява близка честота на настъпилите компликации в двете болници. При разглеждане на усложненията при френската група се установява, че те са най-чести след ЧР на ХЦК извън Миланските критерии, следвани от резекции на ХЦК в МК и накрая са усложненията след първична чернодробна трансплантация. При съпоставяне на първичната и “salvage” чернодробна трансплантация се установява над 2 пъти по-чести и по-тежки усложнения при последната. По отношение на следоперативните усложнения настъпили при резекция на ХЦК извън МК се виждат по-чести леки усложнения при българските пациенти и по-чести тежки усложнения при френските.

При извършения анализ се установява сигнификантна зависимост между хемотрансфузия на повече от 2 сака Er-маса и настъпилите средоперативни усложнения(p=0,014). Установява се също сигнификантна зависимост между тези усложнения и пациенти с BMI ≥ 25 kg/m^2 (p=0,021). При проследяване на пациентите не се установява сигнификантна зависимост между настъпилите следоперативни усложнения и наличието на диабет (p=0,109) и цироза (p=0,658), но се установява такава при пациенти със стеатоза на чернодробния паренхим > 30% (p=0,015).

Холангиоцелуларен карцином

Честотата на настъпилите следоперативни усложнения при ХоЦК е близка до тази на чернодробни резекции при ХЦК извън МК (между 50% - 60%). Докато при ХЦК в следоперативния период определяща за усложненията е цирозата и появата на чернодробна недостатъчност

свързана с нея, при ХоЦК водещи са степента на чернодробна увреда от предшестваща холестаза, както и тежеста на придружаващите заболявания. Доказателство за това е двойно по-високата следоперативна смъртност при българските пациенти, въпреки прилагането на по-икономични чернодробни резекции и задължителното предоперативно нормализиране на общия билирубин.

11.3. Рецидив на заболяването и преживяемост

Чернодробни метастази от КРК

При мултивариететен анализ се установиха 3 негативни фактора за обща преживяемост след резекция на чернодробни метастази от КРК във френската болница:

Положителни лимфни възли на първичния карцином (отношение на рискове 1,33, 95% доверителен интервал (1,01 – 1,76) при p=0,03), чернодробни метастази > 3 броя (отношение на рискове 1,47, 95% доверителен интервал (1,14 – 2,03 при p=0,004) и R1 чернодробна резекция (отношение на рискове 1,62, 95% доверителен интервал (1,16 – 2,36 при p < 0,01) .

При мултивариететен анализ се установиха 2 негативни фактора за свободна от заболяване преживяемост след резекция на чернодробни метастази от КРК при френските пациенти:

Наличие на синхронни метастази (отношение на рискове 1,27, 95% доверителен интервал (1,08 – 1,49) при p=0,01),неоадювантна химиотерапия (отношение на рискове 1,87, 95% доверителен интервал (1,24 – 2,81 при p=0,005).

При сравняване на общата преживяемост при пациентите оперирани във Франция не се установява сигнификантна разлика между 2-етапната и симултанната чернодробна резекция (p=0,41),

както и между групата с резекция на една чернодробна метастаза с и без НАХТ (p=0,37). При българската група се установява сигнификантна разлика между симултанната и едноетапната чернодробна резекция (p=0,007). При проследяване на свободната от заболяване преживяемост не се установява сигнификантна разлика между пациентите с чернодробна резекция на солитарна метастази с и без НАХТ(p=0,21), но се установява такава между пациентите с 2-етапна и симултанна резекция. Това потвърждава извода за необходимостта от неоадювантна химиотерапия при пациентите с множествени синхронни чернодробни метастази с оглед необходимоста от намаляване на риска от рецидив и поставя под въпрос нейната полза при пациенти със солитарна чернодробна лезия.

Въпреки че протича с по-голям интраоперативен риск (хеморагия, хемотрансфузия) и по-чести и по-тежки следоперативни усложнения, двуетапната чернодробна резекция, съчетана с неоадювантна химиотерапия е по-добър подход от синхронната резекции при множествени чернодробни метастази, поради по-ниската честота на рецидив на заболяването(59%-87%). При тези пациенти се наблюдава по-добра (68%) обща 3 год. преживяемост и (28% - 6%) свободна от рецидив преживяемост при задължителното прилагане на адювантна химиотерапевтичен подход. Подходът за синхронната резекция на солитарна, метахронна метастаза ≥ 5 см. се определя като по-ефективен метод от този на съчетанието на резекцията с предварителна химиотерапия. Предимствата й са по-леки и по-редки интраоперативни и следоперативни усложнения (<1%), при еднаква обща и свободна от рецидив 3 г. преживяемост (68%) и риск от рецидив (38%).

При изследване на факторите влияещи на свободната от рецидив преживяемост при българските пациенти с чернодробна резекция по повод КРК се установява беше приложен метода на Каплан-Майер, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите: химиотерапия, синхронни и метахронни метастази, grade на тумора, резекционна линия, стадий на тумора, метастази в лимфните възли на хепатодуоденалния лигамент, метастази в лимфните възли на трункуса, резекция на една чернодробна метастаза с неоадювантна ХТ, етапна чернодробна резекция, едноетапна чернодробна резекция с повече от 6 курса химиотерапия, лапароскопска чернодробна резекция и следоперативни усложнения.

Химиотерапия

На приложената таблица се вижда, че:

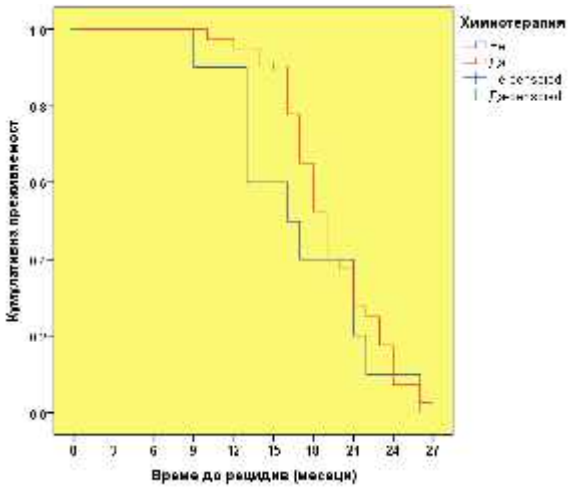
- Пациентите с проведена химиотерапия имат малко по-висока средна преживяемост от тези на които не е провеждана;
- Разликата между двете групи няма статистическа значимост.

Химиотерапия	**Средно време* на преживяемост (месеци)**	**Стандартна грешка**	**95% доверителен интервал**	
			Долна граница	Горна граница
Не	17,10[a]	1,67	13,83	20,37
Да	19,27[a]	0,61	18,08	20,46

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,343)

Таблица 21. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора химиотерапия.

На фиг.121 се вижда, че кривите на преживяемост на двете групи пациентите не се различават съществено.



Фиг.121 Преживяемост до възникване на рецидив според фактора химиотерапия

Синхронни и метахронни метастази

На табл.22 се вижда, че:

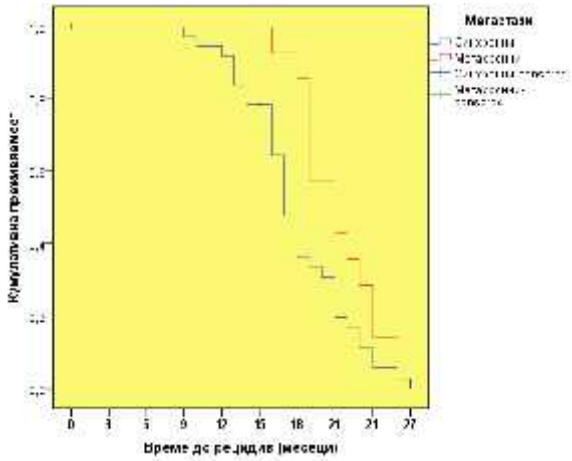
- Пациентите с метахронни метастази имат малко по-висока средна преживяемост от тези със синхронни;
- Разликата между двете групи няма статистическа значимост.

Синхронни и метахронни метастази	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Синхронни	17,93[a]	0,70	16,55	19,31
Метахронни	21,21[a]	0,82	19,61	22,82

* - еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика (p=0,057)

Таблица 22. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора синхронни и метахронни метастази

От фиг.122 се вижда, че преживяемостта на пациентите с метахронни метастази пада малко по-бавно от тази на синхронни и завършва малко по-рано.



Фиг.122 Преживяемост до възникване на рецидив според фактора синхронни и метахронни метастази

Grade на тумора

От табл.23 става ясно, че:

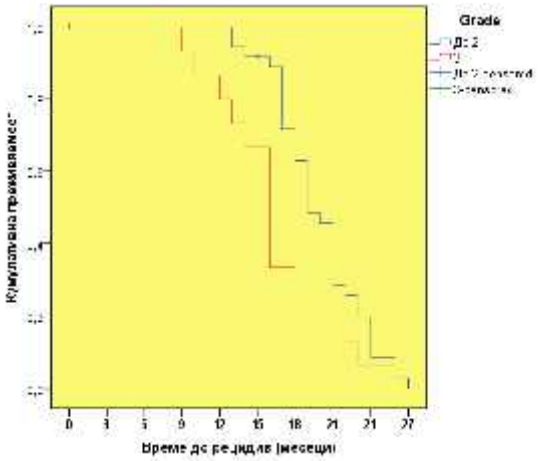
- Пациентите с grade на тумора 3 имат по-ниска средна преживяемост от тези с grade 1-2;
- Разликата между двете групи има сигнификантен характер.

Grade на тумора	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
1 и 2	19,90[a]	0,60	18,73	21,08
3	16,33[b]	1,21	13,97	18,70

* - различните букви означават наличие на сигнификантна разлика (p=0,016)

Таблица 23. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора grade на тумора.

От фиг.123 се вижда, че кривата на преживяемостта на пациентите с grade на тумора 3 пада малко по-бързо от тази на имащите grade 1-2 и завършва с един месец по-рано.



Фиг.123 Преживяемост до възникване на рецидив според фактора grade на тумора

Резекционна линия

Резултатите от табл.24 показват, че:

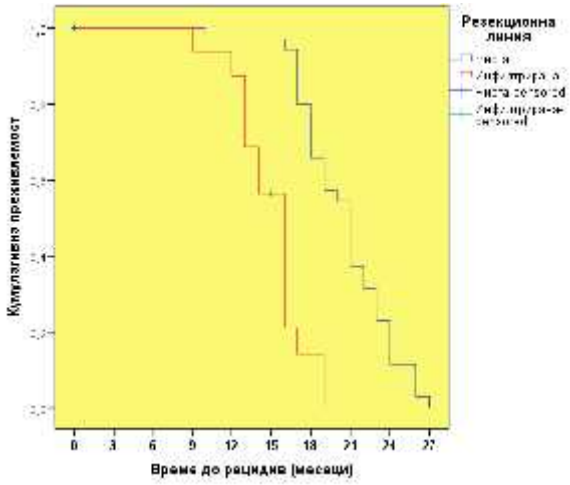
- Пациентите с инфилтрирана резекционна линия имат с около 5,5 месеца по-ниска средна преживяемост от тези с чиста;
- Разликата между двете групи има статистическа значимост ($p<0,001$).

Резекционна линия	**Средно време* на преживяемост (месеци)**	**Стандартна грешка**	**95% доверителен интервал**	
			Долна граница	Горна граница
Чиста	20,51[a]	0,61	19,33	21,70
Инфилтрирана	14,99[b]	0,67	13,68	16,30

* - различните букви указват на наличие на сигнификантна разлика ($p<0,001$)

Таблица 24. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора резекционна линия.

На фиг.124 се вижда, че линията на преживяемостта на пациентите с инфилтрирана резекционна линия пада значително по-бързо от тази на имащите чиста такава и завършва с 8 месеца по-рано.



Фиг.124 Преживяемост до възникване на рецидив според фактора резекционна линия

Стадий на тумора

На табл.25 се вижда, че:

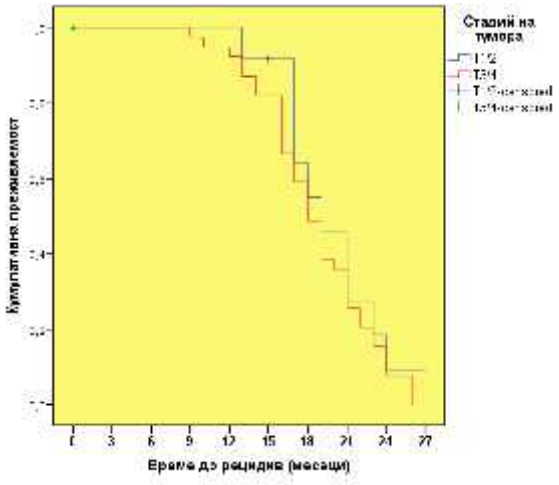
- Пациентите със стадий на тумора T3/4 имат малко по-ниска средна преживяемост от тези с T1/2;
- Разликата между двете групи няма статистическа значимост.

Стадий на тумора	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
T1/2	19,78[a]	1,17	17,49	22,07
T3/4	18,56[a]	0,69	17,21	19,91

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,402)

Таблица 25. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора стадий на тумора.

От фиг.125 се вижда, че преживяемостта на пациентите с туморен стадий T3/4 пада малко по-бързо от тази на имащите T1/2 и завършва малко по-рано.



Фиг.125 Преживяемост до възникване на рецидив според фактора стадий на тумора

Метастази в лимфните възли на хепатодуоденалния лигамент

От табл. 26 става ясно, че:

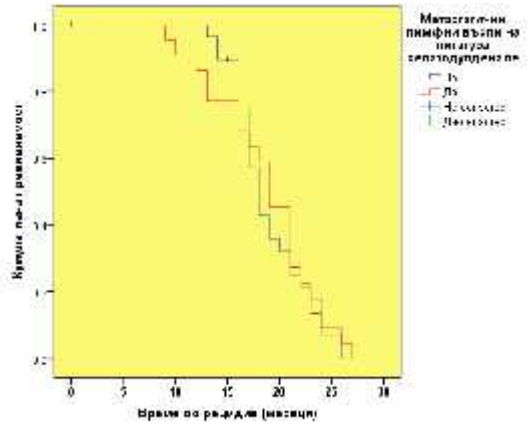
- Пациентите с метастази в лимфните възли на хепатодуоденалния лигамент имат малко по-ниска средна преживяемост от нямащите такива;
- Разликата между двете групи няма сигнификантен характер.

Метастази в лимфните възли на хепатодуоденалния лигамент	**Средно време* на преживяемост (месеци)**	**Стандартна грешка**	**95% доверителен интервал**	
			Долна граница	Горна граница
Не	18,99[a]	0,68	17,65	20,32
Да	18,64[a]	1,06	16,56	20,71

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,746)

Таблица 26. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора метастази в лимфните възли на хепатодуоденалния лигамент.

На фиг.126 се вижда, че няма съществена разлика между линиите на преживяемостта на пациентите от двете групи.



Фиг.126 Преживяемост до възникване на рецидив според фактора метастази в лимфните възли на хепатодуоденалния лигамент.

Метастази в лимфните възли на трункуса

Резултатите от табл.27 показват, че:

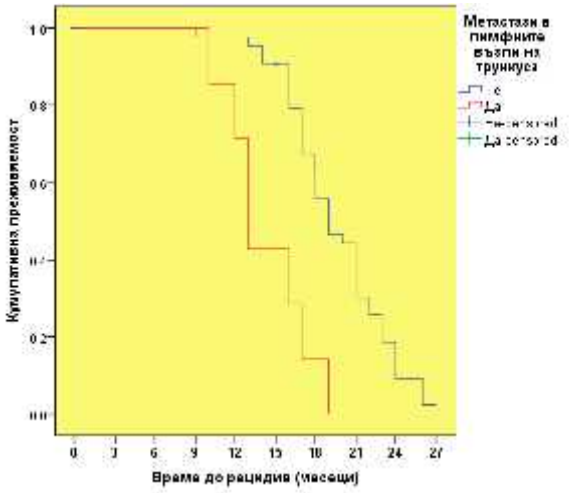
- Пациентите с метастази в лимфните възли на трункуса имат с около два месеца по-ниска средна преживяемост;
- Разликата между двете групи има статистическа значимост.

Метастази в лимфните възли на трункуса	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	19,57[a]	0,59	18,41	20,74
Да	14,29[b]	1,19	11,95	16,62

* - различните букви указват наличие на сигнификантна разлика (p<0,001)

Таблица 27. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора метастази в лимфните възли на трункуса

От фиг.127 се вижда, че преживяемостта на имащите метастази в лимфните възли на трункуса пада значително по-бързо от тази на нямащите такива и завършва с 8 месеца по-рано.



Фиг.127. Преживяемост до възникване на рецидив според фактора метастази в лимфните възли на трункуса.

Резекция на една чернодробна метастаза и ефект от прилагане на неоадювантна химиотерапия

На табл.28 се вижда, че:

- Пациентите с приложена и без неоадювантна химиотерапия при чернодробна резекция на една метахронна чернодробна метастаза имат незначителна разлика в средната преживяемост.
- Разликата между двете групи е без статистическа значимост.

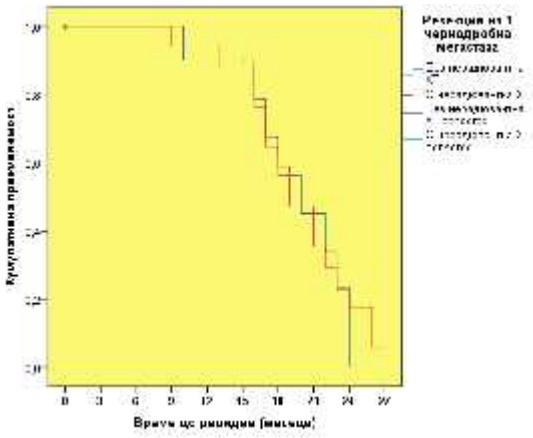
Резекция на една чернодробна метастаза	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Без неоадювантна ХТ	19,45a	1,46	16,58	22,32
С неоадювантна ХТ	19,65a	1,18	17,34	21,95

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,704)

Таблица 28. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора резекция на една чернодробна метастаза.

На фиг.128 се вижда, че преживяемостта на пациентите с една чернодробна метастаза с неоадювантна химиотерапия пада малко по-

бавно от тази на нямащите такава и завършва с 3 месеца по-късно.



Фиг.128 Преживяемост до възникване на рецидив според фактора употреба на неоадювантна химиотерапия при резекция на солитарна метахронна чернодробна метастаза.

Фактора двуетапна и едноетапна чернодробна резекция при синхронни метастази от КРК.

От табл.29 става ясно, че:

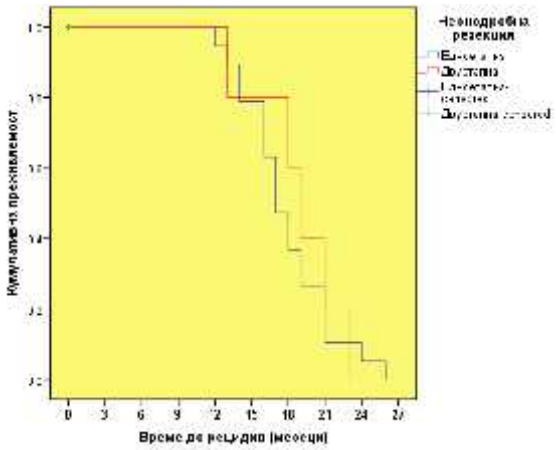
- Пациентите с 2-етапна чернодробна резекция имат с около един месец по-висока средна преживяемост от тези с едноетапна;
- Разликата между двете групи няма сигнификантен характер.

Чернодробна резекция	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
1-етапна	17,84[a]	0,83	16,21	19,47
2-етапна	18,80[a]	1,69	15,50	22,10

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,701)

Таблица 29. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора 2-етапна чернодробна резекция.

От фиг.129 се вижда, че няма съществена разлика в кривите на преживяемостта на пациентите от двете групи.



Фиг.129 Свободна от рецидив преживяемост според фактора двуетапна и едноетапна чернодробна резекция.

Едноетапна чернодробна резекция с повече от 6 курса химиотерапия при синхронни множествени метастази.

От табл.30 става ясно, че:

- Пациентите с едноетапна чернодробна резекция с повече от 6 курса химиотерапия имат с около 4 месеца по-висока средна преживяемост от останалите;
- Разликата между двете групи е със сигнификантен характер.

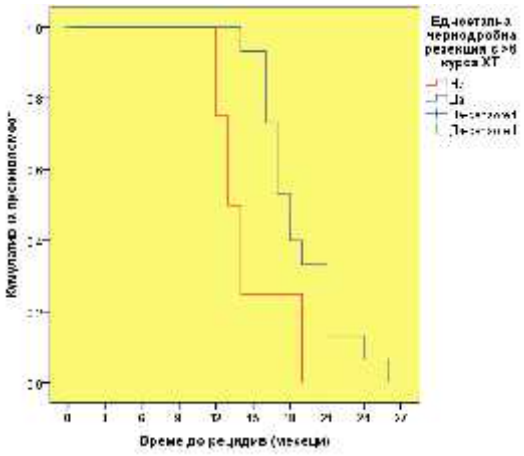
Едноетапна чернодробна резекция с >6 курса химиотерапия	**Средно време* на преживяемост (месеци)**	**Стандартна грешка**	**95% доверителен интервал**	
			Долна граница	Горна граница
Не	14,50[a]	1,55	11,45	17,55
Да	18,73[b]	0,85	17,07	20,39

* - различните букви указват наличие на сигнификантна разлика (p=0,028)

Таблица 30. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора едноетапна чернодробна резекция с повече от 6 курса химиотерапия.

От фиг.130 се вижда, че кривата на преживяемостта на пациентите с едноетапна чернодробна резекция с повече от 6 курса

химиотерапия пада по-бавно от тази на нямащите такава и завършва значително по-късно.



Фиг.130 Преживяемост до възникване на рецидив според фактора едноетапна чернодробна резекция с повече от 6 курса химиотерапия.

Факторът лапароскопска и отворена чернодробна резекция.

От табл.31 става ясно, че:

- Пациентите с лапароскопска чернодробна резекция имат с около един месец по-ниска средна преживяемост от тези без такава резекция;
- Разликата между двете групи няма сигнификантен характер.

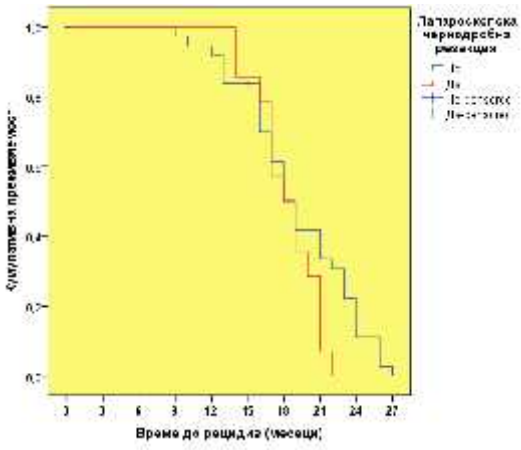
Лапароскопска чернодробна резекция	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	19,07[a]	0,78	17,54	20,59
Да	18,29[a]	0,69	16,93	19,64

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,145)

Таблица 31. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора лапароскопска чернодробна резекция.

От фиг.131 се вижда, че кривата на преживяемостта на

пациентите с лапароскопска чернодробна резекция пада по-бързо от тази на нямащите такава и завършва по-рано.



Фиг.131. Преживяемост до възникване на рецидив според фактора лапароскопска чернодробна и отворена чернодробна резекция.

Факторът следоперативни усложнения за преживяемостта.

На табл.32 се вижда, че:

- Пациентите със следоперативни усложнения имат малко по-висока средна преживяемост от тези без усложнения;
- Разликата между двете групи няма статистическа значимост.

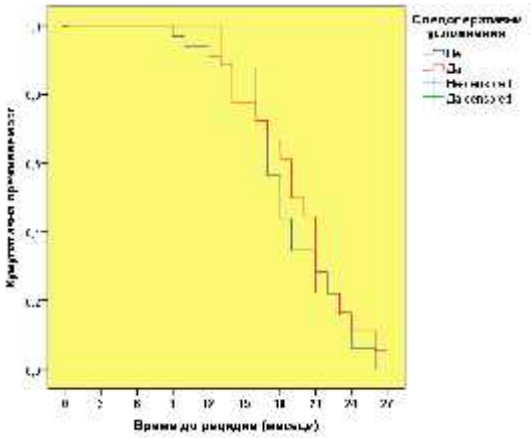
Следоперативни усложнения	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	18,60[a]	0,74	17,14	20,05
Да	19,28[a]	1,00	17,32	21,24

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,518).

Таблица 32. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора следоперативни усложнения.

На фиг. 132 се вижда, че кривата на преживяемостта при пациентите със следоперативни усложнения пада малко по-бавно от

тази на нямащите такива и завършва малко по-късно.



Фиг.132. Преживяемост до възникване на рецидив според фактора следоперативни усложнения.

Количествена оценка на влиянието на установените сигнификантни фактори върху свободната от рецидив преживяемост.

За целта беше приложен коксрегресионен анализ.

Резултатите показват, че в индивидуален план:

- Наличието на Grade на тумора 3 спрямо 1 или 2 увеличава риска за възникване на рецидив с около 96%;
- Инфилтрираната резекционна линия спрямо чистата увеличава риска за възникване на рецидив около 6,5 пъти;
- Метастазите в лимфните възли на трункуса увеличават риска за възникване на рецидив около 4,5 пъти;
- Едноетапната чернодробна резекция с повече от 6 курса химиотерапия е протективен фактор намаляващ риска за рецидив, с около 69%.

При изследването става ясно, че в групов план:

- Всички фактори запазват посоката си на въздействие, като Grade на тумора запазва и статистическата си достоверност;
- Факторът Grade на тумора 3 спрямо 1 или 2 увеличава рисковото си въздействие до около 22 пъти;
- Инфилтрираната резекционна линия спрямо чистата намалява рисковото си действие до около 37%;
- Метастазите в лимфните възли на трункуса увеличават рисковото си въздействие до около 5,3 пъти;
- Едноетапната чернодробна резекция с повече от 6 курса химиотерапия намалява протективното си действие до около 56%;
- Факторите с най-силно въздействие върху вероятността за възникване на рецидив са Grade на тумора и метастази в лимфните възли на трункуса;
- Загубата на статистическа достоверност на част от факторите се дължи на по-високите изисквания към обема на извадката при комбинираното им включване в регресионния модел.

Фактори влияещи върху общата преживяемост

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху изследвания вид преживяемост. За целта отново бе приложен метода на Каплан-Майер, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите: химиотерапия, резекция на една чернодробна метастаза с неоадювантна ХТ, етапна чернодробна резекция, едноетапна чернодробна резекция с повече от 6 курса химиотерапия, лапароскопска чернодробна резекция и следоперативни усложнения.

Адювантна химиотерапия

На табл.33 се вижда, че:

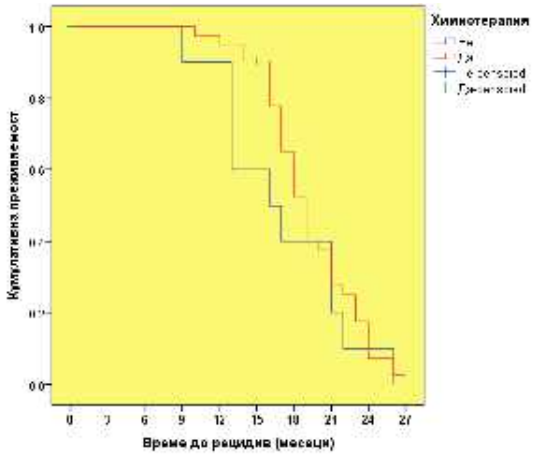
- Пациентите с проведена химиотерапия имат с около два месеца по-голяма средна обща преживяемост от тези без химиотерапия;
- Разликата между двете групи няма статистическа значимост.

Химиотерапия	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	17,10[a]	1,67	13,83	20,37
Да	19,27[a]	0,61	18,08	20,46

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,255)

Таблица 33: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора адювантна химиотерапия.

На фиг.133 се вижда, че кривата на общата преживяемост при пациентите с проведена химиотерапия пада по-бавно от тази на нямащите такива и завършва малко по-късно.



Фиг.133 Обща преживяемост според фактора адювантна химиотерапия.

Факторът на неоадювантна химиотерапия при резекция на

една чернодробна метастаза от КРК.

На табл.34 се вижда, че:

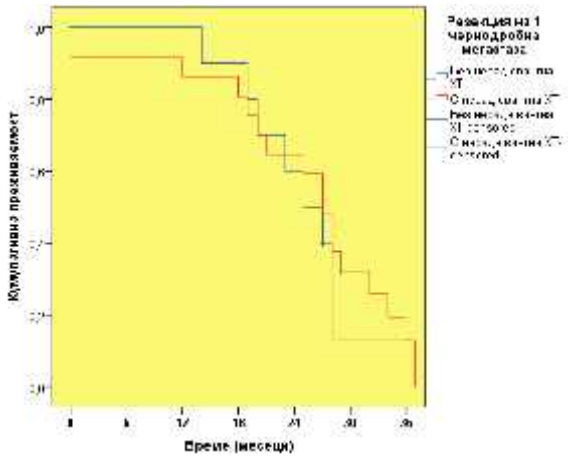
- Пациентите с резекция на една метахронна чернодробна метастаза и неоадювантна химиотерапия имат почти същата средна обща преживяемост като тези без неоадювантна химиотерапия;
- Разликата между двете групи няма сигнификантен характер.

Резекция на една чернодробна метастаза	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Без неоадювантна ХТ	25,07[a]	2,11	20,94	29,19
С неоадювантна ХТ	25,08[a]	2,30	20,58	29,59

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,520)

Таблица 34: Средна обща преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора резекция на една чернодробна метастаза и неоадювантна ХТ.

На фиг.134 се вижда, че общата преживяемост на двете изследвани групи не се различава съществено.



Фиг.134 Обща преживяемост според фактора резекция на солитарна чернодробна метастаза и ефекта от неоадювантна химиотерапия.

Факторът едноетапна и двуетапна чернодробната резекция.

От табл.35 става ясно, че:

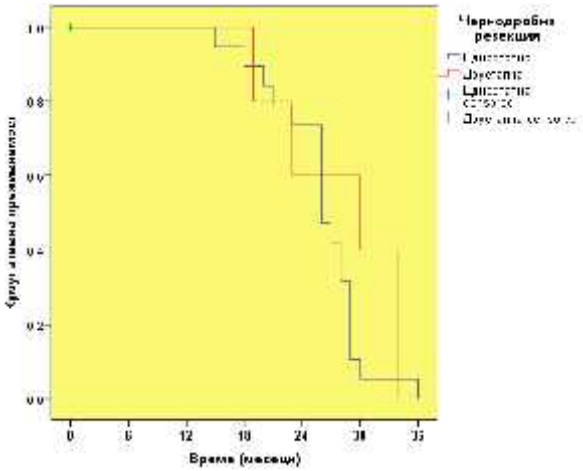
- Пациентите с двуетапна чернодробна резекция имат с около два месеца по-висока средна обща преживяемост от тези с едноетапна;
- Разликата между двете групи няма статистическа значимост.

Етапност на чернодробната резекция	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Едноетапна	25,89[a]	1,10	23,73	28,06
Двуетапна	28,00[a]	3,02	22,09	33,91

* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика (p=0,274).

Таблица 35: Средна обща преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора етапност на чернодробната резекция.

От фиг.135 се вижда, че кривата на общата преживяемост на пациентите с двуетапна чернодробна резекция пада по-бавно от тези с едноетапната.



Фиг.135 Обща преживяемост според фактора етапност и двуетапност на чернодробната резекция.

Едноетапна чернодробна резекция с повече от 6 курса

неоадювантна химиотерапия

От табл.36 става ясно, че:

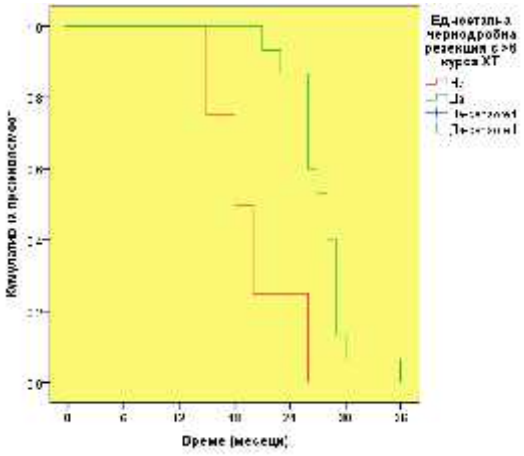
- Пациентите с едноетапна чернодробна резекция с повече от 6 курса химиотерапия имат с около 8 месеца по-висока средна преживяемост от останалите;
- Разликата между двете групи е със сигнификантен характер.

Едноетапна чернодробна резекция с повече от 6 курса химиотерапия	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	19,75[a]	2,32	15,20	24,30
Да	27,53[b]	0,87	25,82	29,24

* - различните букви указват наличие на сигнификантна разлика (p=0,001)

Таблица 36: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора едноетапна чернодробна резекция с повече от 6 курса химиотерапия.

От фиг.136 се вижда, че кривата на общата преживяемост на пациентите с едноетапна чернодробна резекция с повече от 6 курса неоадювантна химиотерапия пада по-бавно от тази на нямащите такава и завършва значително по-късно.



Фиг.136. Обща преживяемост според фактора едноетапна чернодробна резекция с повече от 6 курса неоадювантна химиотерапия.

Лапароскопска чернодробна резекция

От табл.37 става ясно, че:

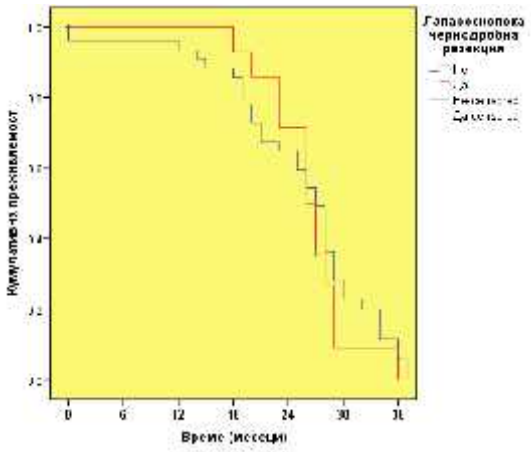
- Пациентите с лапароскопска чернодробна резекция имат с около два месеца по-висока средна обща преживяемост от тези без такава резекция;
- Разликата между двете групи няма статистическа значимост.

Лапароскопска чернодробна резекция	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	25,40[a]	1,29	22,87	27,92
Да	26,32[a]	1,25	23,87	28,78

* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика (p=0,567)

Таблица 37: Средна обща преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора лапароскопска чернодробна резекция.

От фиг.137 се вижда, че кривите на обща преживяемост на пациентите от двете изследвани групи не се различават съществено.



Фиг.137 Преживяемост до възникване на рецидив според фактора лапароскопска чернодробна резекция.

Следоперативни усложнения

На табл.38 се вижда, че:

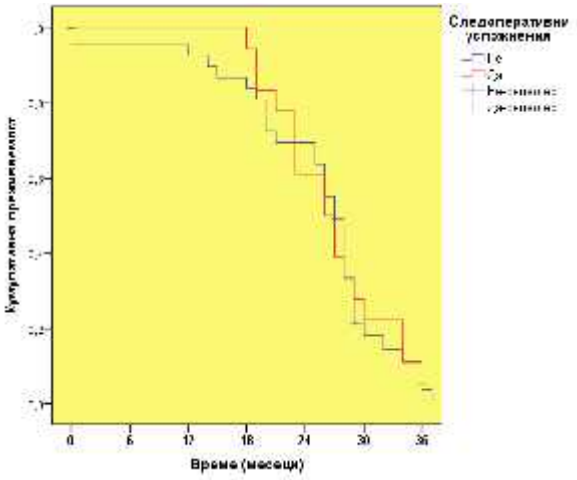
- Пациентите със следоперативни усложнения имат малко по-висока средна обща преживяемост от тези без усложнения.
- Разликата между двете групи няма статистическа достоверност.

Следоперативни усложнения	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	25,08[a]	1,36	22,42	27,75
Да	26,61[a]	1,36	23,94	29,28

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,818)

Таблица 38: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора следоперативни усложнения.

На фиг.138 се вижда, че кривите на обща преживяемост на пациентите от двете изследвани групи не се различават съществено.



Фиг.138 Обща преживяемост според фактора следоперативни усложнения.

Количествена оценка на влиянието на установените сигнификантни фактори

За целта беше приложен коксрегресионен анализ.

Резултатите показват, че единствено фактора наличие на повече от 6 курса неоадювантна химиотерапия при едноетапна чернодробна резекция е протективен фактор намаляващ общата преживяемост при пациенти с чернодробни метастази от КРК с около 85%.

Като обобщение на статистическите изследвания при пациенти с чернодробни резекции на метастази от КРК се установяват 3 фактора във френската болница за обща преживяемост на оперираните пациенти:положителни регионални лимфни възли на първичния колоректален карцином, повече от 3 броя чернодробни метастази, положителна резекционна линия. При българските пациенти е установен 1 фактор за общата преживяемост – проведени ≥ 6 курса неоадювантна химиотерапия при множествени синхронни метастази от КРК. При определяне на факторите влияещи върху свободната от рецидив преживяемост при френските пациенти са определени : неоадювантна химиотерапия и установени синхронни чернодробни метастази. Установените фактори при българските пациенти са хистологична диференцираност на тумора, наличие на метастази около tr.coeliacus, положителна резекционна линия и прилагане на ≥ 6 курса неоадювантна химиотерапия при едноетапни чернодробни резекции на множествени синхронни метастази от КРК. Ато цяло прави впечатление закъснялата хирургична намеса при българските пациенти. Обсъждането на оперативното лечение е като цяло в момент на неефективни други методи за лечение на пациентите. Това се потвърждава от близките 1г. и 2 г. обща и свободна от рецидив

преживяемост при френските и българските пациенти и честия рецидив между 1г и 2г. с намалена обща преживяемост при болните оперирани в българската болница.

Прилагането на неоадювантна химиотерапия доказва и при двете групи пациенти своята ефективност за удължаване на общата и свободната от рецидив преживяемост при болни със множествени , синхронни чернодробни метастази от КРК. Въпреки повишения риск от интраоперативни и следоперативни усложнения преживяемоста се удължава при прилагането на този вид химиотерапия. От друга страна прилагането на неоадювантна химиотерапия при наличие на солитарна ≥ 5 см. метахронна метастаза няма ефект върху общата и свободна от рецидив преживяемост на оперирания пациент, което показва нейната неефективност при повишен интра и следоперативен риск.

При настъпилите следоперативни усложнения не се установява негативен ефект върху общата и свободната от рецидив преживяемост.

Хепатоцелуларен карцином

При френската група пациенти сравнявайки първичната и “salvage” чернодробна трансплантация се установява по-висока интраоперативна хеморагия и следоперативна смъртност след вторичната чернодробна трансплантация.

При сигнификантната разлика в общата преживяемост се установява по-висока честота на рецидив след “salvage” чернодробната трансплантация(P=0,003).

Чрез мултивариететен анализ се установяват 2 фактора за намалена обща преживяемост при пациенти с чернодробни резекции

на ХЦК в МК:

1. Възраст на пациента ≥ 70 г. (отношение на рискове 1,63, 95% доверителен интервал (1,33 – 2,74) при p=0,001),

2.TNM 3 - 4 (отношение на рискове 1,71, 95% доверителен интервал (1,14 – 2,57 при p=0,05).

Разликата в общата 5г. преживяемост между пациенти над и под 70 г. след резекция на ХЦК в МК е сигнификантна (48% срещу 69%, p=0,001).

Сигнификантна е и тази преживяемост при резекция на ХЦК стадиран като TNM1-2 и TNM 3-4 (69% срещу 51%, p=0,05).

Определени са също чрез мултивариететен анализ 4 негативни фактори за свободна от заболяване преживяемост за резекция на ХЦК в МК:

1. Наличие на 2 или 3 ХЦК. (отношение на рискове 2,01, 95% доверителен интервал (1,02 – 4,11) при p=0,03).

При пациентите е определена сигнификантна разлика в свободната от заболяване 5 г. преживяемост (9% срещу 38% , p=0,01).

2. F3/F4 хистологична диагноза. (отношение на рискове 1,2, 95% доверителен интервал (1,01 – 2,14 при p=0,05).

Пациентите са със сигнификантна разлика в свободната от заболяване 5 г. преживяемост (29% срещу 51%, p=0,03).

3. Установена микросъдова инфилтрация при хистологично изследване.

(отношение на рискове 1, 6, 95% доверителен интервал (1,03 – 2,94 при p=0,04).

Установената разлика в свободната от заболяване 5г. – преживяемост е сигнификантна (8% срещу 42% , p<0,001).

4. Извършена чернодробна резекция на ХЦК в МК.

(отношение на рискове 1,68, 95% доверителен интервал (1,30 – 2,72 при p=0,01).

При съпоставяне на свободната от заболяване 5 г. преживяемост между резецирани и трансплантирани пациенти в МК се установи 31% срещу 49%, p=0,03).

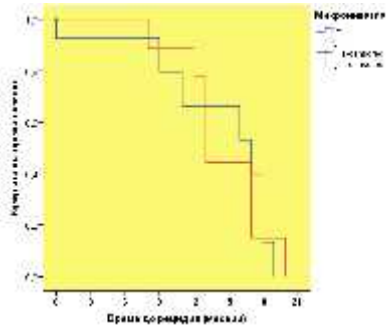
При чернодробна резекция на големи ХЦК (>5см.) установен негативен фактор за общата преживяемост е размера на тумора (отношение на рискове 1, 22, 95% доверителен интервал 1,12 – 2,32 , p=0,001). Общата 5 г. преживяемост е 32% срещу 50% при резекция на ХЦК > 5 см. и ≤ 5 см.

При българската група пациенти с резекция на авансирал ХЦК се установяват следните особености за свободната от рецидив преживяемост определена по метода на метода на Kaplan-Meier:

- **От 26 резецирани пациенти с хепатоцелуларен карцином при 16 (61,5%) е възникнал рецидив, а 10 са отпаднали от проследяването;**
- **Най-голяма честота на рецидивиране се наблюдава в интервала 15-ти – 18-ти месец след резекцията – 6 случая или 37,5% от общия брой на рецидивите;**
- **Второ място заема времето между 12-ия и 15-ия месец, когато са се случили 3 (18,75%) от рецидивите;**
- **През първите 6 месеца от проследяването е рецидивирал един (6,2%) от пациентите с рецидив;**
- **През първата година са рецидивирали 5 (31,2%) от пациентите с рецидив;**

- **По-голямата част от всички рецидиви (14 или 87,5%) са възникнали в рамките на първите 18 месеца от проследяването;**
- **Шестмесечната преживяемост без рецидив е 96%, едногодишната – 72%, а 18-месечната – 13,5%;**
- **Максималната регистрирана преживяемост без рецидив е била 19 месеца (малко повече от година и половина).**

При проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху свободната от рецидив преживяемост. За целта отново бе приложен метода на Kaplan-Meier, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите: микроинвазия, grade на тумора, инфилтрация на резекционната линия, чернодробна цироза, метастатични лимфни възли при lig.haepatoduodenalae, метастатични лимфни възли при tr.coeliacus, едновременно третиране с РФА на друг ХЦК, портална емболизация, интраоперативна хеморагия и следоперативни усложнения.

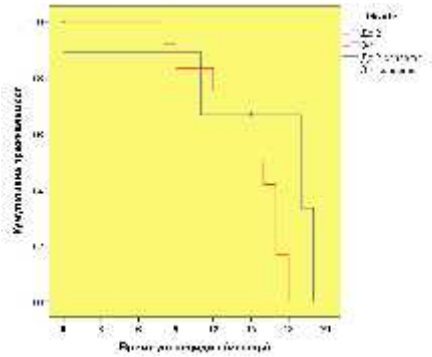


Фиг. 140. Свободна от рецидив преживяемост според фактора туморна микроинвазия(p=0,929).

Таблица 40. Средна свободна от рецидив преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора туморна микроинвазия.

Микроинвазия	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	14,33[a]	1,76	10,88	17,77
Да	14,56[a]	1,27	12,06	17,05

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,929).

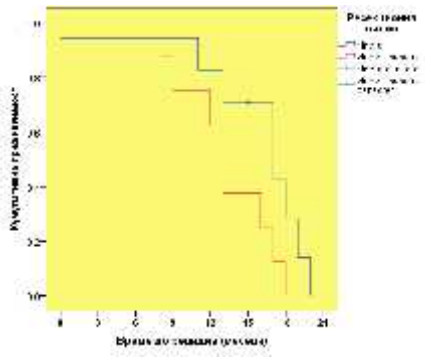


Фиг. 141. Свободна от рецидив преживяемост според фактора grade на тумора(p=0,147).

Таблица 41. Средна свободна от рецидив преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора grade на тумора.

Grade на тумора	Средно време на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
До 2	15,44[a]	2,84	9,88	21,01
3-4	14,25[a]	0,99	12,30	16,20

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,147).



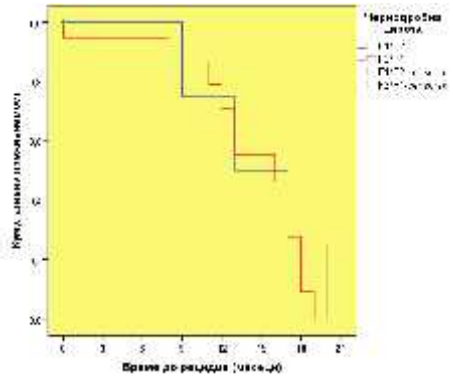
Фиг. 142 Свободна от рецидив преживяемост според фактора инфилтрация на резекционна линия (p=0,082).

Резекционна линия	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Чиста	15,73[a]	1,42	12,93	18,52
Инфилтрирана	13,25[a]	1,28	10,74	15,76

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,082).

Таблица 42. Средна свободна от рецидив преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора инфилтрационна линия.

Пациентите с инфилтрирана резекционна линия имат с около 2 месеца по-ниска средна преживяемост от тези с чиста резекционна линия и кривата на преживяемост пада малко по-бързо. Разликата между двете групи е с гранична статистическа значимост (p<0,1).

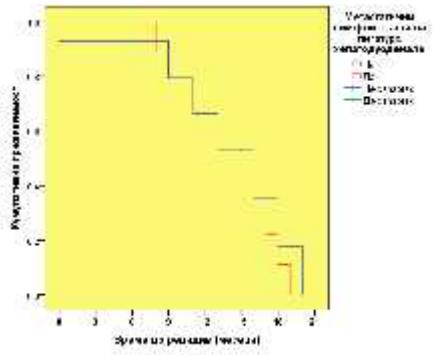


Фиг.143 Свободна от рецидив преживяемост според фактора чернодробна цироза.

Чернодробна цироза	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
F1/2	14,75[a]	2,39	10,06	19,44
F3/4	14,17[a]	1,24	11,73	16,61

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,490).

Таблица 43. Средна свободна от рецидив преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора чернодробна цироза.

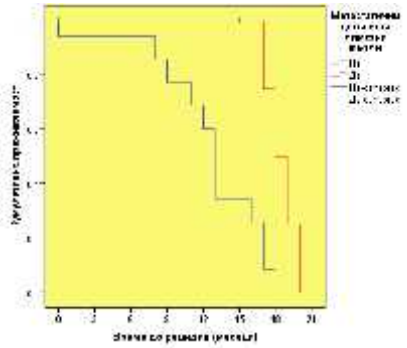


Фиг.144 свободна от заболяване преживяемост според фактора метастатични ЛВ при lig.hepatoduodenalae

Метастатични лимфни възли на лигатура хепатодуоденале	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	13,93[a]	1,85	10,30	17,56
Да	14,89[a]	1,20	12,55	17,23

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,892).

Таблица 44. Средна свободна от рецидив преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора метастатични ЛВ около при lig.hepatoduodenalae .



Фиг.145. Свободна от рецидив преживяемост според фактора метастатични лимфни възли около tr.coeliacus.

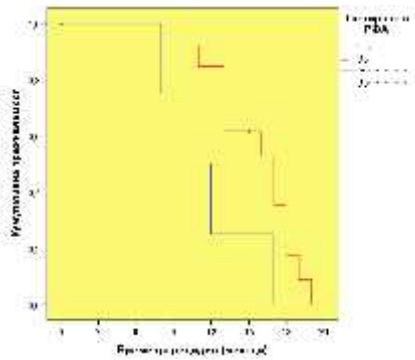
От фигурата се вижда, че преживяемостта на пациентите с ЧР с метастатични целиачни лимфни възли пада значително по-бавно от тази на нямащите такива и завършва по-късно като средната преживяемост е по-дълга с 6 месеца.

Таблица 45. Средна свободна от рецидив преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора метастатични ЛВ около tr.coeliacus.

Метастатични целиачни лимфни възли	**Средно време* на преживяемост (месеци)**	**Стандартна грешка**	**95% доверителен интервал**	
			Долна граница	Горна граница
Не	12,62[a]	1,21	10,26	14,99
Да	18,50[b]	0,65	17,23	19,77

* - различните букви указват наличие на сигнификантна разлика (p=0,005).

- При 15% от пациентите с чернодробни резеции за авансирал ХЦК е приложена предоперативно РФА на друг тумор в черния дроб. При определяне на свободната от заболяване преживяемост при тези пациенти се установява, че преживяемостта на третираните с РФА пациенти пада малко по-бавно от тази на нетретираните с РФА и завършва с 3 месеца по-късно. Разликата между двете групи е с гранична сигнификантност (p<0,1).

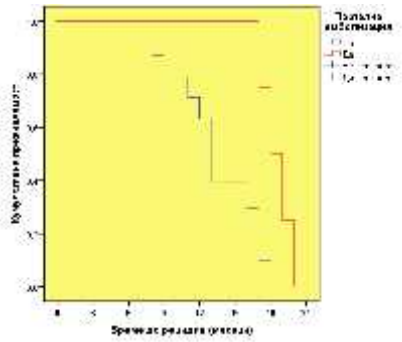


Фиг. 146 Свободна от рецидив преживяемост според фактора предоперативно третиране с РФА на пациенти с ЧР при ХЦК.

Таблица 46. Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора третиране с РФА.

Третиране с РФА	**Средно време* на преживяемост (месеци)**	**Стандартна грешка**	**95% доверителен интервал**	
			Долна граница	Горна граница
Не	11,50[a]	2,02	7,54	15,46
Да	14,84[a]	1,46	11,97	17,71

* еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика (p=0,098).



Фиг.147. Свободна от рецидив преживяемост според фактора портална емболизация.

От фигура 147 се вижда, че кривата на преживяемостта на пациентите с портална емболизация пада по-бавно от тази на пациенти без РЕ и завършва по-късно.

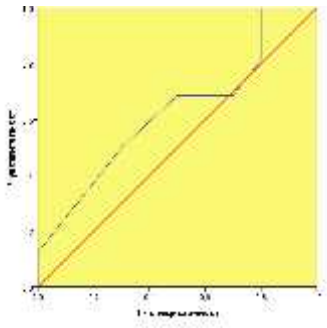
Таблица 47. Средна свободна от рецидив преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора портална емболизация.

Портална емболизация	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	12,98[a]	1,15	10,72	15,24
Да	18,50[b]	0,65	17,23	19,77

* - различните букви указват наличие на сигнификантна разлика (p=0,011).

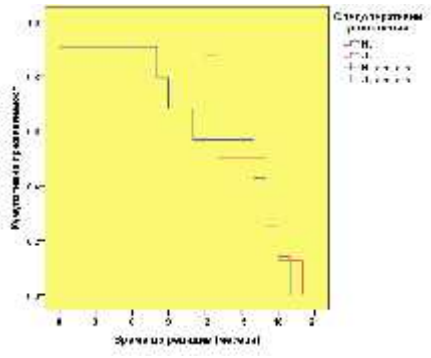
По-голямата средна свободна от рецидив преживяемост след портална емболизация може да се обясни с извършването на по-големи по обем чернодробни резекции постигащи по голяма радикалност.

За да проверим дали интраоперативната хеморагия (която е количествена променлива) е фактор, свързан с възникването на рецидив, приложихме ROC анализ с цел намиране на прагова стойност. Резултатите от фиг. 112 показват, че не може да се установи статитически достоверна прагова стойност (p=0,292).



Фиг.148 ROC-крива за определяне на прагова стойност на интраоперативната хеморагия при отграничаването на нямащите от имащите рецидив (площ под кривата 0,625, p=0,292).

При търсене на връзка между възникнали следоперативни усложнения и свободната от рецидив преживяемост се установява, че пациентите със и без следоперативни усложнения нямат сигнификантна разлика в средната преживяемост.



Фиг.149 Свободна от рецидив преживяемост според фактора следоперативни усложнения при пациенти с чернодробна резекция на ХЦК.

Таблица 48 Средна свободна от рецидив преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора следоперативни усложнения.

Следоперативни усложнения	**Средно време* на преживяемост (месеци)**	**Стандартна грешка**	**95% доверителен интервал**	
			Долна граница	Горна граница
Не	13,13[a]	1,95	9,29	16,96
Да	15,38[a]	1,05	13,31	17,44

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,477)

За количествена оценка на влиянието на установените сигнификантни фактори е приложен коксрегресионен анализ.

Таблица 49. Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните предиктори за възникване на рецидив в групата пациенти с чернодробни резекции при ХЦК.

Показател	Сравнение		**Индивидуално**				**Групово**		
		OR	95% CI		P	OR	95% CI		p
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Метастатични целиачни лимфни възли	Да/Не	0,160	0,034	0,746	0,020	0,160	0,034	0,746	0,020
Портална емболизация	Да/Не	0,181	0,038	0,862	0,032				

Резултатите от таблицата показват, че в индивидуален план наличието

на метастатични целиачни лимфни възли и порталната емболизация са протективни фактори намаляващи риска за рецидив, съответно с около 84% и 82%. В групов план, в коксрегресионния модел, остава само факторът метастатични целиачни лимфни възли.

Инфилтрацията на резекционната линия и предоперативното прилагане на РФА са с гранична статистическа значимост при пациентите с чернодробна резекция по повод ХЦК извън МК.

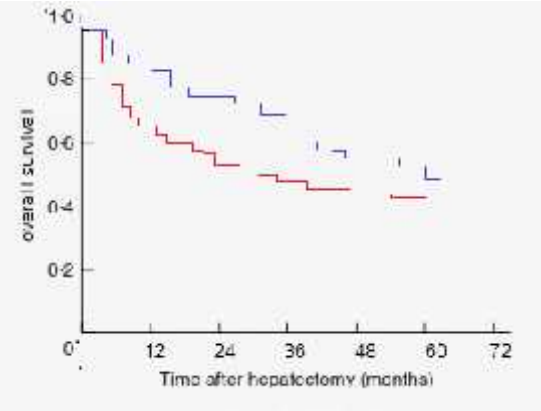
Цирозата не може да установи своята значимост върху възникването на рецидив , вероятно поради липса на група за сравнение. Интраоперативната хеморагия и следоперативните усложнения не доказват своето статистическо значение при възникването на рецидив ва заболяването.

Холангиоцелуларен карцином.

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

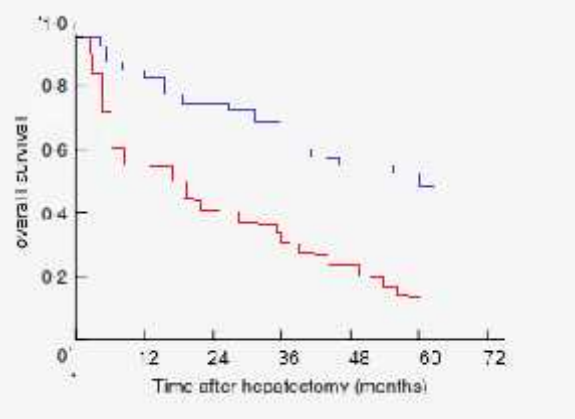
При мултивариететен анализ бяха установени 2 фактора за обща преживяемост: R1 билиарна резекция (4 - отношение на рискове 1,8, 95% доверителен интервал 0,5 – 3,80, p=0,02) и наличие на метастатични ЛВ при tr.coeliacus (4 - (отношение на рискове 3,2, 95% доверителен интервал 1,4 – 11,70 , p=0,01).

При наличие или липса на R1 билиарна резекция общата преживяемост е 64 % срещу 82 1 г., 51 % срещу 74% 3 г. и 47 срещу 54% 5г. –преживяемост.



Фиг.150 Обща преживяемост при пациенти с чернодробна резекция по повод ХоЦК според фактора R1 билиарна резекция(в червено).

При налични и без метастатични ЛВ около tr.coeliacus общата преживяемост е 57 % срещу 82 1 г., 32 % срещу 74% 3 г. и 14 срещу 54% 5 г. – преживяемост.



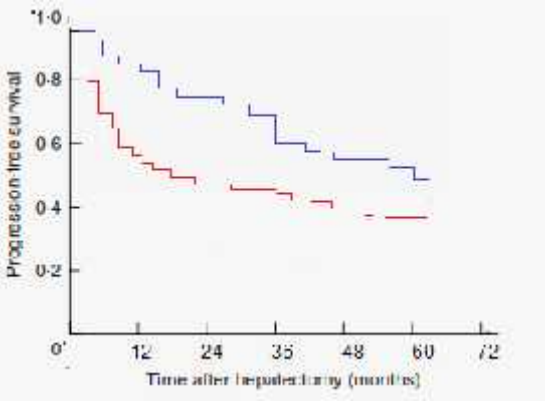
Фиг.151 Обща преживяемост при пациенти с чернодробна резекция по повод ХоЦК според фактора метастатични ЛВ около tr.coeliacus(в червено).

Метастатичните лимфни възли са определени като най-силен рисков фактор за намаляване на общата преживяемост при резецираните пациенти.

При мултивариететен анализ бяха установени 3 фактора на свободна от заболяване преживяемост: R1 паренхимна резекция (3 - отношение

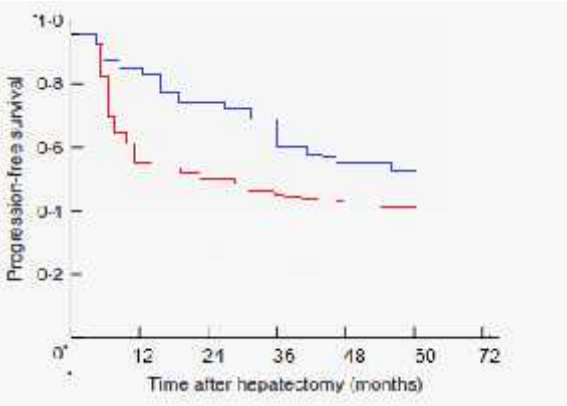
на рискове 1,6, 95% доверителен интервал 0,1 – 5,2 , p=0,003), нормализиране на общия билирубин следоперативно > 1 мес. (отношение на рискове 2,1, 95% доверителен интервал 1,0 – 4,1 p=0,03), предоперативна химио – лъчетерапия (19 - отношение на рискове 4,2, 95% доверителен интервал 2,1 – 8,2, p<0,0001).

При наличие или липса на R1 паренхимна резекция свободна от заболяване преживяемост е 59 % срещу 82 1 г. , 43 % срещу 74% 3 г. и 39 срещу 54% 5 г. – преживяемост.



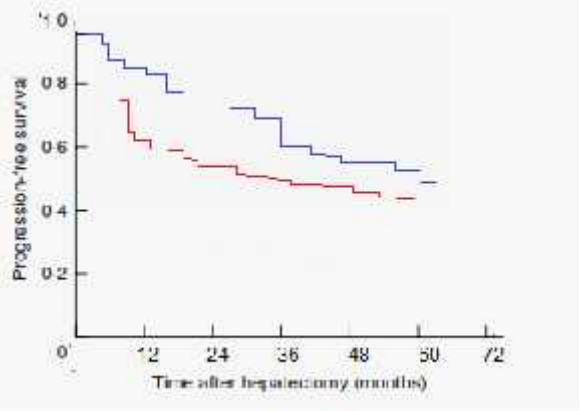
Фиг.152 Свободна от заболяване преживяемост при пациенти с чернодробна резекция по повод ХоЦК според фактора R1 резекция(в червено).

При постоперативно спадане на билирубина > 1 мес. свободната от заболяване преживяемост е 57 % срещу 82 1 г., 45 % срещу 74% 3 г.и 41 срещу 54% 5 г. преживяемост.



Фиг.153 Свободна от заболяване преживяемост при пациенти с чернодробна резекция по повод ХоЦК според фактора следоперативно спадане на общия билирубин(в червено).

При липса на предоперативна химиотерапия свободната преживяемост е 61 % срещу 82 1 г. , 44 % срещу 74% 3 г. и 42% срещу 54% 5 г. –преживяемост.



Фиг.154 Свободна от заболяване преживяемост при пациенти с чернодробна резекция по повод ХоЦК според фактора предоперативна химио и лъчетерапия(в червено).

При съпоставяне не се установява съществена разлика между различните негативни фактори върху свободната от заболяване преживяемост.

✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Фактори влияещи върху свободната от рецидив преживяемост

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху изследвания вид преживяемост. За целта отново бе приложен метода на Каплан-Майер, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. Бяха тествани показателите: метастатични лимфни възли в хепатодуоденалния лигамент, метастатични целиачни лимфни възли, grade на тумора и микроинвазия.

Метастатични лимфни възли в хепатодуоденалния лигамент

На табл.50 се вижда, че:

- Пациентите с метастатични лимфни възли в хепатодуоденалния лигамент имат малко по-висока средна преживяемост от тези без такива възли;
- Разликата между двете групи няма статистическа значимост.

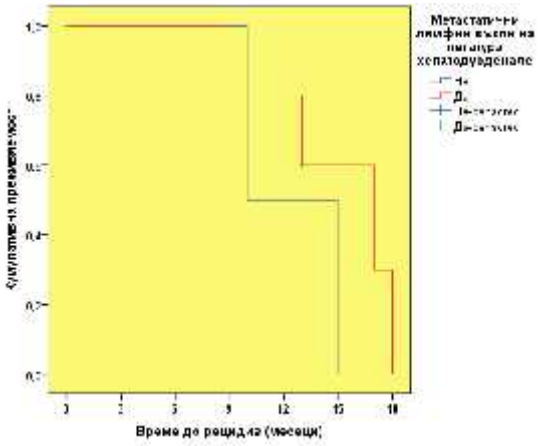
Метастатични лимфни възли в хепатодуоденалния лигамент	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	12,50[a]	2,50	7,60	17,40
Да	14,90[a]	1,79	11,40	18,40

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,346)

Таблица 50: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора метастатични лимфни възли в хепатодуоденалния лигамент.

На фиг.155 се вижда, че кривите на преживяемост на двете групи

пациентите не се различават съществено.



Фиг.155 Преживяемост до възникване на рецидив според фактора метастатични лимфни възли в хепатодуоденалния лигамент.

Метастатични целиачни лимфни възли

На табл.51 се вижда, че:

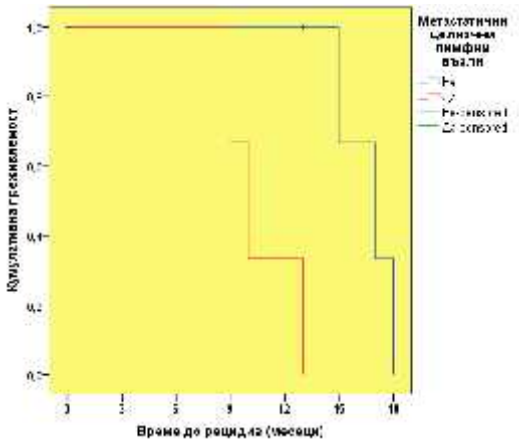
- Пациентите с метастатични целиачни лимфни възли значително по-ниска средна преживяемост от тези без такива възли;
- Разликата между двете групи има статистическа значимост.

Метастатични целиачни лимфни възли	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	16,67[a]	0,88	14,94	18,40
Да	10,67[b]	1,20	8,31	13,02

* - различните букви указват на наличие на сигнификантна разлика (p=0,010)

Таблица 51: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора метастатични целиачни лимфни възли.

От фиг.156 се вижда, че преживяемостта на пациентите с **метастатични целиачни лимфни възли пада значително по-бързо от тази** на нямащите такива и завършва с 5 месеца по-рано.



Фиг.156 Преживяемост до възникване на рецидив според фактора метастатични целиачни лимфни възли.

Съпоставката на двата вида възли показва сигнификантно по-високо рисково въздействие на **метастатичните целиачни лимфни възли.**

Grade на тумора

От табл.52 става ясно, че:

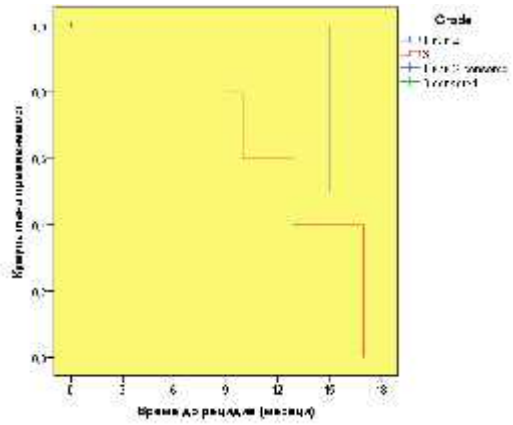
- Пациентите с grade на тумора 3 имат по-ниска средна преживяемост от тези с grade 1-2;
- Разликата между двете групи няма сигнификантен характер.

Grade на тумора	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
1 или 2	16,50[a]	1,50	13,56	19,44
3	13,20[a]	1,74	9,79	16,61

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,266)

Таблица 52: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора grade на тумора.

От фиг.157 се вижда, че кривата на преживяемостта на пациентите с grade на тумора 3 пада по-бързо от тази на имащите grade 1-2 и завършва с един месец по-рано.



Фиг.157 Преживяемост до възникване на рецидив според фактора grade на тумора.

Микроинвазия

Резултатите от табл.53 показват, че:

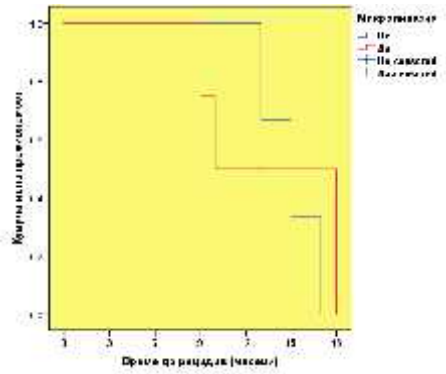
- Пациентите с микроинвазия имат с около един месец по-малка средна преживяемост от тези без микроинвазия;
- Разликата между двете групи няма статистическа значимост.

Микроинвазия	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Не	15,00[a]	1,15	12,74	17,26
Да	13,75[a]	2,61	8,63	18,87

* - еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика (p=0,781)

Таблица 53: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора микроинвазия.

На фиг.158 се вижда, че линията на преживяемостта на пациентите с микроинвазия пада значително по-бързо в началото на проследяването, но след 9-ия месец се установява на постоянно ниво и пада до нулата с един месец по-късно от тази на нямащите микроинвазия.



Фиг.158 Преживяемост до възникване на рецидив според фактора микроинвазия.

Количествена оценка на влиянието на установените сигнификантни фактори

За целта беше приложен коксрегресионен анализ.

Резултатите от табл.54 показват, че в индивидуален план:

- Наличието на метастатични целиачни лимфни възли увеличава риска за възникване на рецидив около 220 пъти;
- Причината за високата стойност на отношението на шансовете и големия доверителен интервал е малкият брой случаи в извадката – с метастатични целиачни лимфни възли са трима от пациентите, като и при тримата е настъпил рецидив.

Показател / Сравнение		**Индивидуално**		
	OR	95% CI		p
		Долна граница	Горна граница	
Метастатични целиачни лимфни възли — Да/не	221,170	0,004	12075716,476	0,332

Таблица 54: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните предиктори за възникване на рецидив при пациентите с чернодробна резекция по повод ХоЦК.

При статистическо изследване на различни фактори влияещи върху следоперативните усложнения се установи, че няма сигнификантна зависимост между тези усложнения и наличието на BMI ≥ 25 kg/m^2 (p=0,545), диабет (p=0,5), чернодробна стеатоза ≥ 30% (p=0,242).
Рецидивът след чернодробна резекция на ХоЦК достига 68% през 2-та година след чернодробна резекция на френските пациенти, който е близък с честотата на рецидив след чернодробна резекция на авансирал ХЦК в българската болница. Като най-често място за рецидив и в двете болници е определен локалният (57%-67%). Главната разлика е в подходът към настъпилия рецидив- ререзекция

при френските пациенти (17%) и РФА (17%) при българските. Предоперативно и следоперативно използване на лъчетерапия при пациентите от Франция е друга съществена разлика при комплесното лечение на пациентите с ХоЦК. В следоперативният период между двете болници се отчита също разлика в прилагането на химиотерапия (65% в българската и близо 90% във френската болница).

12. Заключение

Ранните и късните резултати от оперативното лечение на пациенти с чернодробни метастази от КРК, ХоЦК и ХЦК се определят от множество фактори и комплексните усилия на много специалисти. Ранната диагностика на заболяването, добрият контрол на придружаващите заболявания и кондиционирането на пациента са предпоставка за добри ранни следоперативни резултати. Използването на миниинвазивни предоперативни техники с цел намаляване на оперативния риск спестяват време и ненужни операции. Мултидисциплинарният подход с комплексна оценка на различните методи за лечение и избор на най-подходящия дава сигурност за правилноста на избора. Осъществяването на чернодробна резекция и следоперативното наблюдение на пациента от специализиран екип – хирург, анестезиолог - реаниматор и хепатолог са гаранция, че възникналите следоперативни усложнения могат да бъдат преодолени. Съвременното оперативно лечение на пациенти с чернодробни тумори изисква специалисти, владеещи всички нови методи за лечение, в противен случай приложеното лечение крие висок оперативен риск и негативен дългосрочен ефект за пациента.

VII. ИЗВОДИ

1. Не се установяват съществени разлики в епидемиологичната характеристика на пациенти от Франция и България с чернодробни метастази от КРК. Все пак за българския контингент се регистрират по-голям брой пациенти с метаболитен синдром, по-висок процент придружаваща патология и по-голям брой пациенти с авансирал хепатоцелуларен карцином, както и по-висока степен на механичния иктер при ХоЦК. При българските пациенти се наблюдава сходна с френската генеза за възникване на ХЦК – хепатит С, алкохол и хепатит В.

2. Сравнението на двете групи по отношение на оперативния риск показва, че българските пациенти са по-застрашени поради по-честата и по-запусната придружаваща патология (диабет, сърдечна недостатъчност, артериална хипертония). Това е една от основните причини за подбор на чернодробни резекции с възможно по-малък обем и по-нисък риск от кръвозагуба. Пациентите от българската група постъпват по-често в сериозно увредено общо състояние и закъсняла диагноза изискваща по-продължително кондициониране.

3. Като рискови предоперативни фактори оказващи влияние върху избора и обема на оперативна намеса, както и върху близките и далечните оперативни резултати е проучено и отчетено влиянието на обтурационния иктер, състояние на чернодробния паренхим (стеатоза, цироза, приложена неоадювантна химиотерапия), придружаваща патология и метаболитен синдром (особено диабет) с оглед влиянието им върху чернодробната хипертрофия, интраоперативната кръвозагуба и следоперативна заболеваемост и смъртност. Остатъчният чернодробен обем, брой, големина и локализация на метастазите от

КРК, диаметъра на ХЦК и данните за съдова инфилтрация са други фактори, влияещи върху резултата от оперативно лечение. Сред интраоперативните рискови фактори е изследвано влиянието на обема на кръвозагуба и броя на хемотрансфузирани сакове Er-маса, туморно ангажиране на регионалните лимфни възли и отново брой, големина и локализация на метастазите от КРК, диаметъра на ХЦК и данните за съдова инфилтрация. В своята комплексност тази информация определя избора на избраната хирургична тактика, вкл. и възможността за използване на лапароскопски подход. Високата честота на стеатозни промени в черния дроб (метаболитен синдром) при пациентите, както и продължителна неоадювантна химиотерапия изисква предварителна биопсия на черния дроб с цел определяне на обема на чернодробна резекция и оперативния риск.

4. Порталната емболизация, лигатурата на портален клон и перкутанният билиарен дренаж са сигурни миниинвазивни методи за намаляване на оперативния риск и увеличаване на резектабилността.. Прилагането на перкутанна портална емболизация спестява необходимостта от оперативна интервенция за извършването й. Използването на лапароскопска тактика за налагане на портална лигатура също облекчава натоварването на пациента преди голяма чернодробно резекция. Нашата практика показва, че използването на този подход е увеличило резектабилността с над 30 % при трите заболявания. Предоперативното прилагане на Oral-impact е сигурно медикаментозно средство за намаляване на следоперативните инфекциозни усложнения при пациенти с трите вида заболявания и малнутриция.

5. Симултанната голяма чернодробна резекция на метастази от

КРК ненужно повишава следоперативния риск. При множествени синхронни метастази с планирана малка чернодробна резекция е необходимо провеждане на кратка неоадювантна химиотерапия (до 6 курса). Симултанната малка чернодробна резекция дава сходна обща и свободна от заболяване преживяемост с двуетапната чернодробна резекция. Продължителната неоадювантна химиотерапия (≥ 6 курса) повишава риска от следоперативни усложнения и смъртност.

6. При единична, резектабилна, метахронна метастаза ≥ 5 см. е възможно извършването на резекция без неоадювантна химиотерапия при нисък риск от следоперативни усложнения и смъртност и сходна преживяемост. От друга страна е задължително извършването на следоперативна химиотерапия при удължаване на общата и свободната от заболяване преживяемост на тези пациенти.

7. При възможност за първична чернодробна трансплантация е желателно предпочитането й като оперативен метод пред „salvage" трансплантацията при пациенти с ХЦК в МК. Добра алтернатива е лапароскопската чернодробна резекция при пациенти със запазена чернодробна функция.

8. Чернодробната резекция на ХЦК извън МК остава с висок риск както от следоперативни усложнения, 90-дневна следоперативна смъртност и висок риск от рецидив на заболяването.

9. Лапароскопският подход за чернодробна резекция е приложим и при трите вида заболявания, като кривата за натрупване на опит е продължителна и изисква екипност.

10. Прилагането на централна хепатектомия е добра алтернатива за високо рискови пациенти с ХоЦК с приемлива честота на усложнения и смъртност.

VIII. ПРИНОСИ

1. Предлага проучване, сравняващо опита на хирургични клиники в България и Франция в областта на чернодробната хирургия с лично участие.

2. Внедрява се в клиниката предоперативно измерване на остатъчен чернодробен обем (волюметрия).

3. Въвежда се порталната емболизация и лигатура на портален клон (включително чрез лапароскопски подход) като способ за предоперативна хипертрофия на контралатералната част на черния дроб.

4. Прилага трансюгуларната чернодробна биопсия като техника за обективизиране на степента на чернодробна увреда при пациенти с чернодробна недостатъчност.

5. Въвежда лапароскопската техника за чернодробни резекции и прецизира показанията за прилагането й при пациенти с метастази от КРК с първичен чернодробен карцином и холангиоцелуларен карцином.

6. Внедрява техниката на Habib като средство за намаляване на кръвозагубата при отворени и лапароскопски чернодробни резекции, особено при пациенти с цироза.

7. Утвърждава в практиката на техниката за екстрахепатално селективно съдово лигиране на чернодробна част за резекция като анатомична техника за по-сигурен контрол върху кръвозагубата по време на операция.

IX. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Генов Й. Перкутанна радиофреквентна аблация при пациенти с малигнени туморни заболявания на черния дроб. Дисертация за присъждане на научна и образователна степен „доктор“. София, 2008 г.
2. Драганов, К. Неколоректални чернодробни метастази - хирургично лечение, резултати, сравнителни анализи, алгоритми. Дисертация за присъждане на научна и образователна степен „доктор на науките“. София, 2015 г.
3. Одисеева Е. Анестезиологични стратегии за ограничаване на кръвозагубата и хемотрансфузията при високообемни чернодробни резекции. Дисертация за присъждане на научна и образователна степен „доктор“. София, 2012 г.
4. Такоров И. Съвременни хирургични подходи при лечението на хепатоцелуларния карцином. Дисертация за присъждане на научна и образователна степен „доктор“. София, 2014 г.
5. Aaron I., Vinik,1Dan Ziegler, Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine-Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy; *Circulation. 2007; 115: 387-397***.**
6. Abdalla EK, Noun R, Belghiti J. Hepatic vascular occlusion: which technique? Surg Clin North Am 2004;84 (2) 563- 585.
7. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and with- out preoperative portal vein embolization. Arch Surg 2002; 137: 675–680, discussion 680–681.
8. Abdalla EK, Bauer TW, Chun YS, et al. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. HPB (Oxford) 2013;15:119-30.
9. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization:Rationale, technique and future prospects. Br J Surg 2001;88:165-175.
10. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg 2004, 239:818-825
11. Abdalla EK, Vauthey JN. (2007) Steatosis as a risk factor in liver surgery. *Ann Surg* 246:340–341.
12. Abitabile P, Hartl U, Lang J, et al: Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. Eur J Surg Oncol, 2007, 33:67- 71
13. ADA-American Diabetes Association.Consenssus development conference on the diagnosis of coronary heart diasease in people with diabetes.Diabetes care 1998;21:1551-9.
14. Adam R, Aloia T, Figueras J et al. LiverMetSurvey: Analysis of clinicoclinicopathologic factors associated with the efficacy of preoperative chemotherapy in 2,122 patients with colorectal liver metastases. Presented at the 2006 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Atlanta, GA, June 4, 2006.
15. Adam R, Aloia T, Levi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B *et al*. (2007) Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 25:4593–4602. Epub 2007/10/11.
16. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection

after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:347–353.
17. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA et.al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement?J Clin Oncol. 2008 Aug 1;26(22):3672-80.
18. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Vibert E, Salloum C, Azoulay D *et al*.(2011) Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann Surg* 253:349–359. Epub 2010/12/24.
19. Adam R, Del Gaudio M. Evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma.J Hepatol. 2003 ;39:888-95
20. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. Ann Surg 2004;240:644–657; discussion 657–658.
21. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D *et al*. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644–657.
22. Adam R, Laurent A, Azoulay D et al. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann Surg 2000; 232:777-785.
23. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. (2000) Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumours. *Ann Surg* 232:777–785.
24. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B *et al*. (2004) Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 240:1052–….
25. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, *et al*. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2005; 129: 113-21.
26. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2005;129:113–21.
27. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. J Hepatol 2005;42:132–8.
28. Adesanya A, Rosero E, Timaran C, Clagett P, Johnston WE. (2008) Intraoperative fluid restriction predicts improved outcomes in major vascular surgery. *Vasc Endovascular Surg* 42:531–536.
29. Adler RD, Wannagat FJ, Ockner RK. Bile secretion in selective biliary obstruction. Adaptation of taurocholate transport maximum to increased secretory load in the rat. *Gastroenterology* 1977; 73:129-136.
30. Agarwal N, Acevedo F, Leighton LS, et al.: Predictive ability of various nutritional variables for mortality in elderly people. Am J Clin Nutr 1988;48:1173–1178.
31. Ageno W, Prandoni P, Romualdi E, Ghirarduzzi A, Dentali F, Pesavento R *et al*. (2006) The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost* 4:1914–1918.
32. Agrawal S, Belghiti J. Oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Ann Surg* 2011

33. Ahmed A.H.. Prevention and Management of Hospital-Acquired anemia.Hospital Medecine Clinics;Vol.3;Iss.1;Jan.2014;71-84.
34. AJCC Cancer Staging Handbook. 7 ed. Chicago, IL: American Joint Committee on Cancer, 2010.
35. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon Cancer : a randomized trial. JAMA 2012;307:1383–1393.
36. Aljiffry M, Abdulelah A, Walsh M, Peltekian K, Alwayn I, Molinari M. Evidence-based approach to cholangiocarcinoma: a systematic review of the current literature. J Am Coll Surg 2009;208:134-147.
37. Allison SP, Tomlin PJ, Chamberlain MJ: Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism. *Br J Anaesth* 41:588–593, 1969.
38. Aloia TA, Fahy BN, Fischer CP, et al. Predicting poor outcome following hepatectomy: analysis of 2313 hepatectomies in the NSQIP database. HPB (Oxford) 2009;11:510-5.
39. Al-Refaie W. B., H. M. Parsons,W. G. Henderson et al., “Major cancer surgery in the elderly: results from the american college of surgeons national surgical quality improvement program,” *Annals of Surgery*, vol. 251, no. 2, pp. 311–318, 2010.
40. Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): Tips and tricks. J Gastrointest Surg 2013;17:814-21.
41. Alves A, Panis Y et al. ; Association Fran3aise de Chirurgie: Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery:results of a prospective multicenter study. Arch Surg 2005;140:278–283.
42. Alves A, Panis Y, et al.: The AFC score: validation of a 4-item predicting score of postoperative mortality after colorectal resection for cancer or diverticulitis. Results of a prospective multicenter study in 1049 patients.Ann Surg 2007;246:91–96.
43. Amedeo Lonardo, Silvia Sookoian, Michel Chonchol, Paola Loria , Giovanni Targher Cardiovascular and Systemic Risk in Nonalcoholic Fatty Liver Disease - Atherosclerosis as a Major Player in the Natural Course of NAFLD Current Pharmaceutical Design, 2013, 19, 5177-519.
44. American Diabetes Association, “Standards of medical care in diabetes—2014,” *Diabetes Care*, vol. 37, supplement 1, pp. S14– S80, 2014.
45. Amersi FF, McElrath-Garza A, Ahmad A, et al: Long-term survival after radiofrequency ablation of complex unresectable liver tumors. Arch Surg 141:581-587, 2006
46. Amersi FF, McElrath-Garza A, Ahmad A, et al: Long-term survival after radiofrequency ablation of complex unresectable liver tumors. Arch Surg 141:581-587, 2006
47. Amini N, Ejaz A, Spolverato G, Maithel SK et al.Management of lymph nodes during resection of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review. J Gastrointest Surg. 2014 Dec;18(12):2136-48. doi: 10.1007/s11605-014-2667-1. Epub 2014 Oct 10.
48. Andersson LO: Transport proteins. I. Serum albumin; in Blomback B, Hanson LA (eds):Plasma Proteins. Chichester, Wiley, 1976, pp 43–72.

49. Angus DC, Shorr AF, White A, Dremsizov TT, Schmitz RJ, Kelley MA, et al. Critical care delivery in the United States: distribution of services and compliance with Leapfrog recommendations. Crit Care Med. 2006;34:1016–1024.
50. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:330–44.
51. Anton J. Bilchik et al.Neoadjuvant Chemotherapy for Metastatic Colon Cancer: A Cautionary Note; Journal of Clinical Oncology, Vol 23, No 36 (December 20), 2005.
52. Aoki T, Imamura H, Hasegawa K, et al. Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carci- noma. Arch Surg 2004; 139:766–774.
53. Apelgren KN, Rombeau JL et al. : Comparison of nutritional indices and outcome in critically ill patients. Crit Care Med 1982; 10:305–307.
54. Are C, Iacovitti S, Prete F, Crafa FM. Feasibility of laparoscopic portal vein ligation prior to major hepatectomy. HPB 2008; 10:229–233.
55. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis 2009;13:511–31.
56. Arnaoutakis DJ, Mavros MN, Shen F, Alexandrescu S, Firoozmand A, Popescu I, et al. Recurrence patterns and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: a multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol 2014;21:147–154.
57. Arru M;Aldrighetti L;Castoldi R;Analysis of prognostic factors influencing longterm survival sfter hepatic resection for metastatic colorectal cancer.World J Surg.2008 Jan;32(1):93-103.
58. Arthur J. Richardson, Jerome M. Laurence; Vincent W. T. Lam; Portal triad clamping versus other methods of vascular control in liver resection: a systematic review and meta-analysis; HPB 2012, 14, 355–364.
59. Asahara T, Katayama K, Itamoto T, Yano M, Hino H, Okamoto Y *et al*. (1999) Perioperative blood transfusion as a prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 23:676–680.
60. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2010;51:1972–8.
61. Athanasios Petrou, Kyriakos Neofytou et ai. Radiofrequency ablation-assisted liver resection: a step toward bloodless liver resection; Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2015;14:69-74.
62. Auer RC, White RR, Kemeny NE, Schwartz LH, Shia J, Blumgart LH *et al*. (2010) Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer* 116:1502–1509.
63. Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, et al. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. J Gastrointest Surg 2008; 12:297–303.
64. Auvray M. Auvray, M.: Etude experimentale sur la resection du foie chez l'homme et chez les animaux. Rev. Chir. 1897; 17:318
65. Available at http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OGThesaurus-Cancerologie.

66. Available at: http://seer.cancer.gov/publications/survival/ seer survival mono highres.pdf.
67. Avritscher R, Duke E, Madoff DC. Portal vein embolization: rationale, outcomes, controversies and future directions. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 4:489–501.
68. Awad S, Allison SP & Lobo DN (2008) The history of 0.9% saline. Clin Nutr 27, 179–188.
69. Awad S, Constantin-Teodosiu D, Macdonald IA, Lobo DN. Short-term starvation and mitochondrial dysfunction – a possible mechanism leading to postoperative insulin resistance. Clin Nutr 2009;28:497-509.
70. Ay C, Tengler T, Vormittag R, Simanek R, Dorda W, Vukovich T *et al*.(2007) Venous thromboembolism–a manifestation of the metabolic syndrome.*Haematologica* 92:374–380.
71. Ayav A, Jiao L, Dickinson R, Nicholls J, Milicevic M, Pellicci R, Bachellier P, Habib N.Liver resection with a new multiprobe bipolar radiofrequency device. Arch Surg. 2008 Apr;143(4):396-401.
72. Azagra JS, Goergen M, Gilbart E, Jacobs D. Laparoscopic anatomical (hepatic) left lateral segmentectomy-technical aspects. Surg. Endosc. 1996;10:758-761. 2010.
73. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. Ann Surg 2000; 232:665–72.
74. Baer HU, Stain SC, Dennison AR, Eggers B, Blumgart LH.Improvements in survival by aggressive resections of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1993; 217: 20-27.
75. Bagheri SA, Boyer JL. Peliosis hepatis associated with androgenic-anabolic steroid therapy. A severe form of hepatic injury. Ann Intern Med 1974; 81:610.
76. Bakalakos EA, Kim JA, Young DC, et al. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg*. 1998;22:399–404.
77. Balci ST, Pirat A, Torgay A, Cinar O, Sevmis S, Arslan G. (2008) Effect of restrictive fluid management and acute normovolemic intraoperative haemodilutionon transfusion requirements during living donor hepatectomy. *Transplant Proc* 40:224–227.
78. Ballet F. Hepatic circulation: potential for therapeutic intervention. Pharmacol Ther 1190; 47: 281–328.
79. Balzan S, Belghiti 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;242:824-29.
80. Balzan S, Belghiti 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;242:824-29.
81. Balzan S, Belghiti 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: 824–8.
82. Bartolozzi C, Lencioni R. Ethanol injection for the treatment of hepatic tumours. Eur Radiol 1996;6:682– 696.

83. Basdanis G, Michalopoulos A, Papadopoulos V, et al: Clinical short-term results of radiofrequency ablation in patients with liver metastases from colorectal cancer. Tech Coloproctol 8:S187-S189, 2004 (supp)
84. Bauer J, Capra S: Comparison of a malnutrition screening tool with subjective global assessment in hospitalised patients with cancer – sensitivity and specificity. Asia Pac J Clin Nutr 2003;12:257–260.
85. Beal IK, Anthony S, Papadopoulou A, et al. Portal vein embolisation prior to hepatic resection for colorectal liver metastases and the effects of periprocedure chemotherapy.Br J Radiol 2006;79:473–478
86. Beattie W.S.,K.Karkouti,D.N.Wijeysundera et al.Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery-a single-center cohort study,Anesthesiology 2009;110:574-81.
87. Befeler AS, Palmer DE, Hoffman M, et al. The safety of intra-abdominal surgery in patients with cirrhosis: model for end-stage liver disease score is superior to Child-Turcotte-Pugh classification in predicting outcome. Arch Surg 2005; 140:650.
88. Behrns K. E., G. G. Tsiotos, N. F. DeSouza, M. K. Krishna, J. Ludwig, and D. M. Nagorney, “Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection,” *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 2, 1998, no. 3, pp. 292–298,.
89. Belghiti J, Guevara OA, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. J Am Coll Surg 2001;193:109e11.
90. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist et al.Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. J Am Coll Surg. 2000 Jul;191(1):38-46.
91. Belghiti J, Marty J, Farges O. (1998) Techniques, haemodynamic monitoring,and indications for vascular clamping during liver resections.*J Hepatobiliary Pancreat Surg* 5:69–76.
92. Belghiti J, Noun R, Malafosse R, Jagot P, Sauvanet A, Pierangeli F *et al*. Continuous *versus* intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann Surg* 1999; 229: 369–375.
93. Belghiti J, Noun R, Zante E, Ballet T, Sauvanet A. Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study. *Ann Surg* 1996; 224:155–161.
94. Belghiti J, Regimbeau JM, Durand F, Kianmanesh AR, Dondero F, Terris B, et al. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. Hepatogastroenterology 2002;49: 41–46.
95. Bell RH Jr, Miyai K, Orloff MJ. Outcome in cirrhotic patients with acute alcoholic hepatitis after emergency portacaval shunt for bleeding esophageal varices. Am J Surg 1984; 147:78.
96. Bellamy MC (2006) Wet, dry or something else? Br J Anaesth 97, 755–757.
97. Bellentani S, Brachetti A, Dionigi E, *et al*. The emerging impact of HCC-NAFLD in Italy. Dig Liver Dis 2012; 44 suppl: S9.
98. Bengmark S, Borjesson B, Hafstrom L et al. A two-stage liver resection combined with longterm intraportal 5-FU infusion. Rev Surg 1971; 28:456-458.
99. Bengmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver: I. The prognosis for patients with hepatic metastases from

colonic and rectal carcinoma by laparotomy. Cancer 1969; 23:198 –202.
100. Benjamin J. May,MD, Adam D.Talenfeld,MD and David C. Madoff; Update on Portal Vein Embolization: Evidence-based Outcomes, Controversies, and Novel Strategies: J Vasc Interv Radiol 2013; 24:241–254.
101. Ben-Josef E., D. Normolle, W. D. Ensminger et al., “Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 23, no. 34, pp. 8739– 8747, 2005.
102. Benoist S, Brouquet A, Penna C et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: Does it mean cure? J Clin Oncol 2006;24: 3939–3945.
103. Benoist S, Brouquet A, Penna C et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: Does it mean cure? J Clin Oncol 2006;24:3939–3945.
104. Benoist S, Salabert AS, Penna C et al. Portal triad clamping (TC) or hepatic vascular exclusion (VE) for major liver resection after prolonged neoadjuvant chemotherapy? A case-matched study in 60 patients. Surgery 2006; 140:396–403.
105. Berber E, Pelley R, Siperstein AE: Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: A prospective study. J Clin Oncol 2005,23:1358-1364
106. Berber E, Siperstein AE: Perioperative outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: An analysis of 521 cases. Surg Endosc 21:613-618, 2007
107. Bernard Nordlinger Surgical Resection of Colorectal Carcinoma Metastases to the Liver A Prognostic Scoring System to Improve Case Selection, Based on 1568 Patients;Cancer 1996; 77:1254-62.
108. Berzigotti A, Magalotti D, Zappoli P, et al. Peliosis hepatis as an early histological finding in idiopathic portal hypertension: A case report. World J Gastroenterol 2006; 12:3612.
109. Bezeaud A, Denninger MH, Dondero F, Saada V, Venisse L, Huisse MG, et al. Hypercoagulability after partial liver resection. Thromb Haemost 2007;98:1252-6.
110. Bezerra AS, D’Ippolito G, Faintuch S, et al. Determination of splenomegaly by CT: is there a place for a single measurement? AJR Am J Roentgenol 2005;184:1510–1513.
111. Bismuth H, Adam R, Le´vi F et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg1996;224:509 –522.
112. Bismuth H, Adam R, Levi F, et al: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg 224:509-520, 1996.
113. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ: Major hepatic resection under total vascular exclusion. Ann Surg 1989, 210:13-9.
114. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. Surg Gynecol Obstet 1975;140:170-178.
115. Bismuth H, Houssin D, Castaing D: Major and minor segmentectomies

"reglees" in liver surgery. World J Surg 1982, 6:10-24.
116. Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. Surgery 1984; 95:367-370.
117. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 1982; 6: 3-9.
118. Blokhuis TJ, van der Schaaf MC, van den Tol M, et al: Results of radio frequency ablation of primary and secondary liver tumors: Long-term follow-up with computed tomography and positron emission tomography-18F-deoxyfluoroglucose scanning. Scand J Gastroenterol 241:93-97, 2004 (suppl)
119. Blumgart LH, Baer HU, Czerniak A, Zimmermann A, Dennison AR: Extended left hepatectomy: technical aspects of an evolving procedure. Br J Surg 1993, 80:903-6.
120. Boermeester MA, Straatsburg IH, Houdijk AP, Meyer C,FrederiksWM, Wesdorp RI *et al*. Endotoxin and interleukin-1 related hepatic inflammatory response promotes liver failure after partial hepatectomy. *Hepatology* 1995; 22: 1499–1506.
121. Boldt J..Use of albumin: an update, BJA,/Volume 104, Issue 3,Pp. 276-284.
122. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al.Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. Semin Liver Dis 2012;32:348–359.
123. Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. Ann Surg 2000;231:743–751.
124. Borena W, Strohmaier S, Lukanova A, *et al*. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults. Int J Cancer 2012; 131: 193-200.
125. Borja-Cacho D., H. M. Parsons, E. B.Habermann,D. A. Rothenberger, W. G. Henderson, and W. B. Al-Refaie, "Assessment of ACS NSQIP's predictive ability for adverse events after major cancer surgery," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 17, no. 9, pp. 2274–2282, 2010.
126. Borner MM: Neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer: Too good to be true? Ann Oncol 10:623- 626, 1999(2005) Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable,their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 12:900–909.
127. Bozzetti F. Rationale and indications for preoperative feeding of malnourished surgical cancer patients. Nutrition 2002;18:953-59.
128. Braga L, Guller U, Semelka RC. (2004) Modern hepatic imaging. *Surg Clin North Am* 84:375–400. Epub 2004/04/06.
129. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R et al. (2003) Effects of intravenous fluid restriction on post-operative complications: comparison of two peri-operative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. Ann Surg 238, 641–648.
130. Breitenstein S, Apestegui C, Petrowsky H, Clavien PA. ''State of the art'' in liver resection and living donor liver transplantation: a worldwide survey of 100 liver centers. World J Surg 2009; 33:797–803.

131. Brenner WI, Lansky Z, Engleman RM, Stahl WM: Hyperosmolar coma in surgical patients: an iatrogenic disease of increasing incidence. *Ann Surg* 178:651–654, 1973
132. Broelsch CE, Whitington PF, Emond JC et al. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. Ann Surg 1991; 214:428-437.
133. Broering DC, Hillert C, Krupski G, et al. Portal vein embolization vs portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. J Gastrointest Surg 2002; 6:905–913.
134. Brooks AJ, Hammond JS, Girling K, Beckingham IJ. The effect of hepatic vascular inflow occlusion on liver tissue pH, carbon dioxide, and oxygen partial pressures: defining the optimal clamp/release regime for intermittent portal clamping. *J Surg Res* 2007; 141: 247–251.
135. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, et al. High survival rate after two- stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. J Clin Oncol 2011; 29: 1083–1090.
136. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. Gastroenterology 1996;111:1018–1022.
137. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208-1236.
138. Brunschwig A. Hepatic lobectomy for metastatic cancer. Cancer.1963;16:277-282.
139. Buffet C, Cantarovitch M, Pelletier G, et al. Three cases of nodular regenerative hyperplasia of the liver following renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 1988; 3:327.
140. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, *et al*. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2002; 123: 134-40.
141. Burdelski C. M., M. Reeh, D. Bogoevski et al., “Multivisceral resections in pancreatic cancer: identification of risk factors,” *World Journal of Surgery*, 2011, vol. 35, no. 12, pp. 2756–2763.
142. Burger I., K. Hong, R. Schulick et al., “Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution,” *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 16, 2005, no. 3, pp. 353–361
143. Bystrom P, Berglund A, Garske U, Jacobsson H, Sundin A, Nygren P *et al*. (2009) Early prediction of response to first-line chemotherapy by sequential [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 20:1057–1061. Epub 2009/01/24.
144. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg*. 1998;227:566 –571.
145. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 1999; 29: 664-69.

146. Calvet X, Bruix J, Ginés P, Bru C, Solé M, Vilana R, Rodés J. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in the west:a multivariate analysis in 206 patients. *Hepatology* 1990; 12:753-760
147. Calvin JE, Habet K, Parrillo JE. Critical care in the United States. Who are we and how did we get here? Crit Care Clin. 1997;13:363–376.
148. Cantlie J. On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. J. Anat. Physiol. Lond. 1898; 32:4.
149. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, et al. Portal hypertension: contraindication to liver surgery? World J Surg 2006;30:992–999.
150. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, et al. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. Arch Surg 2008; 143: 978–982.
151. Capussotti L, Muratore A, Polastri R, Ferrero A, Massucco P. Liver resection for hilar cholangiocarcinoma: in-hospital mortality and longterm survival. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 641-647 [PMID: 12437251]
152. Carlos Navarro.Adult malnutrition In emergencies.An overview of diagnosis and treatement.
153. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, Dematteo R, Fong Y, Gonen M *et al*. (2009) Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 16:2138–2146. Epub 2009/06/06.
154. Carson JL, Duff A, Berlin JA, Lawrence VA, Poses RM, Huber EC *et al*.(1998) Perioperative blood transfusion and postoperative mortality.*JAMA* 279:199–205.
155. Carson JL,Duff A,Poses RM et al.Effects of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. Lancet 1996;348:1055-60.
156. Carson JL. (1995) Morbidity risk assessment in the surgically anaemic patient. *Am J Surg* 170 (6A Suppl.):32–36.
157. Castaing D, Garden OJ, Bismuth H: Segmental liver resection using ultrasound-guided selective portal venous occlusion. Ann Surg 1989, 210:20-3.
158. Castells A, Bruix J, Bru C, Fuster J, Vilana R, Navasa M, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. Hepatology 1993;18:1121–1126.
159. Cauchy F. 1, S. Zalinski1, J. Belghiti et al.;Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome. British Journal of Surgery 2013; 100: 113–121.
160. Cauchy F.1, S. Zalinski1, J. Belghiti et al.;Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome. British Journal of Surgery 2013; 100: 113–121.
161. Centers for Disease Control and Prevention. (2005). A Manual: Measuring and Interpreting Malnutrition and Mortality. Accessed 31 October 2011.
162. Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Schellino MM, Skurzak S, Rizzetto M, et al. Thromboelastogram monitoring in the perioperative period of hepatectomy for adult living liver donation. Liver Transpl 2004;10:289- 94.
163. Cervone A, Sardi A, Conaway GL. (2000) Intraoperative ultrasound (IOUS) is essential in the management of metastatic colorectal liver lesions. *Am Surg*

66:611–615.
164. Chagas AL, Kikuchi LO, Oliveira CP, *et al*. Does hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis exist in cirrhotic and non-cirrhotic patients? Braz J Med Biol Res 2009; 42: 958-62.
165. Chalasani N, Deeg MA, Crabb DW. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1497- 502.
166. Chandok, N., & Watt, K. D. (2010). Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc*, 85, 451-8.
167. Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, Simpson C, Culnane M, Steinberg SM. A prospective randomized trial of regional *vs.* Systemic continuous 5-FU chemotherapy in the treatment of colorectal metastases. Ann Surg 1987; 206:685– 693.
168. Chang K. Paul C. Lauterbur, 77, dies; won Nobel Prize for M.R.I. Magn Reson Med 2007; 58:439-440.
169. Chao-Wei Lee, 0Kun-Ming Chan,0Chen-Fang Lee et al.Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma With Lymph Node Metastasis: Clinicopathological Analysis and Survival Outcome.Asian Journal of Surgery.2011;april;Volume 34, Issue 2, Pages 53–62.
170. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373-383.
171. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. (2006) Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 13:1261–1268. Epub 2006/09/02.
172. Chawla SK, Patel HD, Mahadevia SD, LoPresti PA. Portal hypertension in peliosis hepatis. Report of the first case. Am J Proctol Gastroenterol Colon Rectal Surg 1980; 31:11.
173. Chen LB, Tong JL, Song HZ, Zhu H, Wang YC. (2007) (18)F-DG PET/CT in detection of recurrence and metastasis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 13:5025–5029.
174. Chen MH, Yang W, Yan K, et al: Large liver tumors: Protocol for radiofrequency ablation and its clinical application in 110 patients—Mathematic model, overlapping mode, and electrode placement process. Radiology 232:260-271, 2004.
175. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2006; 243:321-328.
176. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2006;243:321-328.
177. Chen XP, Lau WY, Huang ZY, Zhang ZW, Chen YF, Zhang WG, Qiu FZ. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma.*Br J Surg* 2009; 96: 1167-1175 [PMID: 19705374]
178. Chen YL, Chen WB, Wan YY, Li WG, Huang ZQ, Wu XT, Yang J, Yang L. Effects of partial portal vein arterialization on liver regeneration after hepatectomy

in minipigs with obstructive jaundice. *Chin Med J* (Engl) 2012; 125: 2302-2305
179. Chen YL, Ko CJ, Chien SY, Chen LS, Chen ML, Chi CW, Lai HW.Tumor size as a prognostic factor in resected small hepatocellular carcinoma: a controversy revisited.J Gastroenterol Hepatol. 2011 May;26(5):851-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06595.x.
180. Cherqui D, Benoist S, Malassagne B, Humeres R, Rodriguez V, Fagniez PL. Major liver resection for carcinoma in jaundiced patients without preoperative biliary drainage. *Arch Surg* 2000; 135: 302–308.
181. Cherqui D, Malassagne B, Colau PI, Brunetti F, Rotman N, Fagniez PL:Hepatic vascular exclusion with preservation of the caval flow for liver resections. Ann Surg 1999, 230:24-30.
182. Cherqui D, Malassagne B, Colau PI, Brunetti F, Rotman N, Fagniez PL: Hepatic vascular exclusion with preservation of the caval flow for liver resections. Ann Surg 1999, 230:24-30.
183. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 1999;31:133–41.
184. Chhabra DG, Shah RC, Parikh V, et al: Radiofrequency ablation of liver tumors: Experience with open and percutaneous approach. Indian J Gastroenterol 25:66-70, 2006
185. Chih-Chien China,b Ching-Ho Yen et al. Use of Age-Albumin Ratio as a Single Predictor of 30-Day Mortality after Colectomy; Viszeralmedizin 2013;29:125–130.
186. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major Probl Clin Surg 1964;1:1–85.
187. Chiou Y.-Y., J.-I. Hwang, Y.-H. Chou, H.-K. Wang, J.-H. Chiang, and C.-Y. Chang, “Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma,”*The Kaohsiung Journal ofMedical Sciences*, vol. 21,no. 7, pp. 304– 309, 2005.
188. Cho HC, Jung HY, Sinn DH, Choi MS, Koh KC, Paik SW, et al. Mortality after surgery in patients with liver cirrhosis: comparison of Child-Turcotte-Pugh, MELD and MELDNa score. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011;23:51-59.
189. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR *et al*. (2007) Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 25:1753–1759. Epub 2007/05/02.
190. Choi S.-B., K.-S. Kim, J.-Y. Choi et al., “The prognosis and survivaloutcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival,” *Annals of Surgical Oncology*, vol. 16, no. 11, pp. 3028–3056, 2009.
191. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, et al. (2002) Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann Surg 235(6):759–766.
192. Chou F.-F., S.-M. Sheen-Chen, Y.-S. Chen, M.-C. Chen, and C.-L. Chen, “Surgical treatment of cholangiocarcinoma,” *Hepato-Gastroenterology*, vol. 44, no. 15, pp. 760–765, 1997.

193. Chouillard E, Cherqui D, Tayar C, Brunetti F, Fagniez PL: Anatomical bi- and trisegmentectomies as alternatives to extensive liver resections. Ann Surg 2003, 238:29-34.
194. Chouker A, Schachtner T, Schauer R, Dugas M, Lohe F, Martignoni A,Pollwein B, Niklas M, Rau HG, Jauch KW, Peter K, Thiel M: Effects of Pringle manoeuvre and ischaemic preconditioning on haemodynamic stability in patients undergoing elective hepatectomy: a randomized trial. Br J Anaesth 2004, 93:204-11.
195. Chow DH, Sinn LH, Ng KK, et al: Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and metastatic liver tumors: A comparative study. J Surg Oncol 94:565-571, 2006.
196. Chua SC, Groves AM, Kayani I, Menezes L, Gacinovic S, Du Y *et al*. (2007) The impact of 18F-FDG PET/CT in patients with liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:1906–1914. Epub 2007/08/24.
197. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. (2011) Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases – a systematic review. *Eur J Cancer* 48:1757–1765.
198. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. (2009) Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol* 10:278–286.
199. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M *et al*. (2009) Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 302:2338–2344. Epub 2009/12/03.
200. Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC. Hepatocellular carcinoma and portal vein invasion: results of treatment with transcatheter oily chemoembolization. AJR Am J Roentgenol 1995; 165: 315-321
201. Chun-Ying Wu, MPH; Yi-Ju Chen et al.Association Between Nucleoside Analogues and Risk of Hepatitis B Virus–Related Hepatocellular Carcinoma Recurrence Following Liver Resection. *JAMA.* 2012;308(18):1906-1913.
202. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? J Hepatol 2004;40:124–131.
203. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanus G, et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2004; 239:150-159.
204. Cioni D, Lencioni R, Rossi S, Garbagnati F, Donati F, Crocetti L, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: using contrast-enhanced harmonic power doppler sonography to assess treatment outcome. AJR Am J Roentgenol 2001;177:783–788.
205. Ciuni R, Biondi A, Grosso G, Nunnari G, Panascia E, Randisi L, et al. Nutritional aspects in patient undergoing liver resection. Updates Surg 2011;63:249-52.
206. Clarke RSJ, Johnston H, Sheridan B: The influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids. *Br J Anaesth* 42:295–299, 1970.
207. Clarke RSJ: Hyperglycemic response to different types of surgery and

anaesthesia. *Br J Anaesth* 42:45–52, 1970.
208. Clavien P-A, Oberkofler CE, Raptis DA, Lehmann K, Rickenbacher A, El-Badry AM.What is critical for liver surgery and partial liver transplantation: size or quality? *Hepatology* 2010; 52: 715–729.
209. Clavien P-A, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Medical Progress: Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl JMed* 2007; 356:1545–1559.
210. Clavien PA, Selzner M, Rudiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, Jochum W: A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. Ann Surg 2003, 238:843-50.
211. Clavien PA, Selzner N, Morse M et al. Downstaging of hepatocellular carcinoma and liver metastases from colorectal cancer by selective intraarterial chemotherapy. Surgery 2002;131:433– 442.
212. Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC: Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. Ann Surg 2000, 232:155-62.647.
213. Cockbain AJ, Masudi T, Lodge JP, Toogood GJ, Prasad KR. (2010) Predictors of blood transfusion requirement in elective liver resection. *HPB* 12:50–55.
214. Coelho JC, Claus CM, Machuca TN, Sobottka WH, Goncalves CG. Liver resection: 10-year experience from a single institution. Arq Gastroenterol 2004; 41: 229–33.
215. Cornell R. Gut-derived endotoxin elicits hepatotrophic factor secretion of liver regeneration. *Am J Physiol* 1985;249: R551–R562.
216. Couinaud C. Lobes et segments he´patiques: notes sur architecture anatomique et chirurgicale du foie. Presse Med. 1954; 62:709.
217. Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. Ann Surg 2008; 247: 451–455.
218. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. Liver Transpl 2006; 12:966.
219. Cucchetti, A., Piscaglia, F., Cescon, M., Ercolani, G. & Pinna, A. D. Systematic review of surgical resection vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 19, 4106–18 (2013).
220. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351:337–345.
221. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care *versus* supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer Lancet 1998; 352:1413–1418.
222. Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. Ann Surg. 1999;230:1–8.
223. Dagogo-Jack S., MD, K. George M.M. Alberti, DPhil; Management of Diabetes Mellitus in Surgical Patients; Diabetes Spectrum; Volume 15, Number 1,

2002.
224. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ *et al*. (1991) The predictive value of donor liver biopsies on the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 23 (1 Pt 2):1536–1537.
225. Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, Larsen K, Christoffersen P, Bendtsen F. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. Scand J Gastroenterol. 2009;44(10):1236-43.
226. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. Gut 2004;53:750–5.
227. Daniel Cherqui, MD; Stéphane Benoist, MD; Benoît Malassagne et al.Major Liver Resection for carcinoma in Jaundiced Patients Without Preoperative Biliary Drainage. Arch Surg ;2000;135(3): 302-308.
228. Daniel Jaeck, Philippe Bachellier et al. Surgical Resection of Hepatocellular Carcinoma.Post-operative Outcome and Long-term Results in Europe: An Overview; Liver Transpl 2004;10:S58 –S63.
229. Datta HK , Malik M, Nee l y R D. Hepaticsurgery - related hypophosphatemia. Clin Chim Acta 2007;380:13-23.
230. Day C,James O.hepatic steatosis:innocent bystander or guilty party?Hepatology,1998;27:1463-1466.
231. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. J Hepatol 2008;48 (Suppl 1):S104–12.
232. de Geus-Oei LF, Vriens D, van Laarhoven HW, van der Graaf WT, Oyen WJ. (2009) Monitoring and predicting response to therapy with 18FFDG PET in colorectal cancer: a systematic review. *J Nucl Med* 50 (Suppl. 1): 43S–54S. Epub 2009/06/24.
233. De Gramont A, Cervantes A, Andre T et al:OPTIMOX study: FOLFOX7/LV5FU2 compared to FOLFOX4 in patients with advanced colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 22: 251S, 2004,(abstr 3525)
234. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al:Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 18:2938-2947, 2000
235. de Gramont A, Figer A, SeymourMet al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer.J Clin Oncol 2000;18:2938 –2947.
236. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. (2008) R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 248:626–637.
237. de Jong M.C., 1H. Nathan, 1C. Sotiropoulos et al.Intrahepatic Cholangiocarcinoma: An International Multi-Institutional Analysis of Prognostic Factors and Lymph Node Assessment; JCO August 10, 2011 vol. 29 no. 23 3140-3145.
238. de Meijer V. E., B. T. Kalish,M. Puder, and J. N. M. IJzermans, "Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection," *British Journal of Surgery*, vol. 97,no. 9, pp. 1331–1339, 2010.
239. de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JN. (2010) Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *Br J*

Surg 97:1331–1339.
240. De Oliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. Ann Surg 2007;245:755-762.
241. De Pietri L, Montalti R, Begliomini B, Scaglioni G, Marconi G, Reggiani A, et al. Thromboelastographic changes in liver and pancreatic cancer surgery: hypercoagulability, hypocoagulability or normocoagulability? Eur J Anaesthesiol 2010;27:608-16.
242. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N *et al*. (2008) KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 19:508–515. Epub 2007/11/14.
243. de Santibañes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. Ann Surg 2012;255:415-7.
244. de Santibaces Eduardo, Victoria Ardiles, Fernando et al. Hepatic artery reconstruction first for the treatment of hilar cholangiocarcinoma Bismuth type IIIB with contralateral arterial invasion: a novel technical strategy; HPB 2012, 14, 67–70.
245. De Witt J, Misra VL, Leblanc JK, McHenry L, Sherman S. EUS-guided FNA of proximal biliary strictures after negative ERCP brush cytology results. Gastrointest Endosc 2006;64:325-333.
246. Decailliot F, Streich B, Heurtematte Y, Duvaldestin P, Cherqui D, Stephan F:Hemodynamic effects of portal triad clamping with and without pneumoperitoneum: an echocardiographic study. Anesth Analg 2005,100:617-22, table of contents.
247. Defining and Measuring Malnutrition and mortality. http:/ /www. micronutrient. org.
248. Delaunoit T, Alberts SR, Sargent DJ, et al: Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: Experience from Intergroup N9741. Ann Oncol 16:425-429, 2005
249. DeLeve LD. Hepatic microvasculature in liver injury. Semin Liver Dis 2007; 27:390.
250. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008. Crit Care Med 2008; 36: 296-327.
251. Dello SA, van Dam RM, Slangen JJ, van de Poll MC, Bemelmans MH, Greve JW *et al*. Liver volumetry plug and play: do it yourself with ImageJ. *World J Surg* 2007; 31:2215–2221.
252. Delva E, Barberousse JP, Boucherez C, Camus Y, Huguet C, Guilmet C: [Acidbase equilibrium and vascular exclusion of the liver: study of 30 extensive hepatectomies]. Ann Fr Anesth Reanim 1983, 2:80-5.
253. Delva E, Barberousse JP, Nordlinger B, Ollivier JM, Vacher B, Guilmet C, Huguet C: Hemodynamic and biochemical monitoring during major liver resection with use of hepatic vascular exclusion. Surgery 1984, 95:309-18.
254. Delva E, Camus Y, Paugam C, Parc R, Huguet C, Lienhart A: Hemodynamic effects of portal triad clamping in humans. Anesth Analg 1987, 66:864-8.

255. Demetris AJ, Kelly DM, Eghtesad B, Fontes P, Marsh JW, Tom K *et al*. Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 986–993.
256. Denecke T, Seehofer D, Steffen IG, et al. Arterial versus portal venous embolization for induction of hepatic hypertrophy before extended right hemihepatectomy in hilar cholangiocarcinomas: a prospective rando- mized study. J Vasc Interv Radiol 2011; 22:1254–1262.
257. Dentali F, Squizzato A, Caprioli M, Fiore V, Bernasconi M, Paganini E *et al*. (2011) Prevalence of arterial and venous thromboembolic events in diabetic patients with and without the metabolic syndrome: a cross sectional study. *Thromb Res* 127:299–302.
258. Desai HG; Cryptogenic Cirrhosis : A Vanishing Entity; JAPI • november 2009 • VO L. 57.
259. Detroz B, Sugarbaker PH, Knol JA, Petrelli N, Hughes KS: Causes of death in patients undergoing liver surgery. Cancer Treat Res 1994;69:241–257.
260. Diamond T, Parks RW. Perioperative management of obstructive jaundice. Br J Surg 1997; 84:147.
261. Didier Samuel, Rene Adam et al. Transplantation hepatique pour carcinome hepatocellulaire au-dela des criteres de Milan. Institut hepato-biliaire – Hopital Paul Brousse - Villejuif .
262. Didolkar MS, Fitzpatrick JL, Elias EG, Whitley N, Keramati B, Suter CM, et al: Risk factors before hepatectomy, hepatic function after hepatectomy and computed tomographic changes as indicators of mortality from hepatic failure. Surg Gynecol Obstet 1989;169:17–26.
263. Dietrich CF, Kratzer W, Strobe D, Danse E, Fessl R, Bunk A *et al*. (2006) Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol* 12:1699–1705. Epub 2006/04/06.
264. Dinant S, Gerhards MF, Rauws EA, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 872-880.
265. Dinant S, Gerhards MF, Rauws EA, et al. Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). *Ann Surg Oncol*. 2006;13:872–880.
266. Dindo Daniel,Nicolas Demartines, Pierre-Alain Clavien, Classification of Surgical Complications .A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. Ann Surg. 2004 Aug; 240(2): 205–213.
267. Dionigi G, Boni L, Rovera F, Rausei S, Cuffari S, Cantone G, et al. Effect of perioperative blood transfusion on clinical outcomes in hepatic surgery for cancer. World J Gastroenterol. 2009;15:3976–3983.
268. Dixon E, Abdalla E, Schwarz RE, Vauthey JN. AHPBA/SSO/SSAT sponsored consensus conference on multidisciplinary treatment of hepatocellular carcinoma. HPB 2010; 12:287–288.
269. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 2001;121:91–100.
270. Dixon JM, Armstrong CP, Duffy SW, Davies GC. Factors affecting morbidity

and mortality after surgery for obstructive jaundice: a review of 373 patients. Gut 1983; 24:845.
271. Dodd GD 3rd, Frank MS, Aribandi M, et al: Radiofrequency thermal ablation: Computer analysis of the size of the thermal injury created by overlapping ablations. AJR Am J Roentgenol 177:777-782, 2001
272. Donadon M, Ribero D, Morris-Stiff G, Abdalla EK, Vauthey JN. (2007) New paradigm in the management of liver-only metastases from colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 1:20–27.
273. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. Lancet 355:1041-1047, 2000
274. Du ZG, Wei YG, Chen KF, et al. Risk factors associated with early and late recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: a single institution's experience with 398 consecutive patients. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2014;13:153-61.
275. Dubois MJ,Orellana-Jimenez C, Melot C, et al.. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: a prospective, randomized, controlled, pilot study. Crit Care Med 2006;34:2536-40.
276. Duke M, Abelman W. The hemodynamic response to chronic anemia .Circulation 1969;39 : 503-515.
277. Dunn W, Xu R, Wingard DL, *et al*. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2263-71.
278. Duran, F. G., Piqueras, B., Romero, M., Clemente, G., et al. (1998). Pulmonary complications following orthotopic liver transplant. *Transplant Int*, 11(1), 255-259.
279. Dyer Z, Peltekian K, Veldhuyzen Van Zanten S. Review article: the changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Canada. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:17-22.
280. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery-executive summary. J Am Coll Cardiol 2002; 39:542–553.
281. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimetres complicating cirrhosis. Gastroenterology 1986;90:289 –298.
282. Ebata T, Watanabe H, Ajioka Y, et al. Pathological appraisal of lines of resection for bile duct carcinoma. *Br J Surg*. 2002;89:1260–1267.
283. Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, Desprйs JP, O'Hara G, Champagne J *et al*. (2007) Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery.*Circulation* 116 (11 Suppl):I213–I219.
284. Echahidi N, Pibarot P, Desprйs JP, Daigle JM, Mohty D, Voisine P *et al*. (2007) Metabolic syndrome increases operative mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *J Am Coll Cardiol* 50:843–851.
285. Eddie K. Abdalla, MD, Jean-Nicolas Vauthey, MD, Lee M. Ellis et al. Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases; Ann

Surg. 2004 Jun; 239(6): 818–827.
286. Edelman I, Leibman J. Anatomy of body water and electrolytes. *Am J Med* 1959;27 (2) 256- 277.
287. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti III A. Perihilar Bile Ducts. In: AJCC Cancer Staging Handbook. 7th ed. Chicago, IL: Springer; 2010:718.
288. Edge SB. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2009.
289. Edler L. Die traumatischen Verletzungen der parenchymatosen Unterleibsorgane (Leber, Milz, Pankreas, Nieren). Arch Klin. Chir. 1886-1887;34:343, 373, 738.
290. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer. 1954;7(3):462–503.
291. Edmondson HA. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In:Atlas of Tumor Pathology. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology;1958: section 7, part 25.
292. Edmunds LH Jr. (1998) Inflammatory response to cardiopulmonarybypass. *Ann Thorac Surg* 66 (5 Suppl):S12–S16.
293. Eguchi S, Kanematsu T, Arii S, Okazaki M, Okita K, Omata M, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. Surgery 2008;143:469e75.
294. Eid EA, Sheta SA, Mansour E. Low central venous pressure anesthesia in major hepatic resection. Middle East J Anesthesiol. 2005 Jun;18(2):367-77.
295. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R *et al*. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228–247. Epub 2008/12/23.
296. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*. 1986;73:727–731.
297. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 2006;44:865–73.
298. Elias D, de Baere T, Roche A, et al. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg.* 1999;86:784-788.
299. Elias D, Gilly F, Boutitie F et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28(1):63-8.
300. Elias D, Goere D, Boige V, Kohneh-Sharhi N, Malka D, Tomasic G *et al*. (2007) Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. *Ann Surg Oncol* 14:3188–3194.
301. Elias D, Goharin A, El OA, Taieb J, Duvillard P, Lasser P, et al. Usefulness of intraoperative radiofrequency thermoablation of liver tumours associated or not with hepatectomy. Eur J Surg Oncol. 2000;26:763–769.
302. Elias D, Lasser P, Debaene B, Doidy L, Billard V, Spencer A, Leclercq B:Intermittent vascular exclusion of the liver (without vena cava clamping) during

major hepatectomy. Br J Surg 1995, 82:1535-9.
303. Elias D, Lasser P, Rougier P, Ducreux M, Bognel C, Roche A: Frequency, technical aspects,results, and indications of major hepatectomy after prolonged intra-arterial hepatic chemotherapy for initially unresectable hepatic tumors. J Am Coll Surg 1995;180:213–219.
304. Elias D, Liberale G, Vernerey D et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: When resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. Ann Surg Oncol 2005;12:900 –909.
305. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. (2003) Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 90:567–574. Epub 2003/05/08.
306. Elias D, Youssef O, Sideris L et al. Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy. J Surg Oncol 2004;86:4 –9.
307. Elie K Chouillard1, Andrew A Gumbs, Daniel Cherqui; Vascular clamping in liver surgery: physiology, indications and techniques; Annals of Surgical Innovation and Research 2010, 4:2
308. Ellis LM, Curley SA, Grothey A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. J Clin Oncol 2005; 23:4853– 4855.
309. Ellsmere J, Kane R, Grinbaum R, Edwards M, Schneider B, Jones D. (2007) Intraoperative ultrasonography during planned liver resections: why are we still performing it? *Surg Endosc* 21:1280–1283. Epub 2007/ 02/13.
310. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;126:460-468.
311. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. Gastroenterology 2004;127:S27–S34.
312. Emir Hoti; Chady Salloum;Daniel Azoulay;Hepatic Resection with in situ Hypothermic Perfusion Is Superior to Other Resection Techniques; Dig Surg 2011;28:94–99.
313. Endo I, Gonen M, Yopp AC, Dalal KM, Zhou Q, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. Ann Surg 2008;248:84—96.
314. Englesbe M, Patel S, He K: Sarcopenia and post-liver transplant mortality. J Am Coll Surg 2010, 211(January 2010):271–278.
315. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. Ann Surg 2003;237:536–543.
316. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, et al. The role of lymphadenectomy for liver tumors: further considerations on the appropriateness of treatment strategy. Ann Surg. 2004;239:202-209.
317. Ercolani G, Ravaioli M, Grazi GL, Cescon M, Del Gaudio M, Vetrone G *et al*. (2008) Use of vascular clamping in hepatic surgery: lessons learned from 1260 liver resections. *Arch Surg* 143:380–387; discussion 388.
318. Ertle J, Dech^ene A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. Int J Cancer 2011;128:2436e43.

319. Esnaola NF, Mirza N, Lauwers GY, et al. Comparison of clinicopathologic characteristics and outcomes after resection in patients with hepatocellular carcinoma treated in the United States, France, and Japan. Ann Surg 2003;238:711–719.
320. Evangelos Prassas, Athanasios Petrou, Michael Kontos et al.;Radiofrequency ablation assisted resection for hepatocellular carcinoma: morbidity, mortality and long term survival. JBUON 2014; 19(1): 256-262 ISSN: 1107-0625, online ISSN: 2241-6293.
321. Evans CD, Oien KA, MacSween RN, Mills PR. Non-alcoholic steatohepatitis: a common cause of progressive chronic liver injury? J Clin Pathol 2002; 55: 689-92.
322. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection. Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486–2497.
323. Ezaki T, Seo Y, Tomoda H, et al. Partial hepatic resection under intermittent hepatic inflow occlusion in patients with chronic liver disease. Br J Surg 1992; 79:224-226.
324. Ezekiel 21, American Standard Version of the Holy Bible. 1901.
325. Falcone A, Masi G, Murr R et al. Biweekly irinotecan, oxaliplatin, and infusional 5FU/LV (FOLFOXIRI) versus FOLFIRI as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of a randomized, phase III trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). Presented at the 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, CA, January 28, 2006.
326. Fan ST, Lo CM, Lai E et al. Perioperative nutritional support in patientsundergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 1994;331:1547-52.
327. Fan ST, Lo CM, Liu CL, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. Ann Surg 1999; 229:322–330.
328. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Yong BH, Chan JK, Ng IO. (2000) Safety of donors in live donor liver transplantation using right lobe grafts. *Arch Surg* 135:336–340.
329. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. Ann Surg 2003;237:208–17.
330. Farges O, Fuks D. Les cholangiocarcinomes intrahйpatiques In: Chirurgie des cholangiocarcinomes intrahйpatiques, hilaires et vйsiculaires. In: Regimbeau JM, Pruvot FR, Farges O, editors.Rapport prйsentй au 111e Congrиs francёais de chirurgie. France: Arnette Wolker Kluver; 2009.
331. Farges O, Malassagne B, Flejou JF, et al. Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: a reappraisal. Ann Surg 1999; 229:210–5.
332. Farges O., D. Fuks;Clinical presentation and management of intrahepatic cholangiocarcinoma; Gastroentйrologie Clinique et Biologique (2010) 34, 191—199.
333. Farges O.;J.M.Regimbeau,D.Fuks et al.Multicentre European study of perioperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma.British Journal of Surgery;volume 100;issue 2,p.274-283;Jan.2013.
334. Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS. Child-Turcotte-Pugh

versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. Am J Surg 2004; 188:580.
335. Farrow SC, Fowkes FG, Lunn JN, Robertson IB, Samuel P. Epidemiology in anaesthesia II: Factors affecting mortality in hospital. Br J Anaesth. 1982;54:811–7.
336. Fasolato Silvano, Paolo Angeli, Lucia Dallagnese et al. Renal Failure and Bacterial Infections in Patients with Cirrhosis: Epidemiology and Clinical Features. Hepatology,2007;45:223-229.
337. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, et al. Natural history of non alcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. Hepatology 2004;40:820–6.
338. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. Hepatology 2006; 43:S45–S53.
339. Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes,progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 2004; 39:1477–1487.
340. Felekouras ES, DC Kaparelos, E. Papalampros .The History of Liver Surgery, Hepatectomy and Haemostasis. Hellenic Journal of Surgery 2010; 82: 5.
341. Feng Xia , Lin Wu,Wan-Yee Lau et al.Positive Lymph Node Metastasis Has a Marked Impact on the Long-Term Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma with Extrahepatic Metastasis. PLoS ONE 9(4): e95889. doi:10.1371/journal.
342. Feo Francesco, Rosa M. Pascale;Multifocal hepatocellular carcinoma: intrahepatic metastasis or multicentric carcinogenesis? Ann Transl Med 2015;3(1):4.
343. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008:Globocan 2008. Int J Cancer 2010;127:2893-917.
344. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). Ann Surg 2004; 240:438-447.
345. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, HawkinsWG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 845–853.
346. Ferzli G, David A, Kiel T. Laparoscopic resection of a large hepatic tumor. Surg Endosc. 1995;9:733-735.
347. Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llado L, Lopez-Ben S *et al*. (2007) Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Ann Oncol* 18:1190–1195. Epub 2007/04/17.
348. Figueras J, Lopez-Ben S, Llado L, Rafecas A, Torras J, Ramos E, Fabregat J, Jaurrieta E: Hilar dissection versus the “glissonean” approach and stapling of the pedicle for major hepatectomies: a prospective, randomized trial. Ann Surg 2003, 238:111-9.
349. Figueras J, Torras J, Valls C, et al: Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: A single-center experience with

501 patients. Dis Colon Rectum 50:478- 488, 2007
350. Folprecht G et al., Gruenberger T, Bechstein WO;Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):38-47.
351. Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: Correlation between tumour response and resection rates. Ann Oncol 2005;16:1311–1319.
352. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG et al. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. Ann Surg 1995; 222:426-434.
353. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 1997;15:938 –946.
354. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999;230:309 –318; discussion 318–321.
355. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T et al. Utility of ^{18}F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. Am J Surg 1999;178:282–287.
356. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western centre. Ann Surg. 1999;229:790–799. discussion 799–800.
357. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. (2002) Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 287:356–359.
358. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 61–74.
359. Foroutani A, Garland AM, Berber E, String A, Engle K, Ryan TL *et al*. (2000) Laparoscopic ultrasound vs triphasic computed tomography for detecting liver tumors. *Arch Surg* 135:933–938.
360. Fortner JG, Blumgart LH. A historic perspective of liver surgery for tumors at the end of the millennium. J Am Coll Surg 2001;193:210-222.
361. Fortner JG, Shiu MH, Howland WS et al. A new concept for hepatic lobectomy. Experimental studies and clinical application. Arch Surg 1971; 102:312-315.
362. Fortner JG, Shiu MH, Kinne DW, et al: Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. Ann Surg 1974; 180: 644–652.
363. Foster JH. History of liver surgery. Arch Surg 1991; 126:381-387.
364. Fowler WC, Eisenberg BL, Hoffman JP. Hepatic resection following systemic chemotherapy for metastatic colorectal carcinoma. J Surg Oncol 1992; 51:122-125.
365. Franco D, Capussotti L, Smadja C, Bouzari H, Meakins J, Kemeny F, et al. Resection of hepatocellular carcinomas.Results in 72 European patients with cirrhosis. Gastroenterology 1990;98:733-738.
366. François Cauchy, M.D., Fellow in Surgery,Olivier Soubrane, M.D., Professor of Surgery,Jacques Belghiti et al.Liver resection for HCC: Patient's selection and controversial scenarios; Best Practice & Research Clinical

Gastroenterology 28 (2014) 881-896.
367. Friedman LS, Maddrey WC. (1987) Surgery in the patient with liver disease. *Med Clin North Am* 71:453–476.
368. Frost EA, Thomson DA. Development of the post-anaesthetic care unit. Baillieres Clin Anaesthesiol. 1994;8:749–754.
369. Fujita S, Kim ID, Uryuhara K, Asonuma K, Egawa H, Kiuchi T *et al*. (2000) Hepatic grafts from live donors:donor morbidity for 470 cases of live donation. *Transpl Int* 13:333–339.
370. Fuks David,Safi Dokmak,Valer' rie Paradis,Momar Diouf,Francë ois Durand, Jacques Belghiti;Benefit of Initial Resection of Hepatocellular Carcinoma Followed by Transplantation in Case of Recurrence: An Intention-to-Treat Analysis; Hepatology;2012;55:132-140.
371. Fukuda S, Okuda K, Imamura M, Imamura I, Eriguchi N, Aoyagi S. Surgical resection combined with chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus:report of 19 cases. *Surgery* 2002; 131: 300-310
372. Fuster J, García-Valdecasas JC, Grande L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Results of surgical treatment in a European series. Ann Surg 1996;223:297–302.
373. G. Carrafiello, D. Lagan‘a, E. Cotta et al., “Radiofrequency ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma: preliminary experience,” *CardioVascular and Interventional Radiology*, vol. 33, no. 4, pp. 835–839, 2010.
374. Gagner M, Rogula T, Selzer D. Laparoscopic liver resection: benefits and controversies. Surg Clin North Am. 2004;84: 451-462.
375. Garcı'ıa-Miguel F. J., P. G. Serrano-Aguilar, and J. Lı'opez-Bastida, “Preoperative assessment,” *The Lancet*, vol. 362, no. 9397, pp. 1749–1757, 2003.
376. Garrison, R.N., et al., Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. Ann Surg, 1984. 199(6): p. 648-55.
377. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathological risk factors. Surgery 1994; 116:703–711.
378. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. Crit Care 2010;14:R147.
379. Geerts, W. H., Bergqvist, D., Pineo, G. F., Heit, J. A., Samama, C. M., Lassen, M. R., et al. (2008). Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th Edition, *Chest*, 133, 381S-453S.102 Hepatic Surgery.
380. Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T, et al. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. Acad Emerg Med 2006; 13:174–180.
381. Georgiades CS, Hong K, D‘Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol 2005; 16: 1653-1659.
382. Giacchetti S, Bjarnason G, Garufi C et al. First line infusion of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer: 4-day chronomodulated (FFL4–10) versus 2-day FOLFOX2. A multicenter randomized

phase III trial of the Chronotherapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 05963). Presented at the 2004 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, New Orleans, LA, June 5, 2004.
383. Giannini EG, Risso D, Testa R, et al. Prevalence and prognostic significance of the presence of esophageal varices in patients with hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:1378–84.
384. Gillams AR, Lees WR: Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. Abdom Imaging 30:419-426, 2005.
385. Gillams AR, Lees WR: Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. Eur Radiol 14:2261-2267, 2004
386. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, Coppola C, Ferraioli G. Complications after percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of liver tumors: 3-year experience with 336 patients at a single center. AJR Am J Roentgenol 2005;184:207-211.
387. Glance LG, Wissler R, Mukamel DB, Li Y, Diachun CA, Salloum R *et al*. (2010) Perioperative outcomes among patients with the modified metabolic syndrome who are undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 113:859–872.
388. Glisson F. Anatomia Hepatis. London, Typ. Du-Gardianis. 1654.
389. Gluck T. Ueber die Bedeutung physiologisch-chirurgischer Experimente an der Leber. Arch. Klin. Chir. (Berl.) 29:139, 1883.
390. Goere D, Farges O, Leporrier J, et al. Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. J Gastrointest Surg 2006;10:365–370.
391. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC et al. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: adiologicpathologic correlation. Cancer 2000; 88:2452-2463.
392. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancies: a unfied approach to underlyng principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. AJR Am J Roentgenol 2000;174:323–331.
393. Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L, Rittman WJ, Mueller PR. Radiofrequency tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode. Acad Radiol 1996;3:636–644.
394. Goldberg SN, Hahn PF, Tanabe KK, Mueller PR, Schima W, Athanasoulis CA, et al. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? J Vasc Interv Radiol 1998;9:101–115.
395. Goldman L: Cardiac risk in noncardiac surgery: an update. *Anesth Analg* 80:810–820, 1995
396. Gomez D, Malik HZ, Bonney GK, Wong V, Toogood GJ, Lodge JP *et al*. (2007) Steatosis predicts postoperative morbidity following hepatic resection for colorectal metastasis. *Br J Surg* 94:1395–1402.
397. Goto Y, Nagino M, Nimura Y. Doppler estimation of portal blood flow after percutaneous transhepatic portal vein embolization. Ann Surg 1998; 228:209–213.
398. Gouma DJ, Coelho JC, Schlegel JF, et al. The effect of preoperative internal and external biliary drainage on mortality of jaundiced rats. Arch Surg. 1987;122:731–734.

399. Grainge M. J., J.West,M. Solaymani-Dodaran, G. P. Aithal, and T. R. Card, “The antecedents of biliary cancer: a primary care case-control study in the United Kingdom,” *British Journal of Cancer*, vol. 100, no. 1, pp. 178–180, 2009.
400. Grande L, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, et al. Obstructive jaundice and wound healing. Br J Surg 1990; 77:440.
401. Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, et al. Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. *Ann Surg*. 2001;234(1):71-78.
402. Greenwood SM, Leffler CT, Minkowitz S. The increased mortality rate of open liver biopsy in alcoholic hepatitis. Surg Gynecol Obstet 1972; 134:600.
403. Greig JD, Krukowski ZH, Matheson NA. Surgical morbidity and mortality in one hundred and twenty-nine patients with obstructive jaundice. Br J Surg 1988; 75:216.
404. Greve JW, Gouma DJ, Soeters PB, Buurman WA. Suppression of cellular immunity in obstructive jaundice is caused by endotoxins: a study with germ-free rats. Gastroenterology 1990; 98:478.
405. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al: Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracilleucovorin fluorouracilleucovorin, irinotecan and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol 22:1209-1214, 2004
406. Group formed to establish “Guidelines for evidence-based clinical practice for the treatment of liver cancer.” Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma (in Japanese). Tokyo:Kanehara; 2005.
407. Grundy SM. (2007) Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 92:399–404.
408. Grundy SM. (2008) Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:629–636.
409. Gruttadauria S, Luca A. Mandala L, Miraglia R, Gridelli B. Sequential preoperative ipsilateral portal and arterial embolization in patients with colorectal liver metastases. World J Surg 2006; 30:576–578.
410. Gruttadauria S, Mandala’ L, Miraglia R et al. Successful treatment of small-for-size syndrome in adult-to-adult living-related liver transplantation: single center series. Clin Transplant 2007;21:761-66.
411. Guedj N, Zhan Q, Perigny M, Rautou PE, Degos F, Belghiti J,et al. Comparative protein expression profiles of hilar and peripheral hepatic cholangiocarcinomas. J Hepatol 2009;51: 93—101.
412. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 1999;27:633–638.
413. Gumbs AA, Bar-Zakai B, Gayet B: Totally laparoscopic extended left hepatectomy. J Gastrointest Surg 2008, 12:1152.
414. Gumbs AA, Gayet B, Gagner M: Laparoscopic liver resection: when to use the laparoscopic stapler device. HPB (Oxford) 2008, 10:296-303.
415. Gumbs AA, Gayet B: Video: the lateral laparoscopic approach to lesions in the posterior segments. J Gastrointest Surg 2008, 12:1154.
416. Gurusamy KS, Sheth H, Kumar Y et al. withdrawn: Methods of vascular occlusion for elective liver resections. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan

21;(1).
417. Guthrie RD Jr,Hines C Jr.Use of intravenous albumin in the critically ill patient. Am J Gastroenterol 1991;86:255-63.
418. Guzman G, Brunt EM, Petrovic LM, Chejfec G, Layden TJ, Cotler SJ. Does nonalcoholic fatty liver disease predispose patients to hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis? Arch Pathol Lab Med 2008; 132: 1761-66.
419. Haboubi NY, Ali HH, Whitwell HL, Ackrill P. Role of endothelial cell injury in the spectrum of azathioprine-induced liver disease after renal transplant: light microscopy and ultrastructural observations. Am J Gastroenterol 1988; 83:256.
420. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary artery disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339:229–234.
421. Halliday AW, Benjamin IS, Blumgart LH: Nutritional risk factors in major hepatobiliary surgery. J Parenter Enteral Nutr 1988;12:43–48.
422. Halter JB, Pflug AE, Porte D Jr: Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man. *J Clin Endocrinol Metab* 45:936–944, 1977.
423. Halter JB, Pflug AE: Relationship of impaired insulin secretion during surgical stress to anesthesia and catecholamine release. *J Clin Endocrinol Metab* 51:1093–1098, 1980.
424. Hamady ZZ, Cameron IC, Wyatt J, Prasad RK, Toogood GJ, Lodge JP. (2006) Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1cm rule. *Eur J Surg Oncol* 32:557–563. Epub 2006/04/04.
425. Hamady ZZ, Malik HZ, Finch R et al (2006) Hepatic resection for colorectal metastasis: impact of tumour size. Ann Surg Oncol 13:1493-1439
426. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K *et al*. (2005) The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 143:722–728.
427. Hammond CL, Lee TK, Ballatori N. Novel roles for glutathione in gene expression, cell death, and membrane transport of organic solutes. J Hepatol 2001;34:946-54.
428. Hammond J. S.1, I. N.Guha, I. J. Beckingham1 and al. Prediction, prevention and management of postresection liver failure; *British Journal of Surgery* 2011; 98: 1188–1200.
429. Hanje AJ, Patel T. Preoperative evaluation of patients with liver disease. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007; 4:266.
430. Hannoun L, Balladur P, Delva E et al. ["Ex situ-in vivo" surgery of the liver: a new technique in liver surgery. Principles and preliminary results]. Gastroenterol Clin Biol 1991; 15:758-761.
431. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ *et al*. (2004) Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4963–4971.
432. Hansen PB, Jensen BL & Skott O (1998) Chloride regulates afferent arteriolar contraction in response to depolarization.Hypertension 32, 1066–1070.
433. Hao CY, Ji JF. Surgical treatment of liver metastases of colorectal cancer:

Strategies and controversies in 2006. Eur J Surg Oncol 2006;32:473– 483.
434. Hardy KJ. Liver surgery: the past 2000 years. Aust N Z J Surg 1990; 60:811-817.
435. Harewood GC. Endoscopic tissue diagnosis of cholangiocarcinoma. Curr Opin Gastroenterol 2008;24:627-630.
436. Hargrove MD Jr. Chronic active hepatitis: possible adverse effect of exploratory laparotomy. Surgery 1970; 68:771.
437. Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dцrr M, Baumeister SE, Vцlzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. Hepatology 2009; 50: 1403-11.
438. Hartwig W., T. Hackert, U. Hinz et al., “Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome,” *Annals of Surgery*, vol. 250, no. 1, pp. 81–87, 2009.
439. Harvey P. The Oxford Companion to Classical Literature. Oxford. Clarendon Press, p. 348. 1937.
440. Harville DD,Summerskill WH.Surgery in acute hepatitis. Causes and effects. JAMA 1963; 184:257.
441. Hasegawa K, Makuuchi M, Kokudo N, Izumi N, Ichida T et al.Impact of histologically confirmed lymph node metastases on patient survival after surgical resection for hepatocellular carcinoma: report of a Japanese nationwide survey. Ann Surg. 2014 Jan;259(1):166-70. doi: 10.1097/SLA.0b013e31828d4960.
442. Hasegawa K, Takayama T, Orii R, et al. Effect of hypoventilation on bleeding during hepatic resection: a randomized controlled trial. *Arch Surg*. 2002;137(3):311-315.
443. Hashimoto E. and K. Tokushige, “Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH,” *Journal of Gastroenterology*, vol. 46, supplement 1, pp. 63–69, 2011.
444. Hashimoto T, Kokudo N, Orii R, et al. Intraoperative blood salvage during liver resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2007;245(5):686-691.
445. Hassab MA. Gastroesophageal decongestion and splenectomy in the treatment of esophageal varices in bilharzial cirrhosis: further. studies with a report on 355 operations. Surgery 1967; 61:169–176.
446. Hatanaka K, Kudo M, Minami Y, Maekawa K. (2008) Sonazoidenhanced ultrasonography for diagnosis of hepatic malignancies: comparison with contrast-enhanced CT. *Oncology* 75 (Suppl. 1):42–47. Epub 2009/02/20.
447. Hayashi S, Baba Y, Ueno K, et al. Acceleration of primary liver tumor growth rate in embolized hepatic lobe after portal vein embolization. Acta Radiol 2007; 48:721–727.
448. HBV: Liver Biopsy: www. Hbvadvocate.org /hepatitis/ factsheets_pdf /Liver% 20Biopsy.pdf
449. Healey JE, Jr. SPC. Anatomy of the biliary ducts within the human liver. Arch. Surg. 1953; 66:599.
450. Heaney JP, Stanton WK, Halbert DS et al. An improved technic for vascular isolation of the liver: experimental study and case reports. Ann Surg 1966; 163:237-241.
451. Hees PS, Fleg JL, Mirza ZA, Ahmed S, Siu CO, Shapiro EP. Effects of

normal aging on left ventricular lusitropic, inotropic, and chronotropic responses to dobutamine. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1440-1447.
452. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Pedersen R,Kremers W, et al. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. Transplantation 2006;82:1703-1707.
453. Hemming AW, Reed AI, Fujita S, Foley DP, Howard RJ.Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; 241: 693-699; discussion 699-702 .
454. Hempel A, Maasch C, Heintze U et al.: High glucose concentrations increase endothelial cell permeability via activation of protein kinase C alpha. *Circ Res* 81:363–369, 1997
455. Hendlisz A, Golfinopoulos V, Garcia C, Covas A, Emonts P, Ameye L. *et al*. (2011) Serial FDG-PET/CT for early outcome prediction in patients with metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy. *Ann Oncol* 23:1687–1693.
456. Hermanek P, Hendson D, Hutter R. TNM supplement 1993: a commentary on uniform use. Berlin: Springer-Verlag, 1993.
457. Hidalgo E, Asthana S, Nishio H, Wyatt J, Toogood GJ, Prasad KR, Lodge JP. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: the Leeds experience. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 787-794
458. Higashi H, Matsumata T, Adachi E, et al. Influence of viral hepatitis status on operative morbidity and mortality in patients with primary hepatocellular carcinoma. Br J Surg 1994; 81:1342.
459. Hildebrand P, Leibecke T, Kleemann M, et al:Influence of operator experience in radiofrequency ablation of malignant liver tumours on treatment outcome. Eur J Surg Oncol 32:430-434, 2006.
460. Hirano S, Kondo S, Tanaka E, Shichinohe T, Tsuchikawa T, Kato K. Safety of combined resection of the middle hepatic artery in right hemihepatectomy for hilar biliary malignancy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 796-801
461. Hiroshi Imamura MD,PhD,Yasuji Seyama,Masatoshi Makuuchi Md,PhD,One Thousand Fifty-Six hepatectomies without mortality in 8 Years-Arch Surg 2003,138,1198-1206.
462. Hitt E.,C.P.Vega.Mild preoperative anemia increases mortality risk in noncardiac surgary.Lancet.Published online October 6,2011.
463. Hjortsjo CH. The topography of the intrahepatic duct system. Acta. Anat. 1951; 11:599.
464. Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. Arch Surg 1999;/134:/261-6.
465. Hodgson W, Delguerico L. Preliminary experience in liver surgery using the ultrasonic scalpel. Surgery. 1984;95:230-233.
466. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al, Comparison of oral capecitabine versus intravenous 5- fluorouracil plus leucovorin /Mayo Clinic regimen/ as first- line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer. Results of a randomized phase III study. J Clin Oncol, 2001; 19: 2282- 2292

467. Homer. The Iliad, Book XX, translated by E.V. Rieu. Hammondsworth, Penguin Books, 1950, p. 378.
468. Hompes D, Aerts R, Penninckx F, Topal B et al. Laparoscopic liver resection using radiofrequency coagulation.Surg Endosc. 2007 Feb;21(2):175-80. Epub 2006 Nov 21.
469. Hong S, Youn YN, Yoo KJ. (2010) Metabolic syndrome as a risk factor for postoperative kidney injury after off-pump coronary artery bypass surgery. *Circ J* 74:1121–1126.
470. Hosokawa Isamu; Hiroaki Shimizu, MD; Hiroyuki Yoshidome et al. Surgical Strategy for Hilar Cholangiocarcinoma of the Left-side PredominanceCurrent Role of Left Trisectionectomy; Annals of Surgery. 2014;259(6):1178-1185.
471. http://gihep.com/calculators/hepatology/clip/.
472. Hu Q-G, Zheng Q-C. The influence of enteral nutrition in postoperative patients with poor liver function. World J Gastroenterol 2003;9:843-46.
473. Hubbard BL, Gibbons RJ, Lapeyre AC III, Zinsmeister AR, Clements IP. Identification of severe coronary artery disease using simple clinical parameters. Coron Artery Dis. 1992;152:309-312.
474. Hudcova, J., Mc Nicol, E., Quah, C., Lau, J., & Carr, D. B. (2006). Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*.
475. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. Surgery 1986; 100:278-284.
476. Hughes KS, Simon R, Soughorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. *Surgery*. 1988;103:278 –288.
477. Huguet C, Gallot D, Offenstadt G, Coloigner M: [Total vascular exclusion of the liver in extensive hepatic exeresis. Value and limits]. Nouv Presse Med 1976, 5:1189-92.
478. Huguet C, Gavelli A, Bona S. Hepatic resection with ischemia of the liver exceeding one hour. J Am Coll Surg 1994; 178:454-458.
479. Huguet C, Nordlinger B, Galopin JJ, Bloch P, Gallot D. Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. Surg Gynecol Obstet. 1978;147:689-693.
480. Hui AM, Kawasaki S, Makuuchi M, Nakayama J, Ikegami T, Miyagawa S. (1994) Liver injury following normothermic ischemia in steatotic rat liver. *Hepatology* 20:1287–1293.
481. Hui JM, Farrell GC, Kench JG, George J. High sensitivity Creactive protein values do not reliably predict the severity of histological changes in NAFLD. Hepatology 2004; 39: 1458-9.
482. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, *et al*. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. Hepatology 2003; 38: 420-27.
483. Hung NR, Chantrain L, Dechambre S. Peliosis hepatis revealed by biliary colic in a patient with oral contraceptive use. Acta Chir Belg 2004; 104:727.
484. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan,fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J

Med 2004;350:2335–2342.
485. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335–2342..
486. Hwang S, Lee SG, Ko GY, et al. Sequential preoperative ipsilateral hepatic vein embolization after portal vein embolization to induce further liver regeneration in patients with hepatobiliary malignancy. Ann Surg 2009; 249:608–616.
487. Hwang ST, Cho YK, Park JH, *et al*. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease to colorectal adenomatous polyps. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 562-7.
488. Hwang ST, Cho YK, Yun JW, *et al*. Impact of NAFLD on microalbuminuria in patients with prediabetes and diabetes. Intern Med J 2010; 40: 437-42
489. Hyder O., J. W. Marsh, R. Salem et al., “Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multiinstitutional analysis,” *Annals of Surgical Oncology*, vol. 20, no. 12, pp. 3779–3786, 2013.
490. Hyodo M, Mogensen AM, Larsen PN, et al. Idiopathic extensive peliosis hepatis treated with liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2004; 11:371.
491. Iakova P, Awad SS, Timchenko NA. Aging reduces proliferative capacities of liver by switching pathways of C/ EBPalpha growth arrest. Cell 2003; 113: 495–506.
492. Igami T, Nagino M, Oda K, Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, et al.Clinicopathologic study of cholangiocarcinoma with superficial spread.Ann Surg 2009;249:296-302.
493. Igami T, Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, Sugawara G, Nimura Y, Nagino M. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the “new era”: the Nagoya University experience.*J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 449-454
494. Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Okita K, Omata M, Takayasu K, Yamaoka Y. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in aJapanese nationwide survey. *Cancer* 2004; 101: 796-802
495. Ikai I, Arii S, Okazaki M, et al. Report of the 17th nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. Hepatol Res 2007;37:676–691.
496. Ikai I, Hatano E, Hasegawa S et al. Prognostic index for patients with hepatocellular carcinoma combined with tumor thrombosis in the major portal vein. J Am Coll Surg 2006; 202:431-438.
497. Ikai I, Yamamoto Y, Yamamoto N, Terajima H, Hatano E, Shimahara Y, Yamaoka Y. Results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma invading major portal and/or hepatic veins. Surg Oncol Clin N Am 2003;12:65-75.
498. Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, et al. Risk factors for tumor recurrence and prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1993;71:19–25.
499. Ikeda M, Okada S, Ueno H, Okusaka T, Kuriyama H. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection in patients with small hepatocellular carcinoma: a comparative study. Jpn J Clin Oncol 2001;31:322–326.
500. Ikeyama T, Nagino M, Oda K, Ebata T, Nishio H, Nimura Y. Surgical

approach to bismuth Type I and II hilar cholangiocarcinomas: audit of 54 consecutive cases. *Ann Surg* 2007; 246: 1052-1057

501. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. (2005) Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 12:16–22. Epub 2005/03/09.
502. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K *et al*. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003; 138: 1198–1206.
503. Imamura H, Shimada R, Kubota M, et al. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. Hepatology 1999;29:1099–105.
504. Imamura H,Matsuyama Y,Tanaka E. et al.Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy.J Hapatology 2003,38,200-7.
505. Inoue Y, Hasegawa K, Ishizawa T, Aoki T, Sano K, Beck Y, et al.Is there any difference in survival according to the portal tumor thrombectomy method in patients with hepatocellular carcinoma?Surgery. 2009;145:9–19.
506. Inoue Y, Miki C, Kusunoki M: Nutritional status and cytokine-related protein breakdown in elderly patients with gastrointestinal malignancies. J Surg Oncol 2004;86:91–98.
507. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL Jr. Liver transplantation
508. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL Jr. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. Gastroenterology 2008;134:1342-1351.
509. Ishikawa Y, Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Matsumoto S, Bando K, et al. Prospective randomized controlled study of short-term perioperative oral nutrition with branched chain amino acids in patients undergoing liver surgery. Hepatogastroenterology 2010;57:583-90.
510. Ishizaki Y, Yoshimoto J, Miwa K, Sugo H, Kawasaki S. Safety of prolonged intermittent pringle maneuver during hepatic resection. Arch Surg 2006;141:649e53.
511. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2008; 134: 1908.
512. Ishizawa Takeaki, MD; Kiyoshi Hasegawa et al. Risk Factors and Management of Ascites After Liver Resection to Treat Hepatocellular Carcinoma. Arch Surg. 2009;144(1):46-51.**.**
513. Ishizawa Takeaki, MD; Kiyoshi Hasegawa, Norihiro Kokudo et al.Risk Factors and Management of Ascites After Liver Resection to Treat Hepatocellular Carcinoma. *Arch Surg.* 2009;144(1):46-51. doi:10.1001/archsurg.2008.511.3
514. Ishizawa Takeaki,Kiyoshi Hasegawa Taku Aoki et al.Neither Multiple Tumors Nor Portal Hypertension Are Surgical Contraindications for Hepatocellular Carcinoma;Gastroenterology; 2008 ;134:1908–1916.
515. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Horie T, Kubota K. (2007) Inflammationbased prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 246:1047–1051.
516. Ismail T, Angrisani L, Gunson BK, Hubscher SG, Buckels JA, Neuberger

JM, et al. Primary hepatic malignancy: the role of liver transplantation. Br J Surg 1990;77:983-987.
517. Israel O, Mor M, Gaitini D et al. Combined functional and structural evaluation of cancer patients with a hybrid camera-based PET/CT system using (18)F-FDG. J Nucl Med 2002;43:1129–1136.
518. Ito F, Agni R, Rettammel RJ, Been MJ, Cho CS, Mahvi DM, et al.Resection of hilar cholangiocarcinoma: concomitant liver resection decreases hepatic recurrence. Ann Surg 2008;248:273-279.
519. Ito K, Ito H, Allen PJ, Gonen M, Klimstra D, D'Angelica MI,Fong Y, DeMatteo RP, Brennan MF, Blumgart LH, Jarnagin WR. Adequate lymph node assessment for extrahepatic bile duct adenocarcinoma. *Ann Surg* 2010; 251: 675-681 [PMID:20224368]
520. Iwasaki M, Takada Y, Hayashi M, Minamiguchi S, Haga H, Maetani Y *et al*. (2004) Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation. *Transplantation* 78:1501–1505.
521. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg*. 1999.
522. Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw Jr BW, Starzl TE. Role of liver transplantation in cancer therapy. Ann Surg 1985;202:401-407.
523. Izumi R, Shimizu K, Ii T, et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in patients undergoing hepatic resection. *Gastroenterology*. 1994;106:720 –727.
524. Jacob M, Chappell D, Conzen P, Wilkes MM et al.. Small-volume resuscitation with hyperoncotic albumin: a systematic review of randomized clinical trials. Crit Care 2008;12:R34.
525. Jacobsen KR, Ranek L, Tygstrup N. Liver function and blood flow in normal man during infusion of vasopressin. Scand J Clin Lab Invest 1969; 24: 279–84.
526. Jacques Belghiti,Roger Noun, MD, Robert Malafosse et al.Continuous Versus Intermittent Portal Triad Clamping for Liver Resection A Controlled Study;Annals of surgery;1999;Vol. 229,No. 3, 369-375.
527. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P *et al*. (1997) Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. Association Francaise de Chirurgie. *Br J Surg* 84:977–980. Epub 1997/07/01.
528. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E. *et al*. (2002) Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 9:430–438.
529. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. Ann Surg 2004;240:1037-49; discussion 1049-51.
530. Jaeschke H, Farhood A. Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. Am J Physiol 1991; 260:G355-362.
531. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia–reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G15–G26.

532. Jaffe BM, Donegan WL, Watson F, et al. Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. Surg Gynecol Obstet 1968; 127:1–11.
533. Jaffe CC. (2006) Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives. *J Clin Oncol* 24:3245–3251. Epub 2006/07/11
534. Jakobs TF, Hoffmann RT, Trumm C, et al: Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: Mid-term results in 68 patients. Anticancer Res 26:671-680, 2006
535. Jang MJ, Choi WI, Bang SM, Lee T, Kim YK, Ageno W *et al*. (2009) Metabolic syndrome is associated with venous thromboembolism in the Korean population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:311– 315.
536. Japanese Research Society for Portal Hypertension. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. Jpn J Surg 1980;10:84–87.
537. Japanese Society of Biliary Surgery. General Rules for Surgical and Pathological Studies on Cancer of Biliary Tract. 5th ed. Tokyo, Japan: Kanehara; 2003.
538. Jardine LA,Jenkins-Manning S,Davies MW et al.. Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2004;3.
539. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BS J, Youssef BA M, Klimstra D, Blumgart LH.Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001; 234: 507-517.
540. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S *et al*. (2002) Improvement in perioperative outcome after hepatic resection:analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 236:397–406.
541. Jarnagin WR, Gonen M, Maithel SK, et al. A prospective randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared to standard intraoperative management in patients undergoing major hepatic resection. *Ann Surg*. 2008;248(3):360-369.
542. Jennifer S. Au; Catherine T. Frenette; Management of Hepatocellular Carcinoma: Current Status and Future Directions; Gut and Liver, Vol. 9, No. 4, July 2015, pp. 437-448
543. Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, Hokland P, Juhl CO, Madsen G *et al*. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 513–516.
544. Jepsen P, Vilstrup H, Mellemkjaer L, *et al*. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver — a registry-based cohort study. Hepatogastroenterology 2003; 50: 2101-4.
545. Jessica P. Simons,Sing Chau Ng, MS; Joshua S. Hill, MD; Shimul A. Shah,Zheng Zhou,Jennifer F. Tseng. In-Hospital Mortality From Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma A Simple Risk Score. Cancer 2010;116:1733–8. VC 2010 American Cancer Society.
546. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. Diabet Med 2005;22:1141–5.
547. Johnson M, Mannar R, Wu AV: Correlation between blood loss and inferior vena caval pressure during liver resection. Br J Surg 1998, 85:188-90.
548. Johnson TN, Tucker GT, Tanner MS, Rostami–Hodjegan A.Changes in

liver volume from birth to adulthood: a meta-analysis. Liver Transpl 2005;11:1481–1493.
549. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Hepatology 2001;33:1080-1086.
550. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Biskup W, Neumann U, Rudolph B, et al. Extended liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: A comparison of the prognostic accuracy of the fifth and sixth editions of the TNM classification. Ann Surg 2009;249:303—9.
551. Jones C, L Kelliher, C Bigham, N Quiney;Acute liver failure following hepatic resection: incidence, presentation,prevention and management in ICU; JICS Volume 14, Number 2, April 2013.
552. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. (1998) Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg* 85:1058– 1060.
553. Joosten J, Jager G, Oyen W, et al: Cryosurgery and radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 31: 1152-1159, 2005
554. Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, Saito T, Kitade H, Matsui Y, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the elderly. J Surg Oncol. 2009;99:154–160.
555. Kaido T, Yoshikawa A, Seto S, Yamaoka S, Sato M, Ishii T, Inoue K, Imamura M. Hepatocyte growth factor supply accelerates compensatory hypertrophy caused by portal branch ligation in normal and jaundiced rats. *J Surg Res* 1999; 85: 115-119 [PMID: 10383847 DOI: 10.1006/jsre.1999.5639]
556. Kaiser MJ, Bauer JM, Rämsch C et al.Mini Nutritional Assessment International Group. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment.J Am Geriatr Soc. 2010 Sep;58(9):1734-8.
557. Kamel IR, Fishman EK. (2004) Recent advances in CT imaging of liver metastases. *Cancer J.* 10:104–120.
558. Kanai M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Miyachi M, Goto Y. Preoperative intrahepatic segmental cholangitis in patients with advanced carcinoma involving the hepatic hilus. *Surgery* 1996; 119: 498-504.
559. Kanai T, Hirohashi S, Upton MP, et al. Pathology of small hepatocellular carcinoma. A proposal for a new gross classification.*Cancer.* 1987;60:810–819.
560. Kandutsch S, Klinger M, Hacker S, Wrba F, Gruenberger B, Gruenberger T. Patterns of hepatotoxicity after chemotherapy for colorectal cancer liver metastases. Eur J Surg Oncol 2008; 34: 1231-6.
561. Kanematsu M., H. Kondo, S. Goshima et al., “Imaging liver metastases: review and update,” *European Journal of Radiology*, vol. 58, no. 2, pp. 217–228, 2006.
562. Kang H, Greenson JK, Omo JT, Chao C, Peterman D, Anderson L *et al*.(2006) Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol* 101:2247–2253.
563. Kang MJ, Kim SW. Optimal procedure for preoperative biliary drainage in

patients with hilar cholangiocarcinoma.*World J Surg* 2013; 37: 1745-1746 [PMID: 23604343 DOI:10.1007/s00268-013-2058.
564. Karanjia ND, Lordan JT, Fawcett WJ *et al*. Survival and recurrence after neo-adjuvant chemotherapy and liver resection for colorectal metastases –a ten year study. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:838-43.
565. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, *et al.* Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg 2006; 243: 1-7.
566. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al., eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. New York: Mcgraw-Hill, 2008.
567. Kato M, Kubota K, Kita J, Shimoda M, Rokkaku K, Sawada T: Effect of infrahepatic inferior vena cava clamping on bleeding during hepatic dissection: a prospective, randomized, controlled study. World J Surg 2008, 32:1082-7.
568. Kato M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Miyachi M, et al. Carcinoma of the common bile duct with superficial spread to the intrahepatic segmental bile ducts: a case report. Am Surg 1997;63:943-947.
569. Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Sugihara K *et al*. (2003) Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum* 46 (10 Suppl.):S22–S31. Epub 2003/10/08.
570. Katz S.Assessing self-maintenance:Activities of daily living, mobility and instrumental activities of daily living.JAGS,1983;31/12/,721-726.
571. Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, Haba S, Eto K, Ehira N, Yamato H, Kudo T, Tanaka E, Hirano S, Kondo S, Asaka M. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 2011; 46: 242-248.
572. Keen WW. On resection of the liver, especially for hepatic tumors. Boston Med Surg J. 1892;126:405.
573. Keen WW. Removal of an angioma of the liver by elastic constriction external to the abdominal cavity, with a table of 59 cases of operations for hepatic tumors. Pa Med J. 1897;1:193.
574. Keen WW. Report of a case of resection of the liver for the removal of a neoplasm with a table of seventy-six cases of resection of the liver for hepatic tumors. Ann Surg. 1899;30:267.
575. Kemeny N, Eid A, Stockman J et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone plus high-dose mitomycin C for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal carcinoma. J Surg Oncol 2005;91:97–101.
576. Kemeny N, Fata F: Arterial, portal or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 6:39-49, 1999.
577. Kemeny N, Jarnagin W, Gonen M et al. Phase I/II study of hepatic arterial therapy with floxuridine and dexamethasone in combination with intravenous irinotecan as adjuvant treatment after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:3303–3309.
578. Kemeny N, Jarnagin W, Paty P et al. Phase I trial of systemic oxaliplatin combination chemotherapy with hepatic arterial infusion in patients with

unresectable liver metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol 2005;23:4888–4896.
579. Kemeny N, Kemeny MM, Lawrence TS. Liver metastases. In: Abeloff MD,Armitage JO, Niederhuber JE et al., eds. Clinical Oncology, Third Edition. Philadelphia: Elsevier, 2004:1141–1178.
580. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. Oncology (Williston Park) 2006;20:1161–1176, 1179; discussion 1179–1180, 1185–1186..
581. Kemeny Nancy;Presurgical Chemotherapy in Patients Being Considered for Liver Resection; The Oncologist 2007;12:825–839.
582. Khalil HI, Patterson SA, Panicek DM. (2005) Hepatic lesions deemed too small to characterize at CT: prevalence and importance in women with breast cancer. *Radiology* 235:872–878.
583. Khan AZ, Morris-Stiff G, Makuuchi M. (2009) Patterns of chemotherapyinduced hepatic injury and their implications for patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 16:137–144.
584. Khan KN, Yatsuhashi H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. J Hepatol 2000;32:269 –278.
585. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. Lancet 2005;366:1303-1314.
586. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. HPB (Oxford) 2008; 10:77-82.
587. Kim JY, Kim MH, Lee TY, Hwang CY, Kim JS, Yun SC, et al. Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging. Am J Gastroenterol 2008;103:1145-1151.
588. Kim SJ, Kim DG, Lee MD. Effects of branched-chain amino acid infusions on liver regeneration and plasma amino acid patterns in partially hepatectomized rats. Hepatogastroenterology 2011;58:1280- 5.
589. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: Evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. Ann Surg 2009;250:540-8.
590. Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, Nimura Y. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection. *Ann Surg* 2001; 233: 385-392 [PMID: 11224627]
591. Kiyoshi Hasegawa ,Norihiro Kokudo ,Keiji Sano,Masatoshi Makuuchi.Single HCC between 2 and 5 cm: the grey zone Surgeon's perspective.J Hepatobiliary Pancreat Sci (2010) 17:430–433;DOI 10.1007/s00534-009-0245-9.
592. Kiyoshi Hasegawa, MD, PhD,Norihiro Kokudo, MD, PhD,Hiroshi Imamura Annals of Surgery Prognostic Impact of Anatomic Resection for Hepatocellular Carcinoma;Volume 242, Number 2, August 2005.
593. Kiyoshi Hasegawa;,Masatoshi Makuuchi,Tadatoshi Takayama et al. Surgical resection vs. percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: A

preliminary report of the Japanese nationwide survey; *J Hepatol*. 2008;49:589–594.
594. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW *et al*. (2005) Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. *Hepatology* 41:1313–1321.
595. Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a registry report of the impact of tumour. Ann Surg 1998; 228: 479-490.
596. Klompje J, Petrelli NJ, Herrera L, Mittelman A: The prognostic value of preoperative alkaline phosphatase for resection of solitary liver metastasis from colorectal carcinoma. Eur J Surg Oncol 1987;13:345–347.
597. Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, et al. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. Br J Surg 2013;100:388-94.
598. Kobayashi M., K. Ikeda, S. Saitoh et al., "Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in japanese patients with Hepatitis C virus-related cirrhosis," *Cancer*, vol. 88, no. 11, pp. 2471–2477, 2000.
599. Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, Ohyama K, Horie Y, Suou T, et al. Predictive factors for intrahepatic recurrence after percutaneous ethanol injection therapy for small hepatocellular carcinoma.Cancer 2000;88:529 –537.
600. Koh DM, Scurr E, Collins D, Kanber B, Norman A, Leach MO *et al*. (2007) Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients. *AJR Am J Roentgenol* 188:1001–1008.
601. Kojiro M, Nakashima O. Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with special reference to small early stage tumors. Semin Liver Dis 1999;19:287-296.
602. Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an eastern point of view. Liver Transpl 2004;10(Suppl):3A– 8A.
603. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y *et al*. (2002) Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 137:833–840. Epub 2002/ 07/03.
604. Kokudo N, Tada K, Seki M, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embo- lization. Hepatology 2001; 34:267–272.
605. Kokudo Takashi, Kiyoshi Hasegawa, Satoshi Yamamoto et al.Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis. Journal of Hepatology 2014 vol. 61 j 583–588.
606. Kondo S, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S, Morikawa T, Katoh H. Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of a prospective study. *Ann Surg* 2004; 240: 95-101 [PMID: 15213624 DOI: 10.1097/01.sla.0000129491.43855.6b]
607. Konopke R, Kersting S, Bergert H, Bloomenthal A, Gastmeier J, Saeger HD *et al*. (2007) Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases: a prospective trial to compare transcutaneous unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography in patients undergoing laparotomy. *Int J Colorectal Dis* 22:201–

207.
608. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS *et al*. (2003) Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 7:1034–1044.
609. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP *et al*. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2003; 237: 860–869.
610. Koperna T, Kisser M, Schulz F. Hepatic resection in the elderly. World J Surg 1998; 22: 406–12.
611. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. (2005) Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke* 36:1366–1371.
612. Kosari K, Gomes M, Hunter D, et al: Local, intrahepatic, and systemic recurrence patterns after radiofrequency ablation of hepatic malignancies.J Gastrointest Surg 6:255-263, 2002
613. Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg* 1999; 230: 663-671 [PMID: 10561090]
614. Kousnetzoff M. Sur la re/section partielle du foie. Rev.Chir. 1896 ; 16:501.
615. Koyama K.Takagi Y.Experimental and clinical studies on the effect of biliary drainage in obstructive jaundice.Am J Surg 1981;142;293-299.
616. Krishna K.Varadhan,Dileep N. Lobo; A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. Proceedings of the Nutrition Society (2010), 69, 488–498.
617. Kruskal JB, Kane RA. (2006) Intraoperative US of the liver: techniques and clinical applications. *Radiographics* 26:1067–1084.
618. Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, Hamba H. Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. World J Surg 1995;19: 637–41.
619. Kubo Shoji, Shigekazu Takemura et al. Effects of lamivudine on outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with active replication of hepatitis B.Hepatology research. February 2007.Volume 37, Issue 2.Pages 85–165.
620. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K *et al*. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997; 26: 1176–1181.
621. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). J Gastroenterol.2003;38:207-215.
622. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. Hepatology 2003; 38: 413-9.
623. Kumada K, Ozawa K, Okamoto R, Takayasu T, Yamaguchi M, Yamamoto

Y, Higashiyama H, Morikawa S, Sasaki H,Shimahara Y. Hepatic resection for advanced hepatocellular carcinoma with removal of portal vein tumor thrombi. *Surgery* 1990; 108: 821-827

624. Kumada T, Nakano S, Takeda I, et al. Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1997;25:87–92.

625. L.S.Friedman MD.E.B.Keeffe-Handbook of liver disease-second edition-churchill livingstone.

626. Laeseke PF, Sampson LA, Brace CL, et al: Unintended thermal injuries from radiofrequency ablation: Protection with 5% dextrose in water. AJR Am J Roentgenol 186:S249-S254, 2006 (suppl)

627. Laeseke PF, Sampson LA, Winter TC 3rd, et al: Use of dextrose 5% in water instead of saline to protect against inadvertent radiofrequency injuries. AJR Am J Roentgenol 184:1026-1027, 2005

628. Laissy JP, Trillaud H, Douek P. MR angiography: noninvasive vascular imaging of the abdomen. Abdom Imaging 2002; 27:488-506.

629. Lang H, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Schmitz KJ, Paul A, Hilgard P, et al. Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma:single-institution experience of 158 patients. J Am Coll Surg 2009;208:218—28.

630. Langenbuch C. Ein Fall von Resection eines linksseitigen Schnurlappens der Leber. Heilung. Berl. Klin. Wochenschr. 1888; 25:37.

631. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H, Bang N, Bolvig L, Christiansen T *et al*. (2007) The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective doubleblinded study. *Eur J Radiol* 62:302–307.

632. Lau SH, Lau WY. Current therapy of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11: 12-17 [PMID: 22251465 DOI: 10.1016/s1499-3872(11)60119-7]

633. Lau WY, Ho SK, Yu SC, Lai EC, Liew CT, Leung TW. Salvage surgery following downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004; 240: 299-305

634. Lau WY, Sangro B, Chen PJ, Cheng et al. Treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: the emerging role for radioembolization using yttrium-90. Oncology. 2013;84(5):311-8. doi: 10.1159/000348325. Epub 2013 Apr 18.

635. Launois B, Jamieson GG: The posterior intrahepatic approach for hepatectomy or removal of segments of the liver. Surg Gynecol Obstet 1992, 174:155-8.

636. Laut WW. Hepatic vasculature: a conceptual review. Gastroenterology 1981; 81: 159–73.

637. Laut WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. Am J Physiol 1985; 249: G549–56.

638. Lautt WW, Legare DJ, Ezzat WR: Quantitation of the hepatic arterial buffer response to graded changes in portal blood flow. Gastroenterology 1990, 556.98:1024-8.

639. Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. Gastroenterology 2005; 128:1655-1667.

640. Lazorthes F, Chiotasso P, Chevreau P, Materre JP, Roques J: Hepatectomy with initial suprahilar control of intrahepatic portal pedicles. Surgery 1993, 113:103-8.
641. Lee A. Fleisher et al.2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery.
642. Lee CW, Chan KM, Lee CF et al.Hepatic resection for hepatocellular carcinoma with lymph node metastasis: clinicopathological analysis and survival outcome. Asian J Surg. 2011 Apr;34(2):53-62.
643. Lee SG, Song GW, Hwang S, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:476–489.
644. Lee SW, Park SH, Kim KW, Choi EK, Shin YM, Kim PN *et al*. (2007) Unenhanced CT for assessment of macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index. *Radiology* 244:479–485.
645. Lee TH, Goldman L. The coronary care unit turns 25: historical trends and future directions. Ann Intern Med. 1988;108:887–894.
646. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major non-cardiac surgery. Circulation 1999; 100:1043–1049.
647. Lee YT: Liver function tests after ligation of hepatic artery. J Surg Oncol 1978;10:305–320.
648. Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis:randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology 2003;228:235–240.
649. Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, Paolicchi A, Carrai M, Maltinti G, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients. Cancer 1995;76:1737–1746.
650. Lencioni R, Goletti O, Armillotta N, Paolicchi A, Moretti M, Cioni D, et al. Radio-frequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. Eur Radiol 1998;8:1205–1211.
651. Lencioni R, Veltri A, Guglielmi A, Bianchini M, Filauro M, Bartolozzi C, et al. Complications of percutaneous radiofrequency ablation of liver malignancies with expandable multiprobe needles: results of a multicenter study. Radiology 2003; 229 (P):671.
652. Lentner C (editor) (1981) Geigy Scientific Tables. Vol. 1. Units of Measurement, Body Fluids, Composition of the Body, Nutrition. 8th ed. Basle: Ciba-Geigy Ltd.
653. Leung A.A., F.A. McAlister. Preopertive hyponatriemia and perioperative complications.Arch Intern Med.2012;172;19;1474-1482.
654. Lewandowski RJ, Geschwind JF, Liapi E, Salem R. Transcatheter intraarterial therapies: rationale and overview. Radiology 2011; 259: 641–657. 40. Michalopoulos GK. Liver regeneration. J Cell Physiol 2007; 213: 286–300.

655. Li AK. Grey Turner Memorial Lecture. Changing role of liver surgeons. World J Surg 1999; 23:1-5.
656. Li J, Girotti P, Konigsrainer I, et al. ALPPS in right trisectionectomy: A safe procedure to avoid postoperative liver failure? J Gastrointest Surg 2013;17:956-61.
657. Li SQ, Liang LJ, Huang JF, Li Z: Ischemic preconditioning protects liver from hepatectomy under hepatic inflow occlusion for hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis. World J Gastroenterol 2004, 10:2580-4.
658. Liau KH, Ruo L, Shia J, et al. Outcome of partial hepatectomy for large (>10 cm) hepatocellular carcinoma. Cancer. 2005;104:1948-1955.
659. Lim C, Compagnon P, Sebagh M, Salloum C, Calderaro J, Luciani A, Pascal G, Laurent A, Levesque E, Maggi U, Feray C, Cherqui D, Castaing D, Azoulay D.Hepatectomy for hepatocellular carcinoma larger than 10 cm: preoperative risk stratification to prevent futile surgery. HPB (Oxford). 2015 Jul;17(7):611-23. doi: 10.1111/hpb.12416. Epub 2015 May 16.
660. Lindsay J. Wrighton, Karen R. O'Bosky, Jukes P. Namm, Maheswari Senthil.Postoperative management after hepatic resection. Review Article. Journal of Gastrointestinal Oncology, Vol 3, No 1, March 2012.
661. Little SA, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. (2002) Diabetes is associated with increased perioperative mortality but equivalent long-term outcome after hepatic resection for colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 6:88–94.
662. Liu CL, Fan ST, Cheung ST, Lo CM, Ng IO,Wong J. Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: a prospective randomized controlled study. Ann Surg 2006;244:194e203.
663. Liu CL, Fan ST, Lo CM et al. Management of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: single-center experience. J Clin Oncol 2001; 19:3725-3732.
664. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tung-Ping Poon R, Wong J. Anterior approach for major right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2000;232:25e31.
665. Liu J, Ludwig T, Ebraheim NA. Effect of the blood HbA1c level on surgical treatment outcomes of diabetics with ankle fractures. Orthop Surg. 2013 Aug;5(3):203-8.
666. Lius A. Di un adenoma del fegato. Centralblatt Fur Chir.1887/1886;5:99.
667. Liver Cancer Study Group of Japan. *Classification of Primary Liver Cancer*. First English Edition, Tokyo: Kanehara Press Co.; 1997.
668. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, De Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: longterm results of percutaneous ethanol injection. Radiology 1995;197:101–108.
669. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. Radiology 2000;214:761–768.
670. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. Radiology 1999;210:655– 661.

671. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? Hepatology 2008;47:82-89.
672. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. Radiology 2003;226:441– 451.
673. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19:329 –338.
674. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, Brú C, Rodés J, Bruix J. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. Hepatology 1999; 29: 62-67
675. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. Hepatology 1999;30:1434 –1440.
676. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378–390.
677. Llovet JM,Burroughs A,Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003;362:1907-1917.
678. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma.*Hepatology* 2002; 35: 1164-1171.
679. Lobo DN & Allison SP (2005) Fluid, electrolyte and nutrient replacement. In The New Aird's Companion in Surgical Studies, pp. 20–41 [KG Burnand, AE Young, J Lucas et al. editors]. London: Churchill Livingstone.
680. Lobo DN (2004) Sir David Cuthbertson medal lecture. Fluid, electrolytes and nutrition: physiological and clinical aspects. Proc Nutr Soc 63, 453–466.
681. Lobo DN (2009) Fluid overload and surgical outcome: another piece in the jigsaw. Ann Surg 249, 186–188.
682. Lobo DN, Bjarnason K, Field J et al. (1999) Changes in weight, fluid balance and serum albumin in patients referred for nutritional support. Clin Nutr 18, 197–201.
683. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR et al. (2002) Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. Lancet 359, 1812–1818.
684. Lobo DN, Macafee DA & Allison SP (2006) How perioperative fluid balance influences post-operative outcomes. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 20, 439–455.
685. Lobo DN, Stanga Z, Aloysius MM et al. (2010) Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: a randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. Crit Care Med 38, 464–470.
686. Lobo DN, Stanga Z, Simpson JAD et al. (2001) Dilution and redistribution effects of rapid 2-litre infusions of 0.9% (w/v) saline and 5% (w/v) dextrose on

haematological parameters and serum biochemistry in normal subjects: a double-blind crossover study. Clin Sci (Lond) 101, 173–179.
687. Lohsiriwat V, Pongsanguansuk W, Lertakyamanee N, Lohsiriwat D. (2010) Impact of metabolic syndrome on the short-term outcomes of colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 53:186–191**.**
688. Lonardo A, Loria P. Insulin resistance, type 2 diabetes and chronic liver disease. A deadly trio. Clinical Medicine: Endocrinology and Diabetes 2009: 281-88.
689. Longmire WP. Tumors of the extrahepatic biliary radicals. *Curr Probl Cancer* 1976;1:1-45
690. Longo WE, Virgo KS et al. : Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. Dis Colon Rectum 2000;43:83–91.
691. Lordan JT, Karanjia ND. (2010) 'Close shave' in liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 36:47–51. Epub 2009/06/09.
692. Lorenzo C. S. F., W. M. L. Limm, F. Lurie, and L. L. Wong, "Factors affecting outcome in liver resection," *HPB*, vol. 7, no. 3, pp. 226–230, 2005.
693. Lortat-Jacob JL, Robert HG. Hepatectomie droite regle. Presse Med. 1952; 60:549.
694. Lowenthal D, Zeile M, Lim WY, Wybranski C, Fischbach F, Wieners G. *et al*. (2011) Detection and characterisation of focal liver lesions in colorectal carcinoma patients: comparison of diffusion-weighted and Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 21:832–840. Epub 2010/10/05.
695. Lu DS, Raman SS, Limanond P, et al: Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors. J Vasc Interv Radiol 14:1267-1274, 2003.
696. Lu DS, Reber HA, Krasny RM, Kadell BM, Sayre J. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. AJR Am J Roentgenol 1997;168:1439-1443.
697. Lü MD, Kuang M, Liang LJ, et al. Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2006; 86:801-805.
698. Luigi Solbiati,Tito Livraghi, S. Nahum Goldberg; Percutaneous Radio-frequency Ablation of Hepatic Metastasesfrom Colorectal Cancer:Long-term Results in 117 Patients;Radiology;2001;oct;vol 221;issue 1.
699. Luiz R., Alberti,A.Petroianu.Importance of the evaluation of serum albumin concentration in postoperative period of patients submitted to major surgeries.2010;23(2): 86-89.
700. Luo J, Guo RP, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. Ann Surg Oncol 2011;18(2):413–420.
701. Maartje van den Broek.Assessing outcomes of liver surgery:current status and future prospects. www.e-pubs.nl/?epub=maartjevandenbroek.
702. Machi J, Uchida S, Sumida K, et al: Ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors: Percutaneous, laparoscopic, and open surgical approaches. J Gastrointest Surg 5:477-489, 2001
703. Madhava Pai;Long R;Nagi A.Habib et al.;Liver resection with bipolar

radiofrequency device: HabibTM 4X; HPB, 2008; 10: 256-260.
704. Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. J Vasc Interv Radiol 2005; 16:779–790.
705. Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. J Vasc Interv Radiol 2005; 16:779–90.
706. Maeda T, Takenaka K, Taguchi K, Kajiyava K, Shirabe K, Shimada M, et al. Small hepatocellular carcinoma with minute satellite nodules. Hepatogastroenterology 2000;47:1063-1066.
707. Majno PE, Pretre R, Mentha G, Morel P. (1996) Operative injury to the hepatic artery. Consequences of a biliary-enteric anastomosis and principles for rational management. *Arch Surg* 131:211–215.
708. Makino H, Shimizu H, Ito H, Kimura F, Ambiru S, Togawa A *et al*. Changes in growth factor and cytokine expression in biliary obstructed rat liver and their relationship with delayed liver regeneration after partial hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2053–2059.
709. Makuuchi MMori TGunvén PYamazaki SHasegawa H Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164 (2) 155- 158.
710. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. Ultrasound Med Biol 1983; Suppl 2:493-497.
711. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy.Surg Gynecol Obstet. 1986;161:346 –350.
712. Makuuchi M, Kokudo N. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the fi rst evidence based guidelines from Japan. World J Gastroenterol 2006;12(5):828–9.
713. Makuuchi M, Kosuge T, Lygidakis NJ. New possibilities for major liver surgery in patients with Klatskin tumors or primary hepatocellular carcinoma: an old problem revisited. Hepatogastroenterology. 1991;38:329-336.
714. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, et al. Surgery for small liver cancers. Semin Surg Oncol 1993;9:298–304.
715. Makuuchi M, Mori T, Gunven P, Yamazaki S, Hasagawa H. Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. Surg Gynecol Obstet 1987; 164:155-158.
716. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. Surgery 1990; 107:521–527.
717. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. Surgery 1990; 107: 521-527 [PMID: 2333592]
718. Makuuchi Masatoshi,Tomoo Kosuge, Tadatoshi Takayama et al. Surgery for small liver cancers. Seminars in Surgical Oncology..94Volume 9, Issue 4, pages 298–304, July/August 1993.
719. Malafosse R, Penna C, Sa Cunha A, et al:Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. Ann Oncol 12:887-894, 2001

720. Malis LI (1996) Electrosurgery. Technical note. J Neurosurg, 85:970–975.
721. Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. Ann Surg 1997;226 (6) 704- 711.
722. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia:Churchill Livingstone, 2010: 987-1010.
723. Mann DV, LamWW,HjelmNM, SoNMC, Yeung DKW, Metreweli C *et al*. Biliary drainage for obstructive jaundice enhances hepatic energy status in humans: a 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *Gut* 2002; 50: 118–122.
724. Mansour, A., et al., Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. Surgery, 1997. 122(4): p. 730-5; discussion 735-6.
725. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C,Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. Gastroenterology 2003;124:1792-801.
726. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R *et al*. (2003) Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 37:917–923.
727. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R *et al*. (2003) Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 37:917–923.
728. Margarit C, Escartin A, Castells L, Vargas V, Allende E, Bilbao I. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child–Turcotte–Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. Liver Transpl. 2005;11:1242–1251.
729. Margarson MP,Soni N.. Serum albumin: touchstone or totem? Anaesthesia 1998;53:789-803.
730. Margulies DR, Hiatt JR, Vinson D, et al. Relationship of hyperglycemia and severity of illness to neurologic outcomes in head injury patients. Am Surg 1994; 60:387–390.
731. Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K:Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes.*Diabetes Care* 15:256–260, 1992.
732. Marjanovic G, Villain C, Juettner E et al. (2009) Impact of different crystalloid volume regimes on intestinal anastomotic stability. Ann Surg 249, 181–185.
733. Martin E, Hansen E, Peter K. Acute limited normovolemic hemodilution: a method for avoiding homologous transfusions. World J Surg. 1978;11:53–9.
734. Martin GS,Moss M,Wheeler AP, et al.. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. Crit Care Med 2005;33:1681.
735. Martin R, Paty P, Fong Y et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. J Am Coll Surg 2003; .197:233–241, discussion 241–242.

736. Martin RC 2nd, Jarnagin WR, Fong Y, Biernacki P, Blumgart LH, DeMatteo RP. The use of fresh frozen plasma after major hepatic resection for colorectal metastasis: is there a standard for transfusion? J Am Coll Surg 2003;196:402-9.
737. Martin RC 2nd, Scoggins CR, McMasters KM: A phase II study of radiofrequency ablation of unresectable metastatic colorectal cancer with hepatic arterial infusion pump chemotherapy. J Surg Oncol 93:387-393, 2006.
738. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ.Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999;116:1413–9.
739. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999; 116: 1413 -19.
740. Mayberry JC, Welker KJ, Goldman RK et al. (2003) Mechanism of acute ascites formation after trauma resuscitation. Arch Surg 138, 773–776.
741. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. Ann Surg 2004; 240:900-909.
742. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693-699.
743. McCall J, Koea J, Gunn K *et al*. Liver resections in Auckland 1998-2001: mortality, morbidity and blood product use. *N Z Med J* 2001;114:266-72.
744. McClusky DA, III, Skandalakis LJ, Colborn GL et al. Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress World J Surg 1997; 21:330-342.
745. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Furrer K, Clavien PA.(2007) Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy: a matched case-control study. *Ann Surg* 245:923– 30.
746. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Mullhaupt B, Weber M, Clavien PA. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study. Ann Surg 2007; 246: 940-46.
747. McMurray JF: Wound healing with diabetes mellitus: better glucose control for better healing in diabetes. *Surg Clin North Am* 64:769–778, 1984.
748. Mechcatie Elizabeth et al.04, Hypoalbuminemia linked to increased surgical risks in obese patients ACS Surgery News Digital Network, SIS annual meeting; May 9, 2014: 04 emechcatie@frontlinemedcom.com.
749. Mehrabi A, Mood ZA, Roshanaei N, Fonouni H, Müller SA, Schmied BM, Hinz U, Weitz J, Büchler MW, Schmidt J. Mesohepatectomy as an option for the treatment of central liver tumors. *J Am Coll Surg* 2008; 207: 499-509 [PMID: 18926451]
750. Melendez J, Ferri E, Zwillman M, et al. Extended hepatic resection: a 6-year retrospective study of risk factors for perioperative mortality. J Am Coll Surg 2001;192:47–53.
751. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y *et al*.(1998) Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anaesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg* 187:620–625.

752. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864–874.
753. Mendez CM, McClain CJ,Marsano LS. Albumin therapy in clinical practice. Nutr Clin Pract 2005;20:314-20.
754. Merry AF, Ramage MC, Whitlock RM, Laycock GJ, Smith W, Stenhouse D *et al*. (1992) First-time coronary artery bypass grafting: the anaesthetist as a risk factor. *Br J Anaesth* 68:6–12.
755. Messmer K, Kreimeier U, Intaglietta M. Present state of intentional hemodilution. Eur Surg Res 1986;18:254–63.
756. Messmer K. Hemodilution. Surg Clin North Am. 1975; 55:659–78.
757. Messmer KFW. Acceptable Hematocrit levels in Surgical Patients. World J Surg 1987;11:41–6.
758. Michalopoulos GK, Zarnegav R. Hepatocyte growth factor. *Hepatology* 1992; 15: 149-155 [PMID: 1530787 DOI: 10.1002/ hep.1840150125]
759. Michalopoulos GK. Liver regeneration. *J Cell Physiol* 2007;213: 286–300.
760. Michelle L. DeOliveira, Richard D. Schulick,2 Yuji Nimura, Peter Neuhaus,Pierre-Alain Clavien, New Staging System and a Registry for Perihilar Cholangiocarcinoma; Hetatology 2011;53:1363-1371.
761. Mikkelsen WP, Kern WH. The influence of acute hyaline necrosis on survival after emergency and elective portacaval shunt. Major Probl Clin Surg 1974; 14:233.
762. Mikkelsen WP, Turrill FL, Kern WH. Acute hyaline necrosis of the liver. A surgical trap. Am J Surg 1968; 116:266.
763. Mikkelsen WP. Therapeutic portacaval shunt. Preliminary data on controlled trial and morbid effects of acute hyaline necrosis. Arch Surg 1974; 108:302.
764. Mimoz, O., Incagnoli, P., Josse, C., Gillon, M. C., Kuhlman, L., Mirand, A., et al. (2001). Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia*, 56, 520-5.
765. Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, Yamaoka Y, Makuuchi M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan. Ann Surg 2007;245:909—22.
766. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 2003;238:703–710.
767. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Ohtomo K. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Ann Surg* 2001;233: 379-384
768. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G et al (2000) Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. Ann Surg 231:487-99.
769. Minagawa Masami, Masatoshi Makuuchi. Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus. *World J Gastroenterol*

2006 December 21; 12(47): 7561-7567.
770. Miner TJ, Brennan MF, Jaques DP: A prospective,symptom related, outcomes analysis of 1022 palliative procedures for advanced cancer. Ann Surg 2004;240:719–726.
771. Mingzhe Weng, Yong Zhang ,Di Zhou, Yong Yang; Radiofrequency Ablation versus Resection for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Meta-Analysis; September 21, 2012 DOI: 10.1371
772. Miranda DR, Rivera-Fernandez R, Nap RE. Critical care medicine in the hospital: lessons from the EURICUS-studies. Med Intensiva. 2007;31:194–203.
773. Mittal B, Deutsch M, Iwatsuki S. Primary cancers of the extrahepatic biliary passages. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11:849–855.
774. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, et al. Criteria for safe hepatic resection. Am J Surg 1995; 169:589–94.
775. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S. Outcome of extended right hepatectomy after biliary drainage in hilar bile duct cancer. Arch Surg 1995;/130:/759-63.
776. Miyake H, Tashiro S, Fujii M, Sasaki K, Takagai T (2004) Efficacy of only left side approach in a case of unsuccessful reconstruction of the right hepatic artery after left hepatic lobectomy with caudate lobectomy. Hepatogastroenterol 51:372–374**.**
777. Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Ambiru S, Shimizu H, Yoshidome H *et al*. (2000) Unilateral hepatic artery reconstruction is unnecessary in biliary tract carcinomas involving lobar hepatic artery: implications of interlobar hepatic artery and its preservation. *Hepatogastroenterology* 47:1526–1530.
778. Miyazaki M, Kato A, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M *et al*. (2007)Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma:does it work or not? *Surgery* 141:581–588**.**.
779. Mochizuki H, Togo S, Tanaka K, Endo I, Shimada H. Early enteral nutrition after hepatectomy to prevent postoperative infection. Hepatogastroenterology 2000;47:1407-10**.**.
780. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy. J Clin Oncol 1993;11: 2386–2390.
781. Mohamed Daabiss.American Society of Anaesthesiologists physical status classification. Indian J Anaesth. 2011 Mar-Apr; 55(2): 111–115.
782. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. JAMA 2003; 289:76–79.
783. Moore FD (1959) Metabolic Care of the Surgical Patient. Philadelphia, PA: W.B. Saunders.
784. Morimoto M, Sugimori K, Shirato K, Kokawa A, Tomita N, Saito T, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with radiofrequency ablation: radiologic-histologic correlation during follow-up periods. Hepatology 2002;35:1467–1475.
785. Moritz Koch, MD,Peter Kienle et al.Detection of Hematogenous Tumor Cell Dissemination Predicts Tumor Relapse in Patients Undergoing Surgical Resection of Colorectal Liver Metastases; (Ann Surg 2005;241: 199–205).
786. Moriyasu F, Itoh K. (2009) Efficacy of perflubutane microbubbleenhanced ultrasound in the characterization and detection of focal liver lesions: phase 3

multicenter clinical trial. *AJR Am J Roentgenol* 193:86– 95. Epub 2009/06/23.
787. Mukhtar A,El Masry A, Moniem AA et al.. The impact of maintaining normal serum albumin level following living related liver transplantation: does serum albumin level affect the course? A pilot study. Transplant Proc 2007;39:3214-8.
788. Mullen JL, Buzby GP, Waldman MT, et al: Prediction of operative morbidity and mortality by preoperative nutritional assessment. Surg Forum 1979;30:80–82.
789. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK *et al*. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007;204:854-62.
790. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. J Am Coll Surg 2007; 204: 854–62.
791. Muratore A, Ribero D, Zimmitti G, Mellano A, Langella S, Capussotti L. (2010) Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 17:1324–1329. Epub 2009/10/23.
792. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986, 74:1124-36.
793. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis:natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Ann Med 2011; 43: 617-49.
794. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:705-13.
795. Myers JD, Hickam JB. An estimation of the hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption in heart failure. J Clin Invest 1948; 27: 620–7.
796. Mythen M. G. and A. R. Webb, “The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction,” *Intensive Care Medicine*, vol. 20, no. 3, pp. 203–209, 1994.
797. Naga Chalasani, Zobair Younossi, Joel E. Lavine et al. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association; HEPATOLOGY, Vol. 55, No. 6, 2012.
798. Nagino M, Kamiya J, Arai T, et al. "Anatomic" right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2006;243:28–32.
799. Nagino M, Kamiya J, Arai T, Nishio H, Ebata T, Nimura Y. ‘‘Anatomic’’ right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 2006;/243:/28-32.
800. Nagino M, Kamiya J, Arai T, Nishio H, Ebata T, Nimura Y. ‘‘Anatomic’’ right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 2006;243:/2832.
801. Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Ebata T, Arai T, Nimura Y. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up.Ann Surg 2006;243:364-372.
802. Nagino M, Kanai M, Morioka A, et al. Portal and arterial embolization

before extensive liver resection in patients with markedly poor functional reserve. J Vasc Interv Radiol 2000; 11:1063–1068.
803. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, et al. Changes in hepatic lobe volume in biliary tract cancer patients after right portal vein embolization. Hepatol- ogy 1995; 21:434–439.
804. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kanai M, Hayakawa N, Yamamoto H. Immediate increase in arterial blood flow in embolized hepatic segments after portal vein embolization: CT demonstration. AJR Am J Roentgenol 1998; 171:1037–1039.
805. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Kanai M, Miyachi M, et al. Preoperative management of hilar cholangiocarcinoma. J Hepatobil Pancreat Surg 1995;/2:/215_23.
806. Nagino M, Nimura Y, Nishio H, Ebata T, Igami T, Matsushita M et al. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases. Ann Surg 2010;252:115-123.691.45.
807. Nagino M. Perihilar cholangiocarcinoma: a surgeon's viewpoint on current topics. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1165-1176
808. Nagino Masato, MD, Junichi Kamiya, MD, Hideki Nishio;Two Hundred Forty Consecutive Portal Vein Embolizations Before Extended Hepatectomy for Biliary Cancer;Surgical Outcome and Long-term Follow-Up; Ann Surg Oncol 2012; 19: 1602-1608.
809. Nakamura T, Kimura T, Umehara Y, Suzuki K, Okamoto K, Okumura T, et al. Long-term survival after report resection of pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma: report of two cases. Surg Today 2005;35:890–2.
810. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, *et al.* Sinusoidal injury increases increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. Ann Surg 2008; 247: 118-24.
811. Nakashima T, Kojiro M. Pathologic characteristics of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 1986;6:259 –266.
812. Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M, Okuda K, Nakashima M, Kojiro M. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type. Hepatol Res 2003;26:142-147.
813. Nakayama T, Tsuchikawa T, Shichinohe T, Nakamura T, Ebihara Y, Hirano S. Pathological confirmation of para-aortic lymph node status as a potential criterion for the selection of intrahepatic cholangiocarcinoma patients for radical resection with regional lymph node dissection. World J Surg. 2014 Jul;38(7):1763-8. doi: 10.1007/s00268-013-2433-7.
814. Narita M, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E, Pessaux P, Jaeck D. Two-stage hepatectomy procedure to treat initially unresectable multiple bilobar colorectal liver metastases: technical aspects. Dig Surg 2011; 28:121–126.
815. Narita M, Oussoultzoglou E, Jaeck D, et al. Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases. Br J Surg 2011; 98: 1463–1475.
816. Nathan H, Aloia TA, Vauthey JN, Abdalla EK, Zhu AX, Schulick RD, et al. A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol 2009;16:14—22.
817. Nathan H, Pawlik TM, Wolfgang CL, Choti MA, Cameron JL, Schulick RD.

Trends in survival after surgery for cholangiocarcinoma: a 30-year population-based SEER database analysis. J Gastrointest Surg 2007;11:1488-1496.
818. Natsuizaka M, Omura T, Akaike T, Kuwata Y, Yamazaki K, et al. (2005) Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. J Gastroenterol Hepatol 20: 1781–1787. doi: 10.1111/j.1440-1746.2005.03919.x.
819. Natsume S, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Clinical significance of left trisectionectomy for perihilar cholangiocarcinoma: an appraisal and comparison with left hepatectomy. *Ann Surg*. 2012;255:754–762.
820. Naugler WE, Alsina AE, Frenette CT, Rossaro L, Sellers MT. Building the ultidisciplinary team for management of patients with hepatocellular carcinoma. Clin astroenterol Hepatol 2015;13: 827-835.
821. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 1999;/230:/808-818.
822. Neuhaus P, Jonas S, Settmacher U, et al. Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality. *Langenbecks Arch Surg*. 2003;388:194–200.
823. Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, et al. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Ann SurgOncol*. 2012;19:1602–1608.
824. Neuhaus Peter, MD, Sven Jonas, MDet al. Extended Resections for Hilar Cholangiocarcinoma Annals of surgery 1999;Vol. 230, No. 6, 808–819.
825. Neuschwander-Tetri, B.A. and S.H. Caldwell, Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology, 2003. 37(5): p. 1202-19.
826. Newsome HH, Rose JC: The response of human adrenocorticotrophic hormone and growth hormone to surgical stress. *J Clin Endocrinol Metab* 33:481–487, 1971.
827. Newton JL.Changes in upper gastrointestinal physiology with age.Mech Ageing Dev 2004;125:867-70.
828. Ng JK, Urbanski SJ, Mangat N, McKay A, Sutherland FR, Dixon E *et al*. (2008) Colorectal liver metastases contract centripetally with a response to chemotherapy: a histomorphologic study. *Cancer* 112:362–371.
829. Ng KK, Vauthey JN, Pawlik TM, et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. Ann Surg Oncol 2005; 12:364–73.
830. Nicholas Onaca, Gary L. Davis, Robert M. Goldstein, Linda W. Expanded Criteria for Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Report From the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. LIVER TRANSPLANTATION 13:391-399, 2007.
831. Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Shionoya S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J Surg* 1990; 14: 535-543.
832. Nimura Y. Staging cholangiocarcinoma by cholangioscopy. HPB (Oxford) 2008;10:113-115.
833. Nishizaki T, Takenaka K, Yanaga K, Shimada M, Shirabe K, Matsumata T, et al. Nutritional support after hepatic resection: a randomized prospective study. Hepatogastroenterology 1996;43:608-13.

834. Noie T, Sugawara Y, Imamura H, Takayama T, Makuuchi M. Selective versus total drainage for biliary obstruction in the hepatic hilus: an experimental study. *Surgery* 2001; 130: 74-81 [PMID: 11436015 DOI: 10.1067/msy.2001.116028]
835. Noji T, Kondo S, Hirano S, et al. Computed tomography evaluation of regional lymph node metastases in patients with biliary cancer. Br J Surg. 2008;95:92-96.
836. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie. Cancer 1996;77:1254 –1262.
837. Nordlinger B, Parc R, Delva E, Quilichini M, Hannoun L, Huguet C.Hepatic resection for colorectal liver metastases. Ann Surg 1987; 205:256 –….
838. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B *et al*. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery vs surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16.
839. Norihiro Kokudo;Masatoshi Makuuchi; Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma in Japan: the J-HCC Guidelines; J Gastroenterol 2009; 44[Suppl XIX]:119–121.
840. Numata K, Isozaki T, Ozawa Y, Sakaguchi T, Kiba T, Kubota T, et al. Percutaneous ablation therapy guided by contrast-enhanced sonography for patients with hepatocellular carcinoma.AJR Am J Roentgenol 2003;180:143–149.
841. O'Grady JG, Polson RJ, Rolles K, Calne RY, Williams R. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients. Ann Surg 1988;207:373-379.
842. O'Keefe SJ, El-Zayadi AR, Carraher TE, Dav is M, Williams R. Malnutrition and immuno-incompetence in patients with liver disease. Lancet 1980;2:615-7.
843. Ochiai T, Ikoma H, Okamoto K, Kokuba Y, Sonoyama T, et al. (2012) Clinicopathologic features and risk factors for extrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma after curative resection. World J Surg 36: 136–143. doi: 10.1007/s00268-011-1317-y.
844. Ochiai T, Takayama T, Inoue K, et al. Hepatic resection with and without surgical margins for hepatocellular carcinoma in patients with impaired liver function. Hepatogastroenterology 1999; 46:1885–9.
845. Offenstadt G, Huguet C, Gallot D, Bloch P: Hemodynamic monitoring during complete vascular exclusion for extensive hepatectomy. Surg Gynecol Obstet 1978, 146:709-13.
846. Ogasawara K, Une Y, Nakajima Y, Uchino J. The significance of measuring liver volume using computed tomographic images before and after hepatectomy. Surg Today 1995;25:43-48.
847. Ogata S, Belghiti J, Farges O, Varma D, Sibert A, Vilgrain V. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2006; 93: 1091–1098.
848. Ohkubo T, Yamamoto J, Sugawara Y, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M, Kosuge T. Surgical results for hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein tumor thrombosis. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 657-660

849. Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, et al. Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas; Journal of Gastroenterology and Hepatology ;..2Volume 24, Issue 2, pages 223–227, February 2009.
850. Okabayashi T, Iyoki M, Sugimoto T, Kobayashi M, Hanazaki K. Oral supplementation with carbohydrate- and branched-chain amino acid-enriched nutrients improves postoperative quality of life in patients undergoing hepatic resection. Amino Acids 2011;40:1213-20.
851. Okazaki M, Higashihara H, Koganemaru HE. Transcatheter arterial embolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Radiol* 1991; 36: 535-539
852. Okazaki M, Higashihara H, Shijo H. Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma 24. Chemoembolization. London: Greenwich Medical Media, 1997: 307-326
853. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer. 1985;56:918-928.
854. Okusaka T, Okada S, Ueno H, Ikeda M, Shimada K, Yamamoto J, et al. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features. Cancer 2002;95:1931-1937.
855. Olivier Farges,; David Fuks; Yves-Patrice Le Treut et al. AJCC 7th Edition of TNM Staging Accurately Discriminates Outcomes of Patients With Resectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma By the AFC-IHCC-2009 Study Group; Cancer 2011;117:2170–7.
856. Olthoff KM, Millis JM, Rosove MH, Goldstein LI, Ramming KP, Busuttil RW. Is liver transplantation justified for the treatment of hepatic malignancies? Arch Surg 1990;125:1261-1266.
857. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatology 2008; 49: 608-12.
858. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with higher overall mortality and liver related mortality. Journal of Hepatology 2008;48:S5–S5.
859. Ong K. O. and E. Leen, “Radiological staging of colorectal liver metastases,” *Surgical Oncology*, vol. 16, no. 1, pp. 7–14, 2007.
860. Oriana Ciacio, Thibault Voron et al. Interest of preoperative immunonutrition in liver resection for cancer: study protocol of the PROPILS trial, a multicenter randomized controlled phase IV trial. BMC Cancer 2014, 14:980.
861. Ozawa K. Hepatic function and liver resection. J Gastroenterol Hepatol. 1990;5:296 –309.
862. Pack GT, Islami AH, Hubbard JC et al. Regeneration of human liver after major hepatectomy. Surgery 1962; 52:617-623.
863. Padillo J, Rioja P, Munoz-Villanueva MC, et al. BNP as marker of heart dysfunction in patients with liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;22:1331–6.
864. Pai M., G. Navarra, A. Ayav et al. Laparoscopic Habib™ 4X: a bipolar radiofrequency device for bloodless laparoscopic liver resection; HPB (Oxford).

2008 Aug 1; 10(4): 261–264.
865. Paik KY, Jung JC, Heo JS, Choi SH, Choi DW, Kim YI. What prognostic factors are important for resected intrahepatic cholangiocarcinoma? J Gastroenterol Hepatol 2008;23:766—70.
866. Pain JA, Cahill CJ, Bailey ME. Perioperative complications in obstructive jaundice: therapeutic considerations. Br J Surg 1985; 72:942.
867. Panis Y, McMullan DM, Emond JC. Progressive necrosis after hepatectomy and the pathophysiology of liver failure after massive resection. *Surgery* 1997; 121: 142–149.
868. Paolo Angeli, Pere Ginиs, Florence Wong,et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. Journal of Hepatology 2015 vol. 62 j 968–974.
869. Papadimitriou JD, Fotopoulos AC, Prahalias AA, et al: The impact of new technology on hepatic resection for malignancy. Arch Surg 2001,136:1307-1313,
870. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, *et al*. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. Hepatology 2009; 49: 851.
871. Parikh AA, Gentner B, Wu T *et al*. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1082-88.
872. Park HS, Lee JM, Choi JY, Lee MW, Kim HJ, Han JK, et al. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. AJR Am J Roentgenol 2008;190:396-405.
873. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW *et al*. (2006) Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 239:105–112.
874. Parkin DM, Bray F,Ferlay J,et al.. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
875. Parving HH,Rossing N.. Simultaneous determination of the transcapillary escape rate of albumin and IgG in normal and long-term juvenile diabetic subjects. Scand J Clin Lab Invest 1973;32:239-44.
876. Patel J, Sigmund EE, Rusinek H, Oei M, Babb JS, Taouli B. (2010) Diagnosis of cirrhosis with intravoxel incoherent motion diffusion MRI and dynamic contrast-enhanced MRI alone and in combination: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging* 31:589–600. Epub 2010/ 02/27.
877. Paugam-Burtz C, Wendon J, Belghiti J, Mantz J. Case Scenario: postoperative liver failure after liver resection in cirrhotic patient. Anesthesiology 2012;116:705-11.
878. Paulus A. De medica materia libri septem, totius fere artis medice breviarium. Quinque quidem primi septimusque Algano Torino interprete. Sextus vero De chirurgia, quem Germani non sunt interpretati a Joanne Bernardo Feliciano nunc primum Latinitate donatus. Venetiis: (In aedibus Lucaeantonii Juntae) 1532.
879. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: implications for selection of surgical treatment for

hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2005;11:1086-1092.
880. Pawlik TM, Gleisner AL, Anders RA, Assumpcao L, Maley W, Choti MA. Preoperative assessment of hepatocellular carcinoma tumor grade using needle biopsy: implications for transplant eligibility. Ann Surg. 2007;245(3):435–442.
881. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. J Gastrointest Surg 2007; 11:860–868..
882. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK et al. Hepatitis serology predicts tumor and liver-disease characteristics but not prognosis after resection of hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg 2004; 8:794-804.
883. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, Ikai I, Nagorney DM, Belghiti J, Kianmanesh R, Ng IO, Curley SA, Yamaoka Y, Lauwers GY, Vauthey JN. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: results of a multicenter study. *Surgery* 2005; 137: 403-410.
884. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C *et al*. (2005) Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 241:715–722; discussion 722–724. Epub 2005/04/26.
885. Pawlik TM, Tseng JF, Vauthey J-N. Controversies in the staging of hepatocellular carcinoma. Cancer Rev Asia Pacific. 2003;1:179-189.
886. Peppercorn PD, Reznek RH,Wilson P, Slevin ML, Gupta RK. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 2008–2011.
887. Perkins L, Jeffries M, Patel T. Utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:1123.
888. Pessaux P, Regimbeau JM, Dondéro F, Plasse M, Mantz J, Belghiti J. Randomized clinical trial evaluating the need for routine nasogastric decompression after elective hepatic resection. *Br J Surg*. 2007;94(3):297-303.
889. Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, Hany TF, Tam S, Jochum W, et al. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. J Hepatol 2006;45:43-50.
890. Piazza Ornella, Rosalba Romano, Simona Cotena et al.Maximum tolerable warm ischaemia time in transplantation fromnon-heart-beating-donors. Trends in Anaesthesia and Critical Care.2013.1-5.
891. Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J et al. Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver. Br J Surg 1990; 77:21-26.
892. Pirate, A., Ozgur, S., Torgay, A., Arslan, G., et al. (2004). Risk factors for postoperative respiratory complications in adult liver transplant recipients. *Transplant Proc*, 36, 218-220.
893. Plusa S, Webster N, Primrose J. Obstructive jaundice causes reduced expression of polymorphonuclear leucocyte adhesion molecules and a depressed response to bacterial wall products in vitro. Gut 1996; 38:784.
894. Pomposelli J, Baxter J, Babineau T, et al. Early postoperative glucose

control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. J Parenter Enteral Nutr 1998; 22:77–81.
895. Ponfick E. Experimentelle Beitrage zur Pathologie der Leber. Arch. Pathol. Anat. 1889; 128:209.
896. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. Ann Surg 2002.
897. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK et al. (2004) Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg* 240:698–708.
898. Poon RT, Fan ST, Ng IO, et al. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a critical reappraisal. Ann Surg 2000; 231:544–51.
899. Poon RT, Fan ST, Ng IO, Wong J. Prognosis after hepatic resection for stage IVA hepatocellular carcinoma: a need for reclassification. *Ann Surg* 2003; 237: 376-383
900. Poon RT, Ng KK, Lam CM et al. Learning curve for radiofrequency ablation of liver tumors: prospective analysis of initial 100 patients in a tertiary institution. Ann Surg. 2004 Apr;239(4):441-9.
901. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg*. 2004;240(4):698-710.
902. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. Ann Surg 2006;243:229–235.
903. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. Ann Surg 2006;243:229–235.
904. Poston GJ, Adam R, Alberts S et al. OncoSurge: A strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2005;23:7125–7134.
905. Poulou Loukia S, Evanthia Botsa, Ioanna Thanou; Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma; *World J Hepatol* 2015 May 18; 7(8): 1054-1063.
906. Powell-Jackson P, Greenway B, Williams R. Adverse effects of exploratory laparotomy in patients with unsuspected liver disease. Br J Surg 1982; 69:449.
907. Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN et al. (2008) British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients. GIFTASUP. Available from http://www. bapen.org.uk/pdfs/bapen_pubs/giftasup.pdf (accessed 1 April 2010).
908. Pringle JHV: Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. Ann Surg 1908, 48:541-9.
909. Protack CD, Bakken AM, Xu J, Saad WA, Lumsden AB, Davies MG. (2009) Metabolic syndrome: a predictor of adverse outcomes after carotid

revascularization. *J Vasc Surg* 49:1172–1180.
910. Pruvot RF, Boleslawski E, Chevallier C. Transplantation hepatique pour cholangiocarcinome. In: Chirurgie des cholangiocarcinomes intrahepatiques, hilaires et vasculaires. Rapport au 111e Congrиs francëais de chirurgie. Regimbeau JM,Pruvot FR, Farges O Eds. Arnette Wolker Kluver, France, 2009.
911. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:646–9.
912. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F, Schulick RD *et al*. (2011) Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 18:1380–1388. Epub 2010/12/08.
913. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, et al. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. Neurology 1997; 49:315–320.
914. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, 1.Plum F: Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 74:540–544, 1983
915. Qinghua Xu;Seijin Kobayashi;Xun Y; Xia Meng Comparison of Hepatic Resection and Radiofrequency Ablation for Small Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of 16,103; Patients;Scientific reports | 4 : 7252 | DOI: 10.1038/srep07252.
916. Qiu J, Wu H, Prasoon P, Zeng Y. Portal vein arterialization in hilar cholangiocarcinoma: one case report and literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 229-232 [PMID:22186189]
917. Rafiq N, Bai C, Fand Y, Srishord mk, McCullough AJ, Younossi ZM. Over twenty five years of follow up for a Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Cohort. Gastroenterology 2008;134:A754–A754.
918. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, Younossi ZM. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 234-8.
919. Rafucci FL. Effects of temporary occlusion of afferent hepatic circulation in dogs. Surgery 1953; 33:342.
920. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R *et al*. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011;145:713-24.
921. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Maddern G, Koch M, Hugh TJ *et al*. (2011) Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB* 13:528–535.
922. Rahbari NN, Wente MN, Schemmer P, Diener MK, Hoffmann K, Motschall E, Schmidt J, Weitz J, Buchler MW: Systematic review and meta-analysis of the effect of portal triad clamping on outcome after hepatic resection.Br J Surg 2008, 95:424-32.
923. Raimundas Lunevicius, Hayao Nakanishi et al. Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. February 2001, Volume 127, Issue 3, pp 193-199.

924. Raju TN. The Nobel chronicles. 1979: Allan MacLeod Cormack (b 1924); and Sir Godfrey Newbold Hounsfield (b 1919). Lancet, 1999; 354:1653.
925. Ramia José M, MD, PhD; Principles of surgical resection in hilar cholangiocarcinoma; World J Gastrointest Oncol 2013 July 15; 5(7): 139-146.
926. Rao A, Rao G, Ahmed I: Laparoscopic or open liver resection? Let systematic review decide it. Am J Surg 2012; 204: 222–231.
927. Rao TL, Jacobs KH, El-Etr AA: Reinfarction following anesthesia in patients with myocardial infarction. *Anesthesiol* 59:499–505, 1983.
928. Raptis DA, Fischer MA, Graf R, Nanz D, Weber A, MoritzW*et al*. MRI: the new reference standard in quantifying hepatic steatosis? *Gut* 2012; 61: 117–127.
929. Rashid Saeed Khokhar , Muhammad Musa Khan et al. Strategies to lower the central venous pressure during liver resections. Anaesth Pain & intensive Care 2014;18(4):464-66.
930. Ratti F, Cipriani F, Gagliano A, et al. Defining indications to ALPPS procedure: technical spects and open issues. Updates Surg 2014;66:41-9.
931. Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT et al.: Infection and diabetes:the case for glucose control. *Am J Med* 72:439–450, 1982
932. Reddy SK, Marsh JW, Varley PR, *et al*. Underlying steatohepatitis, but not simple steatosis, increases morbidity after liver resection: a case-control study. Hepatology 2012; 56: 221-30.
933. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, et al: Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: A multifactorial model of 929 patients. Ann Surg 247:125-135, 2008
934. Regimbeau JM, Farges O, Shen BY et al. Is surgery for large hepatocellular carcinoma justified? J Hepatol 1999; 31:1062-1068.**.**
935. Regimbeau JM, Fuks D, Le Treut YP, Bachellier P, Belghiti J, Boudjema K, Baulieux J, Pruvot FR, Cherqui D, Farges O. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional update on practice and outcome by the AFC-HC study group. *J Gastrointest Surg* 2011; 15.**.**
936. Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O, Dondero F, Sauvanet A, Belghiti J. Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. Surgery 2002;131:311e7.**.**
937. Registry of Hepatic Metastases. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multiinstitutional study of indications for resection. *Surgery*. 1988;103:278 –288.
938. Reid B. Adams, Thomas A. Aloia, Evelyne Loyer,Vauthey et al.Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases:expert consensus statement; HPB 2013, 15, 91–103.
939. Reid F, Lobo DN, Williams RN et al. (2003) (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. Clin Sci (Lond) 104, 17–24.
940. Rene Adam, MD, PhD et al.;Tumor Progression While on Chemotherapy A Contraindication to Liver Resection for Multiple Colorectal Metastases? *Ann Surg* 2004;240: 1052–1064).
941. Rene Adam, MD, PhD et al.;Tumor Progression While on Chemotherapy A Contraindication to Liver Resection for Multiple Colorectal Metastases? *Ann Surg* 2004;240: 1052–1064).

942. Rerknimitr R, Kladcharoen N, Mahachai V, Kullavanijaya P.Result of endoscopic biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 518-523.
943. Rex H. Beitrage zur Morphologie der Sa¨ugerleber. Morph. Jahrb. 1888; 14:517.
944. Rhim C.H.; L.B.Johnson;K.Kitisnin; Intra-operative acute isovolemic hemodilution is safe and effective in eliminating allogeneic blood transfusions during right hepatic lobectomy: Comparison of living donor versus non-donors; HPB, 2005; 7: 201–203.
945. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. Br J Surg 2007; 94: 1386–1394.
946. Ribero D, Amisano M, Lo Tesoriere R, Rosso S, Ferrero A, Capussotti L. Additional resection of an intraoperative margin-positive proximal bile duct improves survival in patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2011; 254:776-81; discussion 781-3 [PMID: 22042470 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182368f85]
947. Richard M. Goldberg, Daniel J. Sargent, Roscoe F. Morton;A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer;J Clin Oncol 22:23-30. © 2004
948. Richter B, Schmandra TC, Golling M, Bechstein WO. Nutritional support after open liver resection: a systematic review. Dig Surg 2006; 23: 139–45.
949. Riddez L, Hahn RG, Brismar B, et al. Central and regional hemodynamics during acute hypovolemia and volume substitution in volunteers. Crit Care Med 1997; 25: 635–40.
950. Rimola A,Garcia-Tsao G,Navasa M, et al.Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. J Hepatol 2000;32:142-53. Arch Surg 1999;134 (9) 984- 992.
951. Rinella ME, Alonso E, Rao S, et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. Liver Transpl 2001;7:409–14.
952. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goaldirected therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345(19): 1368-1377.
953. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2009;137:850-855.
954. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M, et al. Longterm results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimetres. Ann Surg. 2002;235:533–539.
955. Roayaie S, Haim MB, Emre S, et al. Comparison of surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B versus hepatitis C: a western experience. Ann Surg Oncol 2000; 7:764.
956. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤2 cm: results from two Western centers. *Hepatology*. 2013;57:1426–1435.
957. Robles R, Marin C, Lopez-Conesa A, Capel A, Perez-Flores D, Parrilla P.

Comparative study of right portal vein ligation versus embolisation for induction of hypertrophy in two-stage hepatectomy for multiple bilateral colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2012; 38:586–593.
958. Rocha FG, Matsuo K, Blumgart LH, Jarnagin WR. Hilarcholangiocarcinoma: the Memorial Sloan-Kettering CancerCenter experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17:490-496
959. Rodgers MS, McCall JL. Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. *Br J Surg*. 2000;87:1142–1155.
960. Romano PS, Roost LL, Jollis JG. Presentation adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives. J Clin Epidemiol. 1993; 46:1075-1079.
961. Ronnie Tung-Ping Poon, MS, FRCS (Edin), Sheung Tat Fan, Long-Term Survival and Pattern of Recurrence After Resection of Small Hepatocellular Carcinoma in Patients With Preserved Liver Function Implications for a Strategy of Salvage Transplantation;Ann Surg. 2002 Mar; 235(3): 373–382.
962. Rose BD & Post TW (2001) Clinical Physiology of Acidbase and Electrolyte Disorders. New York: McGraw-Hill.
963. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Surgery for cholangiocarcinoma: the role of liver transplantation. HPB (Oxford) 2008;10:186-189.
964. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. Ann Surg 1992; 216:492–505.
965. Rosenberg B, Wulff K. Hemodynamics following normovolemic hemodilution in elderly patients. Acta Anesthesiol Scand 1981;25:402–6.
966. Ross D. Glutathione, free radicals and chemotherapeutic agents. Mechanisms of free-radical induced toxicity and glutathione dependent protection. Pharmacol Ther 1988;37:231-49.
967. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, Di Stasi M, Quaretti P, Rago M, et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF electrode needle. AJR Am J Roentgenol 1998; 170:1015–1022.
968. Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, Allgaier HP, Marchiano A, Fornari F, et al. Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. Radiology 2000;217:119 –126.
969. Rougier P, Milan C, Lazorthes F, et al: Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. Br J Surg 82:1397-1400, 1995
970. Rougier P, Raoul JL, Van Laethem JL et al. CetuximabFOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal CA. J Clin Oncol 2004;22(14 suppl):3513.
971. Rous P, Larimore LD. Relation of the portal blood to liver maintenance : a demonstration of liver atrophy conditional on compensation. J Exp Med 1920; 31:609-632.
972. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al: Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 15:460-466, 2004

973. Rudin, A., Lundberg, J. F., Hammarlund-Udenaes, M., Flisberg, P., & Werner, M. U. (2007). Morphine metabolism after major liver surgery. *Anesth Analg*, 104, 1409-14.
974. Ruebner BH, Watanabe K, Wand JS. Lytic necrosis resembling peliosis hepatis produced by lasiocarpine in the mouse liver. A light and electron microscopic study. Am J Pathol 1970; 60:247.
975. Ruokonen E, Takala J, Kari A. Regional blood flow and oxygen transport in patients with the low cardiac output syndrome after cardiac surgery. Crit Care Med 1992; 21: 1304–11.
976. Russell RCG, Walker CJ, Bloom SR: Hyperglucagonemia in the surgical patient. *Br Med J* 1:10–12, 1975.
977. Ruys AT, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma: is it still worthwhile? *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2647-2653.
978. Ruzzenente A, Capra F, Pachera S, Iacono C et al.Is liver resection justified in advanced hepatocellular carcinoma? Results of an observational study in 464 patients. J Gastrointest Surg. 2009 Jul;13(7):1313-20. doi: 10.1007/s11605-009-0903-x. Epub 2009 May 6.
979. Saiki S, Chijiiwa K, Komura M, et al. Preoperative internal biliary drainage is superior to external biliary drainage in liver regeneration and function after hepatectomy in obstructive jaundiced rats. Ann Surg. 1999;230:655–662.
980. Sakamoto YMakuuchi MTakayama TMinagawa MKita Y Pringle's maneuver lasting 322 min. Hepatogastroenterology 1999;46 (25) 457- 458.
981. Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, et al. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. Ann Surg 1998;227:405-411.
982. Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, Kosuge T, Kimata Y, Sakuraba M *et al*. (2006) Clinical significance of reconstruction of the right hepatic artery for biliary malignancy. *Langenbecks Arch Surg* 391:203– 208.
983. Sakata J, Shirai Y,Wakai T, Nomura T, Sakata E, Hatakeyama K. Catheter tract implantation metastases associated with percutaneous biliary drainage for extrahepatic cholangiocarcinoma. World J Gastroenterol 2005;/11:/7024-7.
984. Saleh Abbas·Charbel Sandroussi ;Systematic review and meta-analysis of the role of vascular resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. HPB;..7Volume 15, Issue 7, pages 492–503, July 2013
985. Salem RR, Tray K. Hepatic resection-related hypophosphatemia is of renal origin as manifested by isolated hyperphosphaturia. Ann Surg 2005;241:343-8.
986. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer: Irinotecan Study Group. N Engl J Med, 343:905-914, 2000
987. Sandra L. Wong, Pamela B. Mangu, Michael A. Choti, Evidence Review on Radiofrequency Ablation of Hepatic Metastases From Colorectal Cancer; American Society of Clinical Oncology 2009; J Clin Oncol 28:493-508. © 2009.
988. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. Hepatology 2006;43:682–9.
989. Sauer R, Becker H, HohenbergerWet al. Preoperative versus

postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004;351:1731–1740.
990. Scaife CL, Ng CS, Ellis LM, Vauthey JN, Charnsangavej C, Curley SA. (2006) Accuracy of preoperative imaging of hepatic tumors with helical computed tomography. *Ann Surg Oncol* 13:542–546.
991. Scatarige JC, Fishman EK, Saksouk FA, Siegelman SS. (1983) Computed tomography of calcified liver masses. *J Comput Assist Tomogr* 7:83–89. Epub 1983/02/01.
992. Schade DS: Surgery and diabetes. *Med Clin North Am* 72:1531–1543, 1988.
993. Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hohenberger W, Stangl R, Schmidt K. (2001) Resektion colorectaler Lebermetastasen. Welche Prognosefaktoren bestimmen die Patientenselektion? [Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection?]. *Chirurg* 72:547–560.
994. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al: Resection of colorectal liver metastases. World J Surg 19:59-71, 1995
995. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery*. 1991;110:13–29.
996. Schiffman SC, Reuter NP, McMasters KM, Scoggins CR, Martin RC. Overall survival peri-hilar cholangiocarcinoma: R1 resection with curative intent compared to primary endoscopic therapy. *J Surg Oncol* 2012; 105: 91-96
997. Schindl M J, D N Redhead, K C H Fearon et al. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. Gut 2005;54:289–296. doi: 10.1136/gut.2004.046524.
998. Schindl M, Redhead D, Fearon K *et al*. Edinburgh Liver Surgery and Transplantation Experimental Research Group (eLISTER). The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 2005;54:289-96.
999. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A, Utzschneider S, Becker CR, Tiling R *et al*. (2009) Whole-body MRI at 1.5 T and 3 T compared with FDG PET-CT for the detection of tumour recurrence in patients with colorectal cancer. *Eur Radiol* 19:1366–1378. Epub 2009/02/05.
1000. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. Ann Surg 2012;255:405-14.
1001. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP *et al*. Predictive indices of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2006;243:373-79.
1002. Schwartz LH, Gandras EJ, Colangelo SM, Ercolani MC, Panicek DM. (1999) Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. *Radiology* 210:71–74. Epub 1999/01/14.
1003. Schweizer W, Duda P, Tanner S, et al. Experimental atrophy/hypertro- phy complex (AHC) of the liver: portal vein, but not bile duct obstruction, is the main driving force for the development of AHC in the rat. J Hepatol 1995; 23:71–78.
1004. Selvin E, Coresh J, Golden S, et al. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes. Arch Intern Med 2005; 165:

1910–1916.
1005. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004; 141:421–431.
1006. Selzner N, Rudiger H, Graf R, Clavien P-A. Protective strategies against ischemic injury of the liver. *Gastroenterology* 2003; 125: 917–936.
1007. Semelka RC, Cance WG, Marcos HB, Mauro MA. (1999) Liver metastases:comparison of current MR techniques and spiral CT during arterial portography for detection in 20 surgically staged cases. *Radiology,* 213:86–91. Epub 1999/11/30.
1008. Serrea P, Brunschwig A. Freezing of liver parenchyma withliquid nitrogen for hemostasis in excisional liver surgery: anexperimental study. Cancer 1955;8:1234-1238.
1009. Sewnath ME, Birjmohun RS, Rauws EA, Huibregtse K, Obertop H, Gouma DJ. The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy.*J Am Coll Surg* 2001; 192: 726-734
1010. Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, Makuuchi M. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg* 2003; 238: 73-83
1011. Seyama Y, Makuuchi M. Current surgical treatment for bile duct cancer. World J Gastroenterol 2007;/13:/1505-15.
1012. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case control study. Gastroenterology 2005;128:620–6.
1013. Shan Jin, Quan Fu, Gerile Wuyun, Tu Wuyun-Management of post-hepatectomy complications-World J Gastroenterol 2013 November 28; 19(44): 7983-7991.
1014. Shandall A, Lowndes R & Young HL (1985) Colonic anastomotic healing and oxygen tension. Br J Surg 72, 606–609.
1015. Sheridan WG, Lowndes RH & Young HL (1987) Tissue oxygen tension as a predictor of colonic anastomotic healing. Dis Colon Rectum 30, 867–871.
1016. Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. Ann Surg 2007;245: 36e43.
1017. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, Konishi J. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. Radiology 2002;223:331.
1018. Shiina S, Tagawa K, Unuma T, Takanashi R, Yoshiura K, Komatsu Y, et al. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: a histopathologic study. Cancer 1991;68: 1524–1530.
1019. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2005;129:122-130.
1020. Shiina S, Teratani T, Obi S, Hamamura K, Koike Y, Omata M. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma: from percutaneous ethanol injection therapy and percutaneous microwave coagulation therapy to radiofrequency ablation. Oncology 2002;62 Suppl 1:64–68.

1021. Shimada K, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shibata T, Togashi K. (2010) Comparison of gadolinium-EOB – DTPA - enhanced and diffusion weighted liver MRI for detection of small hepatic metastases. *Eur Radiol,* 20:2690–2698. Epub 2010/06/22.
1022. Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T.Role of a hepatectomy for the treatment of large hepatocellular carcinomas measuring 10 cm or larger in diameter. Langenbecks Arch Surg. 2008 Jul;393(4):521-6. doi: 10.1007/s00423-007-0264-4. Epub 2008 Jan 5.
1023. Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Ojima H. Surgical outcomes of the mass-forming plus periductal infiltrating types of intrahepatic cholangiocarcinoma: a comparative study with the typical mass-forming type of intrahepatic cholangiocarcinoma.World J Surg 2007;31:2016—22.
1024. Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, et al. Safety and effectiveness of left hepatic trisegmentectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2005;29:723–727.
1025. Shimada M, Hasegawa H, Gion T, et al. Risk factors of the recurrence of hepatocellular carcinoma originating from residual cancer cells after hepatectomy. *Hepatogastroenterology.* 1999;46:2469–2475.
1026. Shimamura Y, Gunven P, Takenaka Y, Shimizu H, Akimoto H, Shima Y, Arima K, Takahashi A, Kitaya T, Matsuyama T, et al: Selective portal branch occlusion by balloon catheter during liver resection. Surgery 1986, 100:938-41.
1027. Shin HR, Lee CU, Park HJ, Seol SY, Chung JM, Choi HC, et al.Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. Int J Epidemiol 1996;25:933–40.
1028. Shingu Y, Ebata T, Nishio H, et al. Clinical value of additional resection of a margin-positive proximal bile duct in hilar cholangiocarcinoma. *Surgery*. 2010;147:49–56.
1029. Shinohara M, Nakao A: [The effects of hepatic ischemia on systemic blood coagulation and fibrinolysis in mongrel dogs]. Nippon Geka Gakkai Zasshi 1985, 86:544-54.
1030. Shirabe K, Kanematsu T, Matsumata T, et al. Factors linked to early recurrence of small hepatocellular carcinoma after hepatectomy: univariate and multivariate analyses. *Hepatology*. 1991;14:802– 805.
1031. Shirabe K, Matsumata T, Shimada M, Takenaka K, Kawahara N, Yamamoto K, et al. A comparison of parenteral hyperalimentation and early enteral feeding regarding systemic immunity after major hepatic resection--the results of a randomized prospective study. Hepatogastroenterology 1997;44:205-9.
1032. Shirabe K, Shimada M, Gion T, Hasegawa H, Takenaka K, Utsunomiya T *et al*. (1999) Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *J Am Coll Surg* 188:304–309.
1033. Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K *et al*. (1997) Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg* 84:1077–1080. Epub 1997/08/01.
1034. Shirahatti RG, Alphonso N, Joshi RM, et al. Palliative surgery in malignant

obstructive jaundice: prognostic indicators of early mortality. J R Coll Surg Edinb 1997; 42:238.
1035. Shirato K, Morimoto M, Tomita N, Kokawa A, Sugimori K, Saito T, et al. Small hepatocellular carcinoma: therapeutic effectiveness of percutaneous radiofrequency ablation therapy with a LeVeen needle electrode. J Ultrasound Med 2002;21:67–76.
1036. Shontz R, Karuparthy V, Temple R, Brennan TJ. Prevalence and risk factors predisposing to coagulopathy in patients receiving epidural analgesia for hepatic surgery. Reg Anesth Pain Med 2009;34:308-11.
1037. Shor R, Halabe A, Rishver S, Tilis Y, Matas Z, Fux A, et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. Ann Clin Lab Sci 2006;36:67-72.
1038. Shoup M, Gonen M, D'Angelica M et al (2003) Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. J Gastrointest Surg 7(3):325–330
1039. Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. J Gastrointest Surg 2003; 7: 325–30.
1040. Shuqun C, Mengchao W, Han C, et al. Tumor thrombus types influence the prognosis of hepatocellular carcinoma with the tumor thrombi in the portal vein. Hepatogastroenterology 2007;54(74):499–502.
1041. Siddiqi NH, Wallace MJ, et al. Quality improvement guide- lines for percutaneous transcatheter embolization: Society of Interven- tional Radiology Standards of Practice Committee. J Vasc Interv Radiol 2010:1479–1486.
1042. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest* 2010; 137: 209–220.
1043. Sima CS, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Predicting the risk of perioperative transfusion for patients undergoing elective hepatectomy. *Ann Surg*. 2009;250(6):914-921.
1044. Simeone DM. Gallbladder and biliary tree: anatomy and structural anomalies. In: Yamada T, editor. Textbook of gastroenterology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
1045. Simillis C, Constantinides VA, Tekkis PP, Darzi A, Lovegrove R, Jiao L, Antoniou A: Laparoscopic versus open hepatic resections for benign and malignant neoplasms – a meta-analysis. Surgery 2007; 141: 203–211.
1046. Simmonds PC, JN Primrose, JL Colquitt,et al.Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: A systematic review of published studies; British Journal of Cancer (2006) 94, 982 – 999.
1047. Simon DM, Krause R, Galambos JT. Peliosis hepatis in a patient with marasmus. Gastroenterology 1988; 95:805.
1048. Simoneau E, Aljiffry M, Salman A, et al. Portal vein embolization stimulates tumour growth in patients with colorectal cancer liver metastases. HPB 2012; 14:461–468.
1049. Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. Jama 2003; 289: 747-51.
1050. Siperstein AE, Berber E, Ballem N, et al:Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. Ann Surg 246:559-565, 2007

1051. Siperstein, Allan E. MD; Berber, Eren MD; Ballem, Naveen;Survival After Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases: 10-Year Experience. October 2007 - Volume 246 - Issue 4 pp: 525-692.
1052. Slim K, Panis Y, Alves A, Kwiatkowski F, Mathieu P, Mantion G: Predicting postoperative mortality in patients undergoing colorectal surgery. World J Surg 2006, 30:100–106.
1053. Slogoff S, Keats AS. (1985) Does perioperative myocardial ischaemia lead to postoperative myocardial infarction? *Anesthesiology* 62:107– 114.
1054. Smoot RL, Nagorney DM, Chandan VS. Et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis. Br J Surg. 2011 May;98(5):697-703. doi: 10.1002/bjs.7401. Epub 2011 Jan 31.
1055. Smyrniotis V, Farantos C, Kostopanagiotou G, Arkadopoulos N. (2005)Vascular control during hepatectomy: review of methods and results.*World J Surg* 29:1384–1396.
1056. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind, C. TNM Classification of Malignant Tumors. 7th ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 2009.
1057. Sola A, Alfaro V, Hotter G: Intestinal ischemic preconditioning: less xanthine accumulation relates with less apoptosis. Apoptosis 2004, 9:353-61.
1058. Somasundaram Subramaniam1, Robin K. Kelley, Alan P. Venook. A review of hepatocellular carcinoma (HCC) staging systems. Chin Clin Oncol 2013;2(4):33.
1059. Son JH, Kim J, Lee SH, Hwang JH, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB, Jang JY, Kim SW, Cho JY, Yoon YS, Han HS, Woo SM, Lee WJ, Park SJ. The optimal duration of preoperative biliary drainage for periampullary tumors that cause severe obstructive jaundice. *Am J Surg* 2013; 206: 40-**.**
1060. Sotiropoulos GC, Lang H, Molmenti EP, Kaiser GM, Paul A, Broelsch CE. Partial or complete mesohepatectomy combined with resection of the hilar bifurcation in cases of Klatskin tumors: a reasonable strategy? *Am J Surg* 2009; 198:297-298 [PMID: 19268903]
1061. Soyer P, Poccard M, Boudiaf M, Abitbol M, Hamzi L, Panis Y *et al*. (2004) Detection of hypovascular hepatic metastases at triple-phase helical CT: sensitivity of phases and comparison with surgical and histopathologic findings. *Radiology* 231:413–420.
1062. Spapen H. Liver perfusion in sepsis, septic shock and multiorgan failure. Anat Rec 2008; 29: 714–20.
1063. Spiros Delis,Andreas Bakoyiannis,Nikos Tassopoulos et al. Clamp–crush technique vs. radiofrequency-assisted liver resection for primary and metastatic liver neoplasms;HPB.2009.Jun;11:339-344.
1064. Stadlmayr A, Aigner E, Steger B, *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. J Intern Med 2011; 270: 41-9.
1065. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010; 51: 1820–1832.
1066. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. Hepatology 2010;51:1820-32.

1067. Starzl TE. Experience in Hepatic Transplantation W. B. Saunders. Philadelphia.1969.
1068. Stephen J. McNally, Erica J. Revie, Lisa J. Massie et al. Factors in perioperative care that determine blood loss in liver surgery. HPB 2012, 14, 236–241.
1069. Stephenson KR, Steinberg SM, Hughes KS, Vetto JT, Sugarbaker PH,Chang AE. (1988) Perioperative blood transfusions are associated with decreased time to recurrence and decreased survival after resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 208:679–687.
1070. Stone HH, Long WD, Smith RB 3rd, Haynes CD. (1969) Physiologic considerations in major hepatic resections. *Am J Surg* 117:78–84.
1071. Strobel O., V. Berens, U. Hinz et al., “Resection after neoadjuvant therapy for locally advanced, “unresectable” pancreatic cancer,” *Surgery*, vol. 152, no. 3, supplement 1, pp. S33–S42, 2012.
1072. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer* 1996; 77: 2217-2222
1073. Suehiro T, Sugimachi K, Matsumata T, Itasaka H, Taketomi A, Maeda T: Protein induced by vitamin K absence or antagonist II as a prognostic marker in hepatocellular carcinoma.Comparison with alpha-fetoprotein. Cancer 1994;73:2464–2471.
1074. Sugawara G, Nagino M, Nishio H, Ebata T, Takagi K, Asahara T, et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. Ann Surg 2006;244:706-14.
1075. Sugawara Y, Yamamoto J, Shimada K, et al. Splenectomy in patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. J Am Coll Surg 2000;190:446–450.
1076. Sugimoto K, Shiraishi J, Moriyasu F, Saito K, Doi K. (2009) Improved detection of hepatic metastases with contrast-enhanced low mechanical-index pulse inversion ultrasonography during the liverspecific phase of sonazoid: observer performance study with JAFROC analysis. *Acad Radiol* 16:798–809. Epub 2009/04/28.
1077. Suman A, Barnes DS, Zein NN, et al. Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a comparison of Child-Pugh and MELD scores. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:719.
1078. Sun HC, Qin LX, Wang L *et al*. Risk factors for postoperative complications after liver resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005;4:370-74.
1079. Sun HC, Zhuang PY, Qin LX, Ye QH et al. J Surg Oncol. 2007 Jul 1;96(1):37-45.Incidence and prognostic values of lymph node metastasis in operable hepatocellular carcinoma and evaluation of routine complete lymphadenectomy.
1080. Sung-Gyu Lee, Shin Hwang, Deok-Bog Moon et al. Expanded Indication Criteria of Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma at One Large-Volume Center. LIVER TRANSPLANTATION 14:935-945, 2008.
1081. Sungurtekin H, Sungurtekin U,et al.: The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. J Am Coll Nutr 2004;23:227–232.

1082. Surviving Sepsis Campaign. About sepsis. http://www.survivingsepsis.org/about_sepsis (accessed 20 March 2010).
1083. Susumu Yamasaki.Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. J Hepatobiliary Pancreat Surg (2003) 10:288–291 DOI 10.1007/s00534-002-0732-8.
1084. Suttner SW, Surder C, Lang K, Piper SN, Kumle B, Boldt J. Does age affect liver function and the hepatic acute phase response after major abdominal surgery? Intensive Care Med 2001; 27: 1762–9.
1085. Suzuki C, Blomqvist L, Sundin A, Jacobsson H, Bystrom P, Berglund A *et al*. (2012) The initial change in tumor size predicts response and survival in patients with metastatic colorectal cancer treated with combination chemotherapy. *Ann Oncol* 23:948–954. Epub 2011/08/13.
1086. Söderberg C, Stel P, Askling J, *et al*. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28 year follow up. Hepatology 2010; 51: 595-602.
1087. Sörensen HT, Mellemkjaer L, Jepsen P, *et al*. Risk of cancer in patients hospitalized with fatty liver: a Danish cohort study. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 356-9.
1088. Takasaki Ken, Glissonean pedicle transection method for hepatic resection: A new concept of liver segmentation, J2 8H6epatobiliary Pancreat Surg (1998) 5:286–291.
1089. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high cure rate of surgical cure. *Hepatology*.1998;28:1141–1246.
1090. Tamandl D, Herberger B, Gruenberger B, Puhalla H, Klinger M, Gruenberger T. Influence of hepatic resection margin on recurrence and survival in intrahepatic cholangiocarcinoma.Ann Surg Oncol 2008;15:2787—94.
1091. Tamura S, Kato T, Berho M, Misiakos EP, O'Brien C, Reddy KR, et al. Impact of histological grade of hepatocellular carcinoma on the outcome of liver transplantation. Arch Surg 2001; 136:25-30. outcome. Ann Surg 1998;228:479-490.
1092. Tan MC, Linehan DC, Hawkins WG, Siegel BA, Strasberg SM. (2007) Chemotherapy-induced normalization of FDG uptake by colorectal liver metastases does not usually indicate complete pathologic response.*J Gastrointest Surg* 11:1112–1119. Epub 2007/07/12.
1093. Tanabe KK. The past 60 years in liver surgery. Cancer 2008; 113:1888-1896.
1094. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. Surgery 2004;136:650–659.
1095. Tanaka K, Takakura H, Takeda K, Matsuo K, Nagano Y, Endo I. (2009) Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases. *Ann Surg* 250:935–942. Epub 2009/12/03.
1096. Tang YD,Katz SD: Anemia in chronic heart failure:Prevalence,etiology,clinical correlates and treatement options.Circulation 2006;113:2454-61.
1097. Tang YD,Katz SD:The prevalence of anemia in chronic heart failure and its

impact on the clinical outcomes. Heart Fail Rev 2008;13:387-92.
1098. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2007;30:1212–18.
1099. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Tessari R, Zenari L, Falezza G. Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. diabet Med 2006;23:403–9.
1100. Targher G, Bertolini L, Rodella S, *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. Diabetologia 2008; 51: 444-50.
1101. Targher G, Pichiri I, Zoppini G, Trombetta M, Bonora E. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes and non-alcoholic fatty liver. Diabet Med 2012; 29: 220-6.
1102. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. Nat Rev Mol Cell Biol 2004; 5:836–847.
1103. Taylor RA, Tuorto SJ, Akhurst T et al. Evaluation with positron emission tomography before hepatic resection for metastatic colorectal cancer improves survival in patients with a high clinical risk score. Presented at the 2007 American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL, June 4, 2007.
1104. Taylor-Robinson S. D., G. R. Foster, S. Arora, S. Hargreaves,and H. C.Thomas, “Increase in primary liver cancer in the UK, 1979–94,” *The Lancet*, vol. 350, no. 9085, pp. 1142–1143, 1997.
1105. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. Gastroenterology 2007; 132:1261.
1106. Teli MR, James OF, Burt AD, et al. The natural history of non alcoholic fatty liver: a follow up study. Hepatology 1995;22:1714–19.
1107. Tennyson C, Lee R, Attia R.Is there a role for HbA1c in predicting mortality and morbidity outcomes after coronary artery bypass graft surgery? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013 Dec;17(6):1000-8.
1108. Terminology Committee of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy & Resections. *Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2000;2:333–339.
1109. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L *et al*. (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205–216.
1110. Thomas Aloia, 1Mylène Sebagh, 1Marylène Plasse et al. Liver Histology and Surgical Outcomes After Preoperative Chemotherapy With Fluorouracil Plus Oxaliplatin in Colorectal Cancer Liver Metastases. Journal of Clinical Oncology;November 1,2006;vol. 24 no. 31 4883-4990.
1111. Tiffany LM. Removal of solid tumor from the liver by laparotomy. Md Med J. 1890; 23:531.
1112. Tiffany LM. Surgery of the liver. Boston Med Surg J. 1890;23:557.
1113. Tillmanns H. Experimentelle und anatomische Untersuchungen ueber Wunden der Leber und der Niere. Virchows Arch. 1879; 78:437

1114. Tilton BT. Some considerations regarding wounds of the liver. Ann Surg. 1905;41:20.
1115. Timothy M. Pawlik MD, MPH,Francesco Izzo MD,Deborah S; Combined Resection and Radiofrequency Ablation for Advanced Hepatic Malignancies: Results in 172 Patients;Annals of Surgical Oncology;October 2003, Volume 10, //1Issue 9, pp 1059-1069.
1116. Timothy M. Pawlik, Keith A. Delman et al. Tumor Size Predicts Vascular Invasion and Histologic Grade: Implications for Selection of Surgical Treatment for Hepatocellular Carcinoma.Liver Transpl 2005;11:1086-1092.
1117. Tisman G, MacDonald D, Shindell N et al. Oxaliplatin toxicity masquerading as recurrent colon cancer. J Clin Oncol 2004;22:3202–3204.
1118. Torzilli G, Donadon M, Marconi M, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma in stage B and C of BCLC classification: a feasible, safe, and effective treatment. Ann Surg Oncol 2007; 14:5.
1119. Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, et al. No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients:is there a way? A prospective analysis of our approach.Arch Surg 1999;134:984–992.
1120. Torzilli G, Montorsi M, Del Fabbro D, et al. Ultrasonographically guided surgical approach to liver tumours involving the hepatic veins close to the caval confluence. Br J Surg 2006; 93:1238–46.
1121. Torzilli G, Montorsi M, Donadon M, et al. ‘‘Radical but conservative’’ is the main goal for ultrasonography-guided liver resection: prospective validation of this approach. J Am Coll Surg 2005; 201:517–28.
1122. Torzilli G, Palmisano A, Del Fabbro D, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during surgery for hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis: is it useful or useless? A prospective cohort study of our experience. Ann Surg Oncol 2007; 14:1347–55.
1123. Torzilli Guido, MD,; Masatoshi Makuuchi, MD; Kazuto Inoue et al.No-Mortality Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic and Noncirrhotic PatientsIs There a Way? A Prospective Analysis of Our Approach; *Arch Surg.* 1999;134(9):984-992.
1124. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004;22:229 –237.
1125. Transfusion alert: use of autologous blood: National Heart, Lung, and Blood Institute Expert Panel on the use of autologous blood. *Transfusion*. 1995;35(8):703-711.
1126. Truant S, Huglo D, Hebbar M, Ernst O, Steinling M, Pruvot FR. (2005) Prospective evaluation of the impact of [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography of resectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 92:362–369. Epub 2005/01/27.
1127. Tsim N, Healey AJ, Frampton AE, et al. Two-stage resection for bilobar colorectal liver metastases: R0 resection is the key. Ann Surg Oncol 2011;18:1939-46.
1128. Tsuzuki T, Ogata Y, Iida S, Nakanishi I, Takenaka Y, Yoshii H. Carcinoma of the bifurcation of the hepatic ducts. *Arch Surg* 1983; 118: 1147-1151
1129. Turati F, Talamini R, Pelucchi C, Polesel J, Franceschi S, Crispo A, et al.

Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk. Br J Cancer 2013;108:222-8.
1130. Turner DAB (1996) Fluid, electrolyte and acid-base balance. In Textbook of Anaesthesia, pp. 361–375 [AR Aitkenhead and G Smith, editors]. New York: Churchill Livingstone.
1131. Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, Hayami S, Kawai M, Tani M, Mizumoto K, Haba M, Hatano Y, Yamaue H: Half clamping of the infrahepatic inferior vena cava reduces bleeding during a hepatectomy by decreasing the central venous pressure. Langenbecks Arch Surg 2009, 394:243-7.
1132. Uesaka K, Nimura Y, Nagino M. (1996) Changes in hepatic lobar function after right portal vein embolization. An appraisal by biliary indocyanine green excretion. *Ann Surg* 223:77–83.
1133. Uesaka K. Left hepatectomy or left trisectionectomy with resection of the caudate lobe and extrahepatic bile duct for hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012;19:195–202.
1134. Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, et al. (2007) Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 13: 414–420.
1135. Umeda Y, Yagi T, Sadamori H, Matsuka H et al. Effects of prophylactic splenic artery modulation on portal overperfusion and liver regeneration in small-for-size graft. Transplantation 2008;86:673-80.
1136. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of inhospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:978–982.
1137. Usami M, Miyoshi M, Kanbara Y, Aoyama M, Sakaki H, Shuno K, et al. Effects of perioperative synbiotic treatment on infectious complications, intestinal integrity, and fecal flora and organic acids in hepatic surgery with or without cirrhosis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2011;35:317-28.
1138. Use of albumin: an update.1J. Boldt. Br. J. Anaesth. (2010) 104 (3): 276-284.
1139. Valle J., H. Wasan, D. H. Palmer et al., “Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer,” *The New England Journal ofMedicine*, vol. 362, no. 14, pp. 1273–1281, 2010. [85] J. Valle, H. Wasan, D. H. Palmer et al., “Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer,” *The New England Journal ofMedicine*, vol. 362, no. 14, pp. 1273–1281, 2010.
1140. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF,de Hingh IH, Klinkenbijl JH, Nio CY, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM, Gouma DJ. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010; 362: 129-137 [PMID: 20071702 DOI: 10.1056/NEJMoa0903230]
1141. van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburt JM, et al: Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases.Ann Surg Oncol 13:651-658, 2006
1142. van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, Busch OR, van Tienhoven GJ, Lameris JS, Rauws EA, Gouma DJ. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 65-71.

1143. van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, Busch OR, van Tienhoven GJ, Lameris JS, et al. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival. Eur J Surg Oncol 2011;37:65-71.
1144. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA, Choti MA. (2010) Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg* 14:1691–1700.Epub 2010/09/15.
1145. Vashist YK, Loos J, Dedow J, Tachezy M, Uzunoglu G, Kutup A *et al*. (2011) Glasgow prognostic score is a predictor of perioperative and long-term outcome in patients with only surgically treated esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 18:1130–1138.
1146. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, Lerut J, Materne R, Wang X, Encarnacion A, Herron D, Mathey C, Ferrari G, Charnsangavej C, Do KA, Denys A. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. Liver Transpl 2002;8:233–240.
1147. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. Surgery 2000; 127:512-519.
1148. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: Methodology and clinical associations. Surgery 2000;127:512-519.
1149. Vauthey JN, Klimstra D, Franceschi D, et al. Factors affecting long-term outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*. 1995;169:28 –35.
1150. Vauthey JN, Klimstra D, Franceschi D, Tao Y, Fortner J, Blumgart L, et al: Factors affecting long-term outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Am J Surg 1995;169:28–34.
1151. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:1527-1536.
1152. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:1527-1536.
1153. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:1527–1536.
1154. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, Arens JF, Nemr RA, et al. (2004) Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? Ann Surg 239(5):722–730.
1155. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? Ann Surg 2004; 239: 722–730, discussion 730–732
1156. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol 2006; 24:2065–2072. May et al ' JVIR 252 ' Update onPortalVeinEmbolization.
1157. Veech RL (1986) The toxic impact of parenteral solutions on the metabolism of cells: a hypothesis for physiological parenteral therapy. Am J Clin Nutr 44, 519–551.

1158. Venook AP, Blanke CD, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Taylor JR, Hollis DR *et al*. Cancer and Leukemia Group B/Southwest Oncology Group trial 80405: a phase III trial of chemotherapy and biologics for patients with untreated advanced colorectal adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5: 292–294.
1159. VetelËainen R, van Vliet A, Gouma DJ, van Gulik TM. Steatosis as a risk factor in liver surgery. *Ann Surg* 2007; 245: 20–30.
1160. VetelËainen R, van Vliet A, Gouma DJ, van Gulik TM. Steatosis as a risk factor in liver surgery. *Ann Surg* 2007; 245: 20–30.
1161. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. Am J Transplant 2010;10:129-137.
1162. Vibert E, Perniceni T, Levard H, Denet C, Shahri NK, Gayet B: Laparoscopic liver resection. Br J Surg 2006, 93:67-72.
1163. Viganò L, et al. -()-Liver resection safe for metabolic syndrome- and HCV-related HCC*J Hepatol*2015;doi:10. 1016/j.jhep.2015.01.024/абстракт/.
1164. Villa E, Moles A, Ferretti I, Buttafoco P, Grottola A, Del Buono M, De Santis M, Manenti F. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. Hepatology 2000; 32: 233-238.
1165. Vincent JL,Dubois MJ,Navickis RJ,Wilkes MM.Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. Ann Surg 2003;237:319-34.
1166. Vincent JL,Navickis RJ,Wilkes MM.. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Crit Care Med 2004;32:2029-38.
1167. Vlad N.,C. Gouillat,R. Moldovanu et al. Radiofrequency Ablation Device Assisted Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma; Chirurgia (2014) 109: 500-506;No. 4.
1168. Vogl TJ, Schwarz WO, Heller M, Herzog C, Zangos S, Hintze RE, et al. Staging of Klatskin tumours (hilar cholangiocarcinomas): comparison of MR cholangiography, MR imaging, and endoscopic retrograde cholangiography. Eur Radiol 2006;16:2317-2325.
1169. Von Meister E. Recreation des Lebergewebes nach Abtragung ganzer Leber-lappen. Beitr. Pathol. Anat. 1894; 15:1.
1170. Vonlanthen R, Slankamenac K, Breitenstein S, Puhan MA, Muller MK, Hahnloser D, et al. The impact of complications on costs of major surgical procedures: a cost analysis of 1200 patients. Ann Surg. 2011;254:907–913.]
1171. Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M, Oliverius M, Lohynska R, Trskova K *et al*. (2006) The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:779–784. Epub 2006/03/28.
1172. Vretzakis G, Kleitsaki A, Stamoulis K, Bareka M, Georgopoulou S, Karanikolas M *et al*. (2010) Intraoperative intravenous fluid restriction reduces perioperative red blood cell transfusion in elective cardiac surgery, especially in transfusion-prone patients: a prospective, randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg* 5:7.
1173. Wait RB, Kahng KU. Renal failure complicating obstructive jaundice. Am J Surg 1989; 157:256.

1174. Walaeus J. Quoted in Couinaud,C.:Surgical Anatomy of the Liver Revisited. Paris, self-published, 1989; p. 30.
1175. Walker M, Marshall SM, Alberti KGMM:Clinical aspects of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Rev* 5:651–663, 1989
1176. Walls JD, Abraham D, Nelson CL;Hypoalbuminemia More Than Morbid Obesity is an Independent Predictor of Complications After Total Hip Arthroplasty. J Arthroplasty. 2015 Jun 14. pii: S0883-5403(15)00512-4. doi: 10.1016/j.arth.2015.06.003.
1177. Walt A.J. Surgical management of hepatic trauma. In: Surgery of the Liver (Ed. W. V. McDermott Jr), p. 417. Blackwell Scientific Publications, Boston. 1988.
1178. Wang JK, Truty MJ, Donohue JH. Remnant torsion causing Budd-Chiari syndrome after right hepatectomy. J Gastrointest Surg 2010;14:910-12.
1179. Wang Y, Yuan L, Ge RL, Sun Y, Wei G. Survival benefit of surgical treatment for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava/right atrium tumor thrombus: results of a retrospective cohort study. Ann Surg Oncol 2013;20:914–922.
1180. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology 1990;12:1106–10. **35**.
1181. Washburn K, Edwards E, Harper A, Freeman R. Hepatocellular carcinoma patients are advantaged in the current liver transplant allocation system. Am J Transplant 2010;10:1643-1648.
1182. Watanabe I, Mayumi T, Arishima T, Takahashi H, Shikano T, Nakao A, et al. Hyperlactemia can predict the prognosis of liver resection. Shock 2007;28:35-8.
1183. Weber J. C., G. Navarra, L. R. N. A. Habib, “New technique for liver resection using heat coagulative necrosis,” Annals of Surgery, vol. 236, no. 5, pp. 560–563, 2002.
1184. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E et al. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. Br J Surg, 2003;90:956 –962.
1185. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. (2006) Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 13:668–676. Epub 2006/03/09.
1186. Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan ST, et al. Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2003; 90:33–41.
1187. Weimann A, Varnholt H, Schlitt HJ, Lang H, Flemming P, Hustedt C, et al. Retrospective analysis of prognostic factors after liver resection and transplantation for cholangiocellular carcinoma.Br J Surg 2000;87:1182—7.
1188. Welsh F K S , H S Tilney, P P Tekkis, T G John71[1] and M Rees; Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing.British Journal of Cancer (2007) 96, 1037–1042.
1189. Welsh FK, Rees M, Shaw I et al. The impact of neoadjuvant chemotherapy on morbidity and mortality following liver resection for colorectal metastases. Colorect Dis 2005;7(suppl 1):3.
1190. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United

States: a study in the SEER-Medicare database. Hepatology 2011; 54: 463-71.
1191. Wendel W. Beitrage zur Chirurgie der Leber. Arch. Klin. Chir. 1911; 95:887.
1192. Wenkui Y, Ning L, Jianfeng G et al. Restricted peri-operative fluid administration adjusted by serum lactate level improved outcome after major elective surgery for gastrointestinal malignancy. Surgery. 2010 Apr;147(4):542-52. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.036. Epub 2009 Dec 11.
1193. White TT. Skeletization resection and central hepatic resection in the treatment of bile duct cancer. *World J Surg* 1988; 12: 48-51 [PMID: 2830728]
1194. WHO. Global cancer rates could increase by 50% to 15 million by 2020. http://www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr27/en/ print.html.
1195. Wiggans M. G.,J. T. Lordan, G. Shahtahmassebi, S. Aroori et al. The Interaction between Diabetes, Body Mass Index, Hepatic Steatosis, and Risk of Liver Resection: Insulin Dependent Diabetes Is the Greatest Risk for Major Complications; HPB Surgery Volume 2014, Article ID 586159, 10
1196. Wilcox CS (1983) Regulation of renal blood flow by plasma chloride. J Clin Invest 71, 726–735.
1197. William R. Jarnagin, MD, Mithat Gonen, PhD,Yuman Fong, Ronald P. DeMatteo, MD,Leah Ben-Porat, MS, Sarah Little, MD, Carlos Corvera, MD,Sharon Weber, MD,Leslie H. Blumgart, Improvement in Perioperative Outcome After Hepatic Resection Analysis of 1,803 Consecutive Cases Over the Past Decade; Annals of Surgery;Vol. 236, No. 4, 397–407 , 2002.
1198. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology 2011;140:124–31.
1199. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA et al. (1999) The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. Anesth Analg 88, 999–1003.
1200. Williamson RM, Price JF, Glancy S, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. Diabetes Care 2011;34:1139–44.
1201. Wong VW, Wong GL, Choi PC, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. Gut 2010;59:969–74.
1202. Wong VW, Wong GL, Tsang SW, *et al*. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Gut 2011; 60: 829-36.
1203. Wong VW,Wong GL, Yip GW, Lo AO, Limquiaco J, Chu WC *et al*. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2011; 60: 1721–1727.
1204. Woo Hyun Paik, Nerenthran Loganathan, Jin-Hyeok Hwang. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma:When and how? World J Gastrointest Endosc 2014 March 16; 6(3): 68-73.
1205. Woo S. M.,W. J. Lee, J. H. Kimet al., "Gemcitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer: a retrospective cohort study," *Chemotherapy*, vol. 59, no. 3, pp. 232–238, 2014.

1206. Wu CC, Cheng SB, Ho WM, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Br J Surg 2005;92:348– 355.
1207. Wu W.C.; T. L. Schifftner, ; William G et al. Preoperative Hematocrit Levels and Postoperative Outcomes in Older Patients Undergoing Noncardiac Surgery;Jama.2007;297(22):2488-2488.
1208. www.rch.org.au/clinicalguide/cpg.cfm?doc_id=5203.
1209. Xiao WK, Chen D, Hu AB et al.Radiofrequency-assisted versus clamp-crush liver resection: a systematic review and meta-analysis. J Surg Res. 2014 Apr;187(2):471-83.
1210. Xiaohong S, Huikai L, Feng W, Ti Z, Yunlong C, et al. (2010) Clinical significance of lymph node metastasis in patients undergoing partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. World J Surg 34: 1028–1033. doi: 10.1007/s00268-010-0400-0
1211. Xu DZ, Lu Q, Deitch EA. Elemental diet-induced bacterial translocation associated with systemic and intestinal immune suppression. JPEN 1998;22:37-41.
1212. Xu, G. et al. Meta-analysis of surgical resection and radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. World J Surg Oncol 10, 163 (2012).
1213. Ya Ruth Huo and Guy D. Eslick;Microwave Ablation Compared to Radiofrequency Ablation for Hepatic Lesions: A Meta-Analysis; J Vasc Interv Radiol 2015; 26:1139–1146.
1214. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology 1983; 148: 397-401
1215. Yamakado K, Hirano T, Kato N, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with a combination of transcatheter arterial chemoembolization and transportal ethanol injection. *Radiology.* 1994;193:75-80.
1216. Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery. *Br J Surg*. 1996;83:1219 –1222.
1217. Yamamoto J, Okada S, Shimada K, Okusaka T, Yamasaki S, Ueno H, Kosuge T. Treatment strategy for small hepatocellular results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. Hepatology 2001;34:707–713.
1218. Yamamoto Masakazu, MD,Ken Takasaki, MD,Takehito Otsubo et al.Favorable Surgical Outcomes in Patients With Early Hepatocellular Carcinoma. Ann Surg. 2004 Mar; 239(3): 395–399.
1219. Yamanaka N, Okamoto E, Kawamura E, et al. Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function. Hepatology 1993; 18: 79–85.
1220. Yamanaka N, Okamoto E, Toyosawa A, et al. Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinomas: a univariate and multivariate analysis. *Cancer*. 1990;65:1104 –1110.
1221. Yamaoka Y, Ikai I, Arii S, Ichida T, Okita K, Omata M. Report of 16th national survey for primary liver cancer. Kanzo 2005;46: 234-254
1222. Yamaoka Y, Kumada K, Ino K, Takayasu T, Shimahara Y, Mori K, Tanaka A, Morimoto T, Taki Y, Washida M. Liver resection for hepatocellular carcinoma (HCC) with direct removal of tumor thrombi in the main portal vein. *World J Surg* 1992; 16: 1172-1176; discussion 1177.

1223. Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, Kusano N, Hironaka K, Okita K. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow. Comparison with standard percutaneous radiofrequency ablation therapy. Cancer 2002;95:2353–2360.
1224. Yamazaki Shintaro, MD; Tadatoshi Takayama, MD; Yuki Kimura. Transfusion Criteria for Fresh Frozen Plasma in Liver ResectionA 3 + 3 Cohort Expansion Study. *Arch Surg.* 2011;146(11):1293-1299. doi:10.1001/archsurg.2011.293.
1225. Yang LY, Fang F, Ou DP, et al. Solitary largehepatocellular carcinoma: a specific subtype of hepatocellular carcinoma with good outcome after hepatic resection. Ann Surg. 2009;249:118-123.
1226. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology 2001;33:1394-1403.
1227. Yao SZ, Zhang CQ, Chen J et al. [Clinical evaluation of ^{18}F-FDE PET-CT in detecting malignant liver tumors.] Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao 2003;23:1214–1216. Chinese.
1228. Yaprak Onur, Necdet Guler, Gulum Altaca et al. Ratio of remnant to total liver volume or remnant to body weight: which one is more predictive on donor outcomes? HPB 2012,14,476–482.
1229. Yasuda Y, Larsen PN, Ishibashi T, Yamashita K, Toei H. Resection of hilar cholangiocarcinoma with left hepatectomy after pre-operative embolization of the proper hepatic artery. *HPB* (Oxford) 2010; 12: 147-152 [PMID: 20495660]
1230. Yedibela S, Demir R, Zhang W, Meyer T, Hohenberger W,Schцnleben F. Surgical treatment of mass-forming intrahe-patic cholangiocarcinoma: an 11-year Western single-center experience in 107 patients. Ann Surg Oncol 2009;16:404—12.
1231. Yeh DC, Wu CC, Ho WM, Cheng SB, Lu IY, Liu TJ, et al. Bacterial translocation after cirrhotic liver resection: a clinical investigation of 181 patients. J Surg Res 2003;111:209-14.
1232. Yekebas E. F., D. Bogoevski, G. Cataldegirmen et al., “En bloc vascular resection for locally advanced pancreaticmalignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients,” *Annals of Surgery*, vol. 247, no. 2, pp. 300–309, 2008.
1233. Yingqiang Wang, Youping Qianqian Luo , Li, Xianglian Li et al. Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for Small Hepatocellular Carcinomas: A Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Controlled Trials; PLOS ONE | www.plosone.org;January 2014 | Volume 9 | Issue 1 | e84484.
1234. Yokoyama Y, Schwacha MG, Samy TS, Bland KI, Chaudry IH. Gender dimorphism in immune responses following trauma and hemorrhage. Immunol Res 2002; 26: 63–76.
1235. Yoo H, Kim JH, Ko GY, et al. Sequential transcatheter arterial che-moembolization and portal vein embolization versus portal vein emboli- zation only before major hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol 2011; 18:1251–1257.
1236. Yoshihiro Mise Yoshihiro Sakamoto Takeaki Ishizawa .A Worldwide Survey

of the Current Daily Practice in Liver Surgery. Liver Cancer 2013;2:55–66.
1237. Yoshioka Y, Ebata T, Yokoyama Y, et al. "Supraportal" right posterior hepatic artery: an anatomic trap in hepatobiliary and transplant surgery. *World J Surg*. 2011;35:1340–1344.
1238. Young AL, Igami T, Senda Y, Adair R, Farid S, Toogood GJ, Prasad KR, Lodge JP. Evolution of the surgical management of perihilar cholangiocarcinoma in a Western centre demonstrates improved survival with endoscopic biliary drainage and reduced use of blood transfusion. *HPB* (Oxford) 2011;13: 483-493
1239. Young AL, Prasad KR, Adair R, Abu Hilal M, Guthrie JA, Lodge JP. Portal vein arterialization as a salvage procedure during left hepatic trisectionectomy for hilar cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2008; 207: e1-e6
1240. Yun Shin Chun & Dario Ribero & Eddie K. Abdalla et al. Comparison of Two Methods of Future Liver Remnant Volume Measurement;2007; J Gastrointest Surg;DOI 10.1007/s11605-007-0323-8.
1241. Zak 1FG. Peliosis hepatis. Am J Pathol 1950; 26:1.
1242. Zealley IA, Skehan SJ, Rawlinson J et al. Selection of patients for resection of hepatic metastases: improved detection of extrahepatic disease with FDG PET. Radiographics 2001;21:S55–S69.
1243. Zeng Z.-C., Z.-Y. Tang, J. Fan et al., “Consideration of the role of radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 75 patients,” *Cancer Journal*, vol. 12, no. 2, pp. 113–122, 2006.
1244. Zhang GQ, Zhang ZW, Lau WY, Chen XP. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): a new strategy to increase resectability in liver surgery. Int J Surg. 2014;12(5):437-41.
1245. Zhang Keming;Norihiro Kokudo; Kiyoshi Hasegawa et al.; Detection of New Tumors by Intraoperative Ultrasonography During Repeated Hepatic Resections for Hepatocellular Carcinoma Arch Surg. 2007;142(12):1170-1175.
1246. Zhen-Wei Peng; Rong-Ping Guo; Yao-Jun Zhang. Hepatic Resection Versus Transcatheter Arterial Chemoembolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombus. Cancer 2012;118:4725-36.
1247. Zhi Li, Yu-Ming Sun, Fei-Xiang Wu, Li-Qun Yang Controlled low central venous pressure reduces blood loss and transfusion requirements in hepatectomy.World J Gastroenterol. 2014 Jan 7; 20(1): 303–309.
1248. Zoli M, Marchesini G, Melli A, Viti G, Marra A, Marrano D, et al: Evaluation of liver volume and liver function following hepatic resection in man. Liver 1986;6:286–291.
1249. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 2008; 15:2765–2772.
1250. Zorzi D., A. Laurent, T. M. Pawlik et al.Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal li ver metastases. British Journal of Surgery 2007; 94: 274–286.
1251. Poon D, Anderson BO,Chen LT,et al.. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: Consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. Lancet Oncol 2009;10:1111-1118.

1252. Carson JL, Hill S, Carless P, Hebert P, Henry D. (2002) Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev* 16:187–199.
1253. Tang YH,Wen TF,Chen X.Resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review.Hepatogastroenterology. 2012 Jul-Aug;59(117):1393-7. doi: 10.5754/hge10600.