

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

Медицински факултет

УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“

Клиничен център по гастроентерология

Клиника по хирургия

**ПЪТИЩА И СРЕДСТВА ЗА ПОДОБРЯВАНЕ  
НА РЕЗУЛТАТИТЕ ПРИ ЧЕРНОДРОБНИТЕ РЕЗЕКЦИИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

Дисертационният труд се състои от 406 страници и е онагледен с 158 фигури и 54 таблици. Библиографията включва 1253 заглавия, от които 4 на кирилица и 1249 на латиница.

Докторатът е представен, приет и насочен за защита пред научно жури от Катедрения съвет на Клиничен център по гастроентерология на Медицински университет – София.

Публичната защита ще се проведе на 26.05.2016 г. от 13.00 часа в аудиторията на Клиника по гастроентерология, Клиничен център по гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ на основание на чл. 4, ал. 2 от Закона за развитието на академичния състав в Република България; чл. 2, ал. 2 от Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България, на чл. 5, ал. 2 във връзка с чл. 73, ал. 2 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София и въз основа на Заповед

№ РК 36-862/19.04.2016 г. на Ректора на МУ София, пред научно жури в състав:

**Председател :**

Акад. д-р Д. Дамянов, дмн

**Членове:**

Проф. д-р Бойко Георгиев Коруков, дм

Проф. д-р Тома Петров Пожарлиев, дмн

Доц. д-р Георги Борисов Гърбев, дмн

Проф. д-р Росен Евгениев Маджов, дмн

**Резервни членове:**

Проф. д-р Николай Методиев Пенков, дм

Проф. д-р Божидар Димитров Хаджиев, дмн

## **СЪДЪРЖАНИЕ**

<b>Използвани съкращения .....</b>	<b>6</b>
<b>I. Увод .....</b>	<b>7</b>
<b>II. Цел и задачи .....</b>	<b>7</b>
<b>III. Клиничен материал и методи .....</b>	<b>8</b>
<b>IV. Собствени проучвания .....</b>	<b>21</b>
1. Епидемиологична характеристика на клинични материал .....	21
2. Диагностичен подход и индикации за операция .....	25
3. Клинична картина .....	38
4. Придружаващи заболявания .....	39
5. Диагностични методи .....	40
6. Туморни маркери .....	42
7. Оценка на оперативния риск, признаци за незектабилност .....	43
8. Средства за намаляване на общия и оперативния риск .....	45
9. Неoadювантна химиотерапия и предходни операции .....	50
10. Хирургично лечение .....	52
11. Следоперативна химиотерапия и лъчетерапия .....	67
12. Следоперативни резултати .....	67

<b>V. Обсъждане при сравнително разглеждане на собствените 224 резултати:</b>	<b>98</b>
1. Епидемиология	98
2. Клинична картина при диагностиката	99
3. Придружаващи заболявания и рискови фактори	100
4. Диагностични методи	102
5. Туморни маркери	102
6. Оценка на оперативния риск	103
7. Предоперативни средства за намаляване на риска от чернодробна резекция	104
8. Неoadювантна химио- и лъчетерапия	108
9. Хирургично лечение	109
10. Следоперативна химиотерапия и лъчетерапия	114
11. Следоперативни резултати	115
12. Заключение	138
<b>VI. Изводи</b>	<b>139</b>
<b>VII. Приноси</b>	<b>141</b>
<b>VIII. Публикации свързани с дисертацията</b>	<b>142</b>

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

БН – бъбречна недостатъчност

СН – сърдечна недостатъчност

КРК – колоректален карцином

ЛВ – лимфни възли

ПБД – перкутанен билиарен дренаж

ПЕ- портална емболизация

РФА – радиофреквентна аблация

ХЦК – хепатоцелуларен карцином

ХоЦК – холангиоцелуларен карцином

ЧР – чернодробна резекция.

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

ICG-R15 – Индоцианинов тест на 15 мин.

ILSGLS – International Study Group of Liver Surgery

MSSC – Sloan cethering medical center

PET/CT – Позитронно емисионна томография с КАТ

UCSF критерии – criteria University of California, San Francisco

## 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 развият тази специалност. Повишената честота на чернодробни заболявания изисква непрекъснато развитие на тази специалност. Спецификата ѝ 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 миниинвазивността дава нова насока за икономическа ефективност при тази рискована 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. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

**Цел.** Да се оцени ефективността и приносът на съвременните методи за диагностика и предоперативна подготовка, на оперативни прийоми 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 оперативният 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 чернодробна резекция.

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.

### **III. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

Проучването включва личен опит на дисертанта от участие в операции за чернодробни метастази от КРК, както и на пациенти с ХЦК и ХоЦК 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 ЧР за периода от 1990 до 2010 г. Клиничният материал обхваща и болни с тези заболявания, 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.

През периода 2004 – 2009 г. в болница Paul Brousse са оперирани 187 пациенти с чернодробни метастази от КРК (114 мъже, 73 жени). Общият брой на оперираните с ХЦК за този период е 162, от които 123 мъже и 39 жени. Оперативното лечение включва 52 чернодробни трансплантации и 109 ЧР. През същия период в болницата са оперирани 31 пациенти с ХоЦК (17 болни с Klatskin тумор и 14 с интрахепатален ХоЦК).

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 ХЦК са оперирани радикално 26, а при 24 с ХоЦК са извършени 12 радикални ЧР.

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, който е приложен и при българските пациенти. Първичният преглед включва снемане на анамнеза, физикално изследване, определяне на височина и тегло на пациента. Задължително е предоперативното прилагане на мултидисциплинарен подход (хирург, хепатолог, онколог, радиолог) при първоначалната диагностика на пациента и при определяне на оперативния и дългосрочен риск от лечението. Този подход е прилаган и при проследяването на пациента.

**2. Лабораторни методи.** Използвани са биохимични, хематологични, микробиологични и вирусологични изследвания за предоперативната диагностика и при следоперативното проследяване на пациентите в двете Университетски болници.

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

**3.1. Образна неинвазивна диагностика.** При всички пациенти са приложени поне 2 метода за образна диагностика, извършени от опитен хепатолог и радиолог. Компютърната томография (КАТ) осъществена на 16-срезова, 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), като е използван протокол за трифазово изследване. Ползват се най-високите възможни дози (1,5-2ml/kg т.м.) и най-високите допустими скорости (3-5ml/s). Портоинозно скениране се осъществява 25 - 30 с след артериална фаза. Паренхимната фаза стартира 60 с след портоинозната, като дебелината на получаваните образи е 2,5 мм, а на ретроградни реконструкции дебелината на срезата е 1,25 мм.

Абдоминална ехография се прилага в B-mode, color-Doppler, power-Doppler, тъканно-хармонично изображение, контрастно-усилено color- и power-Doppler, контрастно-усилено тъканно-хармонично изображение, 3-D-изображение с реконструкция. При контрастното усиление Doppler се използва контраст SHU 508 A (суспензия на 99,9% D-галактоза, стабилизирана с 0,1% палмитинова киселина). При тъканно-хармоничното усиление на черния дроб е приложен Sulfur hexafluoride. При интраоперативната ехография са използвани 2 вида ехографски апарати Aloka SSD3500 и Philips. При диагностично затруднение или билиарна патология е провеждана MRI диагностика, като PET-CT е използван за отхвърляне на екстрахепатална и екстраабдоминална дисеминация на заболяването.

### **3.2. Инвазивна диагностика.**

Фиброгастродуоденоскопия, ехоендоскопия с биопсия, фиброкопоскопия са прилагани като методи за предоперативно стадирание на заболяването. Използването на

перкутанна чернодробна и туморна чернодробна биопсия (биопсична игла 18GX20 см. Gallini medical device) са прилагани в случаите на несигурна диагностика на малки тумори и метастази. 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 УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“ с цел диагностика на чернодробна патология при високорискови пациенти. Биопсията се извършва в операционна зала под флуорографски контрол под обща анестезия. Пациентът е в позиция “на гръб” с цел осигуряване на достъп към дясна вътрешна югуларна вена. Извършва се пункция на вътрешната югуларна вена по техниката на Seldinger с 19G игла (Chiba, Cook, Bagnolet, France). През 9 Fr съдов порт (Désivalve, Vygon, Ecouen, France) чрез ангиоводач с J-край (M001491701, Boston Scientific Corporation, Watertown MA 02172, USA) се достига до вена кава инфериор и дясната хепатална вена. Посредством ангиографски балон 8 мм (Ultra Thin Boston Scientific Corporation, Watertown MA 02172, USA) се отчита вклиненото налягане, налягането във вена кава и порто-кавния градиент. Чрез извита под 45° игла на Ross с 16 G катетър (RMT-16-51.09-TJL, Cook Europe) се извършват трикратно чернодробни биопсии. Съдържанието от иглата се поставя в стерилно стъклено шишенце за трайно хистологично изследване.



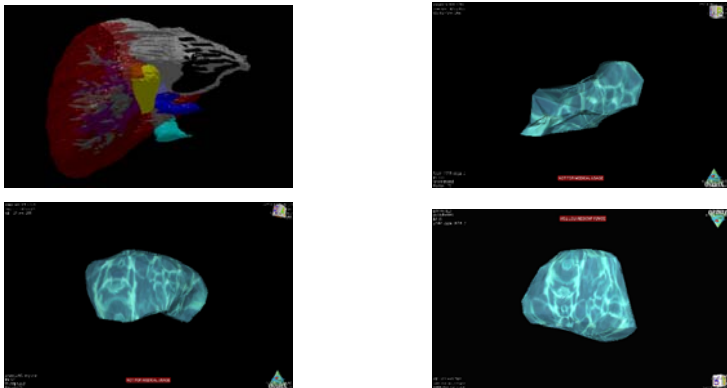
**Фиг. 1.** Трансюгуларна чернодробна биопсия – подготовка на операционна маса, канюлиране на *v. jugularis interna* и дясна хепатална вена през *v. cava inferior*. Биопсия чрез иглата на Ross позиционирана във *v. hepatica dextra*

#### **4. Предоперативни методи, понижаващи оперативния риск**

##### **4.1. Обемно измерване на остатъчния чернодробен обем**

Волюметрията на черния дроб е извършвана двустранно (от хирург и радиолог). Прилагана е при пациенти с големи ЧР, цирроза, установена стеатоза на черния дроб  $\geq 30\%$ , възрастни пациенти на възраст  $>70$  г. и продължителна химиотерапия  $\geq 6$  курса.

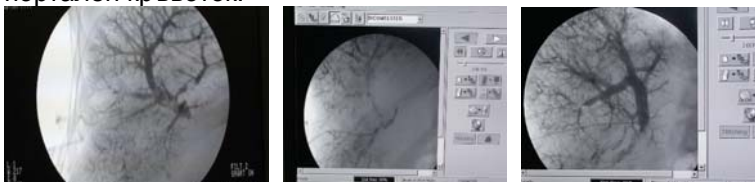
За извършване на волюметрията се използват образите от порталната фаза на контрастния скенер на черния дроб с 5 мм. срезове. Прилага се системата 32 бита OsiriX версия 3,3 на iMAC. Използва се трасиране на ръка върху всички срезове на целия черен дроб, туморния и остатъчния чернодробен обем. От измерването се изключват жлъчният мехур, долната куха вена, като остават интрахепаталните билиарни и съдови структури. След очертаване на всички обеми на срезове 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.



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

#### 4.2. Портална емболизация (ПЕ).

Индикациите за извършването ѝ спазват протокола на френската болница, като на предварително направен контрастен КАТ се определят съдовите вариетети в черния дроб. Техниката се осъществява под ехографски и флуорографски контрол в операционна зала. Пунктира се желаяният портален клон с 21G игла на Chiba по техниката на Seldinger. Посредством 6 Fr микрокатетър се извършва портография с инжектиране на липиодол. Емболизацията се извършва със смес от Histoacryl (Braun Lab, Melsungen, Germany) и Iipiodol в обем до пълно спиране на локалния портален кръвоток.



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

4.3. Перкутанен билиарен дренаж (ПБД). Техниката се осъществява с локална анестезия под ехографски и флуорографски контрол. С 21G игла на Chiba се пунктира трансхепатално дилатиран билиарен канал. Извършва се холангиография през микрокатетър 6 Fr (Biosphere medical, Cedex, France). Целта е позициониране на билиарен катетър между 8-10 Fr по възможност като външен-вътрешен. Поставянето на ПБД в остатъчния черен дроб се извършва преди евентуална ПЕ, като времето за дренаж е средно 2 седмици.



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

4.4. Трансартериална химиоемболизация (ТАХЕ). Използва се двойното артерио-венозно кръвоснабдяване на черния дроб и се 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.

ТАХЕ се извършва под ангиографски контрол и невролептанестезия на пациента, като интервенцията се планира след контрастен КАТ. Чрез трансфеморален артериален достъп с микрокатетър 5 Fr се достига до черния дроб и се емболизира артерията, хранеща тумора на селективно или супраселективно ниво. Като емболизираща смес се прилага 70 мг. Cisplatine, 10 мл. Lipiodol и Curaspon.

4.5. Лигиране на езофагеални варици. В случаите на портална хипертония и установени езофагеални варици (F2,F3) се извършва лигирането им 2-4 седмици преди ЧР. Целта е намаляване на риска от следоперативна хеморагия.

4.6. Радиофреквентна аблация на ХЦК или метастази от КРК. След мултидисциплинално обсъждане при пациенти с двустранни метастази или ХЦК се прилага предоперативна



Като стандартен подход за паренхимна трансекция при отворени операции се прилагаме Clamp-crushing метода чрез Réan клампа, а оставащите над 3 мм съдове се лигират с конец – черна коприна 4/0.

При отворените операции за ЧР прилагаме „two-surgeon technique“ принцип, като CUSA и Kelly деструкция на паренхима се извършва от оператора, а биполарна коагулация на малките съдове – от асистента.

Най-често при ЧР прилагаме селективния интраглисонов вариант на клампаж. Друга прилагана методика е Pringle-клямпажът чрез съдов турникет на хепатодуоденален лигамент, като се прилага интермитентен клампаж/деклампаж 15/5 мин. при задължително отчитане на времето на клампаж и обема на кръвозагуба.

2. Лапароскопска чернодробна резекция. Използвана е 30° 10 мм оптична камера. Преди началото на паренхимната трансекция при ХЦК и циротичен черен дроб се поставя Pringle-турникет.

Позиционирането на пациента зависи от чернодробния сегмент, който трябва да се резецира. При резекция на предни сегменти инсталираме пациента в положение „на гръб“. При резекция в 6-ти сегмент пациентът се поставя в ляв латерален декубитус с вдигната и фиксирана ръка над главата му.

Пневмоперитонеумът се създава в ляв хипохондриум с игла на Veress, като се поддържа интраперитонеално налягане под 12 mm Hg. При налагане на първия троакар използваме отворената 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. Всички троакари са подредени в дъга с конкавитет към дясно подребрие. След резекция препаратът се отстранява в Endo Catch (Covidien, Norwalk, CT, USA) обикновено със супрапубичен разрез.

При конвенционалните и лапароскопските ЧР е използван следният специфичен инструментариум:

- ✓ Habib-уред за радиофреквентно-асистирана ЧР приложен в 2 варианта: а) за лапароскопски (laparoscopic Habib™ 4X(LH4X) и б) за отворени

операции (Habib™ 4X). За захранване на уреда се използва RITA 500-kHz generator, Model 1500X Angio Dynamics Ins., Queensbury, NY, USA.

- ✓ За трансекцията на чернодробния паренхим използваме най-често комбинация от фенестриран биполярен форцелс (Microfrance TM, Medtronic, France) за хемостаза на съдове до 3 мм. и Cavitron ultrasonic dissector (CUSA TM, Radionics, Burlington, MA, USA) за дисекция на съдове над 3 мм чрез използване на високочестотна вибрация (30kHz).
- ✓ При лапароскопските операции използваме също ултразвукова ножица UltraCision, Harmonic ACE (Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, OH, USA) за коагулация и прерязване на съдове до 3-4мм.
- ✓ LigaSure (Valleylab, Boulder, CO) прилагаме 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 samozaključvajúci се 12 мм клипси (Weck. Hem-o-lok, Medium/ Large, Teleflex, USA). Съдовете над 10 мм при лапароскопския подход се прерязват чрез съдова Endo-GIA (Covidien, Norwalk, CT, USA).



**Фиг. 5.** Инсталиране, позиция на троакарите и краен резултат след лапароскопска ЧР

3. Техника на чернодробна трансплантация. Описваната техника е съгласно протокола за чернодробна трансплантация на болница Paul Brousse-Paris, France. При доказана мозъчна смърт на донора се дава приоритет на мултиорганната експлантация, като се поддържа в стабилно хемодинамично състояние и се провеждат задължителни изследвания: за инфекция (хепатит В, С, HIV, цитомегаловирус), бактериологично изследване (кръв, урина, екскрети), HLA-типизиране и кръвногрупова съвместимост.

Целта на експлантацията е поддържане на експлантацията 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. Едновременно с експлантацията започва и операцията на реципиента, при която се използва бисубкостална лапаротомия. Взема се биопсия от съмнителни лимфни възли за дисеминация на ХЦК. Във фазата на дисекция се освобождава черния дроб, артерия хепатика, вена порте и вена кава инфериор, като се преценя необходимостта от запазване на последната. При отстраняването ѝ се извършва предварителен тест за хемодинамична стабилност преди тоталния клампаж. При нестабилност има готовност за използване на екстракорпорална помпа с вено-венозен шънт. При съхраняване на вена кава инфериор се прилагат различни техники за латеро-латерални каво-кавни анастомози ("face to face", piggy back техника). При завършване на дисекционната фаза екипът за експлантация в съседство е завършил подготовката на черния дроб за трансплантация.

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 на реципиента от съхраняващия разтвор. Трансплантацията завършва с поставяне на 1 дрен 24 Fr субхепатално.



**Фиг. 6.** 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.

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

**1.Екзактен тест на Фишер и тест  $\chi^2$**  за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

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

**3.Бинарна логистична регресия** – за количествена оценка

влиянието на установените фактори за възникване на дадено явление.

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

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

**6.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 Globocan в България с КРК се регистрират всяка година 27 случая/100 000 население, като от тях умират 15 човека. Във Франция се диагностицират над 200 нови случая, като умират 80 човека.

В болница Paul Brousse, Villjuif, Paris, France за 2004 – 2009 г. са диагностицирани 191 случая с чернодробни метастази от КРК: 112 мъже (59%), 79 жени (41%) на средна възраст  $68 \pm 9$  г. (36 - 86). С ректален карцином са 42 случая (22%), в сигма / ляв колон - 121 случая (82%), десен колон – 24 (16%) и трансверзален колон - 4 (2%). Като резектабилни са диагностицирани 119 болни (62%), 43 (23%) - нерезектабилни и 29 (15%) - маргинално резектабилни. Причини за нерезектабилност са: мултинодуларност на метастазите - 14 (19%), екстахепатална дисеминация - 6 случая (8%), екстраабдоминална дисеминация - 12 (17%). При 23 пациенти (32%) има лоша топика на метастази, а в 2 случая (5%) - малък остатъчен чернодробен обем. От оперираните 119 пациенти с голяма ЧР са 53 (45%), разширена - в 7 случая (6%), а малка резекция при 59 болни (49%). Портална емболизация е извършена при 25 болни (21%), а портално лигиране при други 4 (3%). При 7 пациенти (6%) е извършена двуетапна ЧР, 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: 47 мъже (48%) и 51 жени (52%) на средна възраст  $64,47$  г.  $\pm 8,56$  (42-80). С ректален карцином са 27 пациенти (28%), с тумор на сигма/ляв колон - 48 (68%), десен колон - 22 (31%) и 1 пациент (1%) с карцином на трансверзалния колон.

Резектабилни са 56 болни (57%) , 19 (19%) - нерезектабилни, а 23 случая (23%) са маргинално резектабилни. Причините за нерезектабилност са: екстахепатална дисеминация при 11 (35%), екстраабдоминална дисеминация – 1 (3%); 5 болни (16%) с

лоша топка на метастазите и 2 случая (6%) с малък остатъчен чернодробен обем. Средният брой на резецираните метастази е  $3 \pm 1,58$  SD (1-12), като са извършени голяма ЧР при 19 (28%), а разширена – при 3 (16%). В 48 случая е направена малка ЧР (72%). С ПЕ са подготвени 3 пациенти (4%), чрез портално лигиране също 3 (4%), като в 6 случая (9%) е извършена двуетапна ЧР. Симултанна резекция с друг орган имат 13 пациенти (19 %).

### **Хепатоцелуларен карцином (ХЦК)**

Според Globocan - WHO в България се диагностицират 5 нови случая/100 000 население на година, като умират 7-8 човека отговарящо на честотата на заболяването в Европа. Това е единственият карцином, при който новите случаи са по-малко от починалите.

Най-честите причини в Европа са цирозата поради хепатит С и алкохола, като нараства ролята на метаболитния синдром. ХЦК върху нециротичен черен дроб се свързва с хронична В вирусна инфекция.

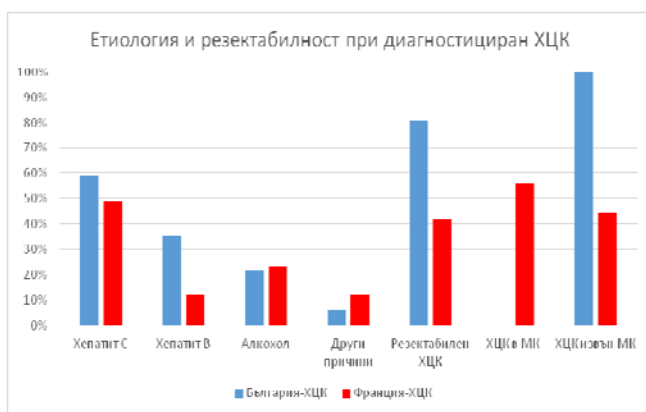
През периода 2004 – 2009 г. във френската болница са диагностицирани 257 случая на ХЦК: 195 (76%) мъже и 62 (24%) жени на средна възраст 58 г.  $\pm$  6. От тях с чернодробна цироза са 239 (93%), а без цироза - 18 (7%) пациенти.

За ЧР са планирани 109 пациенти, от които 89 мъже (82%), 20 жени (18%) на възраст от 28 – 76 г. (64 г.  $\pm$  9,4) SD. С ХЦК, отговарящ на Миланските критерии, са резецирани 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%) ЧР. Лапароскопският подход по повод ХЦК е приложен при 18 пациенти с малки ЧР (38%). Като предоперативна подготовка за резекция е извършена ПЕ в 22 случая (20%). Тя е ефективна при 10 големи и 9 разширени ЧР (17%). ПБД на остатъчния чернодробен обем, съчетан с ПЕ 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 ЧР. При всички трансплантирани ХЦК е отговарял на Миланските

критерии.

През периода 2010 – 2015 г. в болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“ са диагностицирани 32 случая на ХЦК при 20 (63%) мъже и 12 (37%) жени на средна възраст 64,25 г.  $\pm$  8,55 (46 - 76). Средната възраст на пациентите с резектабилни тумори е 64 г., а с нерезектабилни ХЦК – 67 г. При всички е установена цирроза, 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 пациенти (56%) с BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>, от които 13 имат диабет (41%).

С ЧР са 26 пациенти: 17 мъже (65%) и 9 жени (35%) на възраст от 46 – 76 г. (64 г.  $\pm$  5 ) SD. В 14 случая (54%) е установен BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>, с чернодробна цирроза от хепатит С – 10 (38%), хепатит В – 11(42%) и алкохол – 5 пациенти (19%). Всички ЧР са при ХЦК извън Миланските критерии: 21 малки (81%) и 5 големи (19%). Лапароскопски са резецирани 12 болни (46%). ПЕ е извършена в 6 случая (23%), като е съчетана с ПБД при 5 човека и са извършени 5 големи ЧР (19%).



**Фиг. 7.** Сравнително разглеждане на причините за ХЦК, честота на резектабилните случаи според Миланските критерии в двете болници

### **Холангиоцелуларен карцином (перихепатален и интрахепатален)**

Статистиката за честотата на ХоЦК е затруднена поради различия в класификациите. Туморът е определен като заболяване с ниска честота: във Франция са изчислени 1,3 нови случая, а в Европа и България честотата варира между 0,3 – 3,4 нови случая/100 000 човека/година. За периода 2004 – 2009 г. в болница Paul Brousse са диагностицирани общо 77 случая на ХоЦК, от които 47 (61%) мъже и 30 (39%) жени на средна възраст 62 г.  $\pm$  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.  $\pm$  5 SD (57  $\pm$  70). С диагноза интрахепатален ХоЦК са лекувани 33 пациенти (43%), от които 18 мъже (55%) и 15 жени (45%) на средна възраст 63 г.  $\pm$  2 SD (56 - 73). От пациентите с ХоЦК при 31 (40%) е извършена радикална операция, а останалите 46 (60%) са оценени като нерезектабилни. От радикално оперираните при 17 (54,8%) е диагностициран Klatskin тумор и 14 (45,2%) с интрахепатален ХоЦК. При Klatskin тумор са извършени 11 големи (64,7%) и 6 разширени (35,3%) ЧР. При операциите за интрахепатален ХоЦК са извършени 10 големи (71,4%) и 4 разширени (28,6%) ЧР. 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 ХоЦК, 12 резектабилни и 12 нерезектабилни случая, от които 17 мъже (70,8%) и 7 жени (29,2%) на средна възраст 64,71 г.  $\pm$  8,46 (48-77). От резектабилните болни има 5 случая на Klatskin карцином - 41,6% и 7 случая (58,4%) на интрахепатален ХоЦК 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 ХоЦК са извършени 1 разширена лява хепатектомия, 4 леви хепатектомии и 2 леви лобектомии.

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

### **1. Диагностичен алгоритъм**

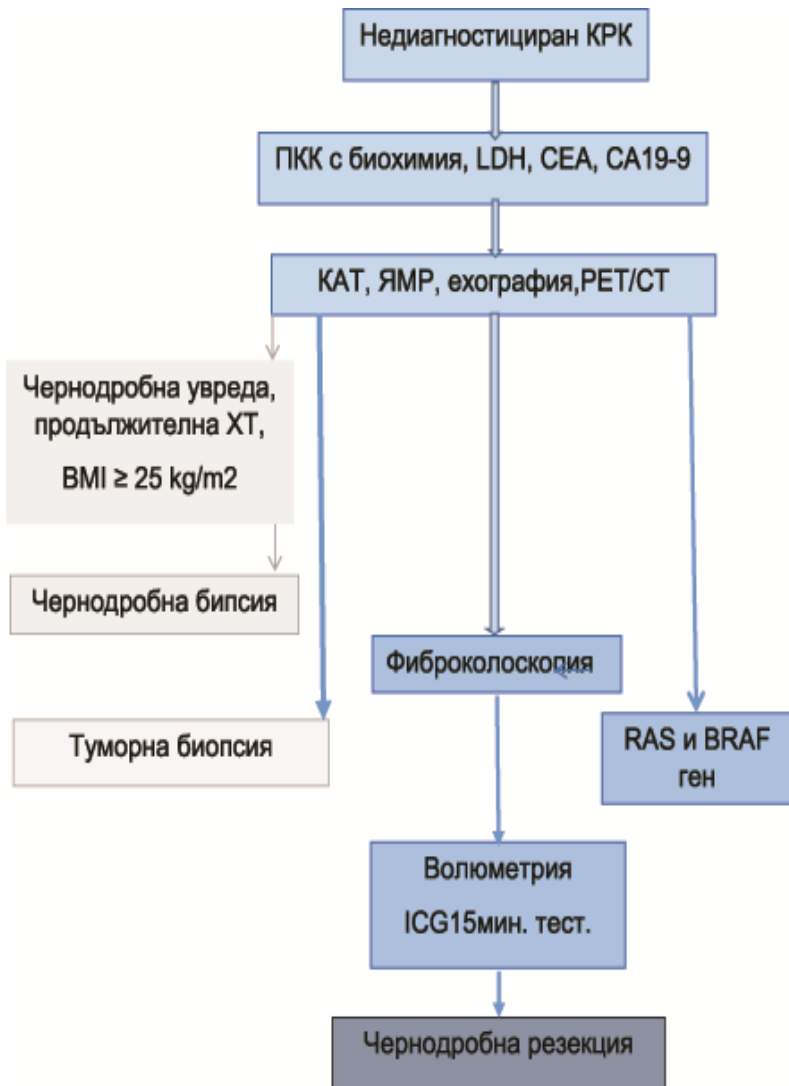
#### **Чернодробни метастази от КРК**

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

В диагностиката на метастази от КРК са използвани следните методи: анамнеза, физикално изследване и ректално туширане. Пълното кръвно изследване с биохимичен профил и туморни маркери: СЕА, СА19-9 са задължителни. При първоначалната диагноза и стадиране се прилага абдоминална ехография и контрастен торакално-абдоминално-тазов скенер с фиброколоскопия. Записва се резултат от предходна операция и хистологичния резултат на карцинома, както и проведена химио - или лъчетерапия. Задължително е и определяне на RAS и BRAF туморен ген за евентуална мутация. Затруднената диагностика на чернодробни метастази включва контрастен КАТ, ЯМР или контрастна ехография с евентуална перкутанна биопсия на лезията.

При съмнение за чернодробна дисфункция (стеатоза, цироза, CASH-IASH, съдови чернодробни промени) и висок BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  се назначава контрастна ехография с евентуална перкутанна биопсия на чернодробния паренхим. Стадиране на процеса се осъществява основно с контрастен КАТ и PET/CT.

При планирана голяма ЧР се извършва обемно измерване на черния дроб и оценка на чернодробната функция с ICG 15 мин. тест. Оценка на тежестта на придружаващи заболявания с анестезиологична консултация допълват информацията за операбилността на пациента.



**Фиг. 8.** 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. Основните усилия са насочени към стадиране на заболяването и неговата резектабилност чрез прилагане на мултидисциплинарен подход. Не е използван метод за предоперативното определяне на чернодробната функция (ICG 15 мин. тест), като е ограничено използването на PET/CT.

### **Хепатоцелуларен карцином**

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France.

Най-често се касае за проследяване пациенти с хронично чернодробно заболяване при анамнеза за хепатит – 238 (93%). Първоначалният преглед включва анамнеза, физикално и кръвно изследване, биохимичен профил с туморния маркер AFP. Вирусната активност е определяна във всички случаи на хепатитна анамнеза и при необходимост 7-дневно предоперативно антивирусно лечение.

Най-честите образни диагностични методи са ехография на коремни органи, включително с контраст, контрастен КАТ и ЯМР с гадолиний. Волюметрия на черния дроб е извършвана при планирана голяма ЧР. Като дисеминацията на процеса се изключва чрез костна сцинтиграфия, КАТ на бял дроб, както и PET/CT. Перкутанна туморна биопсия е прилагана рядко при съмнителни малки лезии. Перкутанна чернодробна биопсия е била нужна при рискови фактори за чернодробна увреда (висок BMI, белези за стеатоза, диабет). Задължителна е предоперативната ФГДС за изключване на варици.

Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

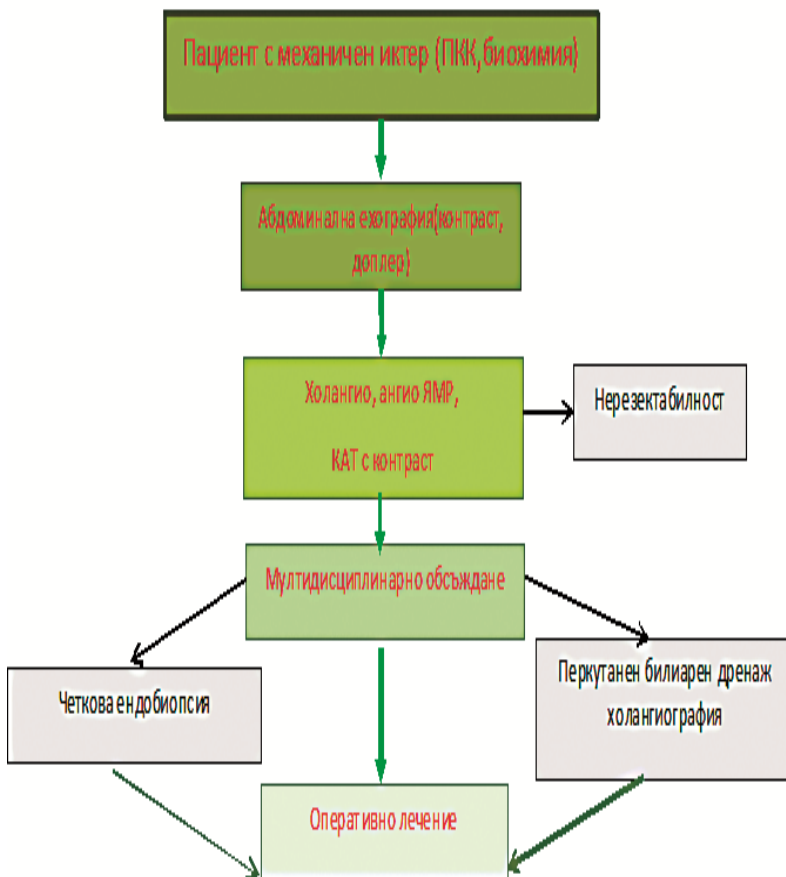
В българската болница са приложени същия диагностичен алгоритъм, стадиране и предоперативна подготовка на пациентите.

Диагностиката на ХЦК в Клиничния център се основава на резултата от два неинвазивни образни метода (включително с контрастно вещество) и евентуално завишено ниво на AFP. Само при съмнение в диференциално диагностичен план се прилагат допълнителни инвазивни методи.

### Холангиоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France и Болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“

Диагностиката се основава на неинвазивните методи (ехография, КАТ, холангио- ЯМР) за определяне на стадия и резектабилността на карцинома, като за предоперативна хистологична диагноза са използвани ендобиопсия, ехоендоскопска и перкутанна биопсия. Тези принципи са приложени и в двете болници.



Фиг. 9. Диагностичен алгоритъм при пациент с ХоЦК

## 2.2. Индикации за чернодробна резекция

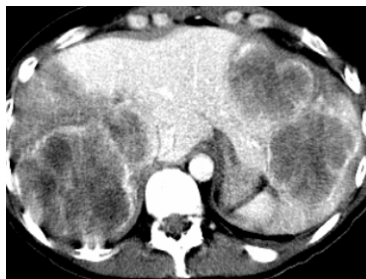
### Чернодробни метастази от КРК

Болница Paul Brousse, Paris, France

Резектабилността се определя чрез мултидисциплинарен принцип от дефинициите за локализация на чернодробните метастази: периферна, маргинално резектабилна и нерезектабилна.



**Периферна резектабилна**



**Маргинално резектабилна**



**Нерезектабилна**

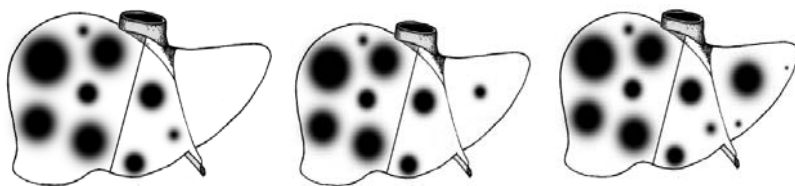
**фиг. 10.** Видове метастази според разположението им в черния дроб

При периферни метастази е възможна ЧР до 2 сегмента, при маргинално резектабилните е необходима  $\geq 3$  сегмента след установена ефективна неoadювантна химиотерапия. Като нерезектабилни се определят метастази, засягащи на  $> 80\%$  от нормалния чернодробен паренхим или едновременно поражение на 3-те хепатални вени.

При множествени чернодробни метастази са възможни 3 варианта

<b>Множествени двустранни</b> >3 метастази >3 см	<b>Множествени двустранни</b> ≥3 метастази ≥3 см	<b>Множествени едностранни</b>
---	---	------------------------------------

При тях след задължителна ефективна неoadювантна химиотерапия и волюметрия са възможни 3 варианта за ЧР: голяма, голяма + РФА и 2-етапна ЧР.



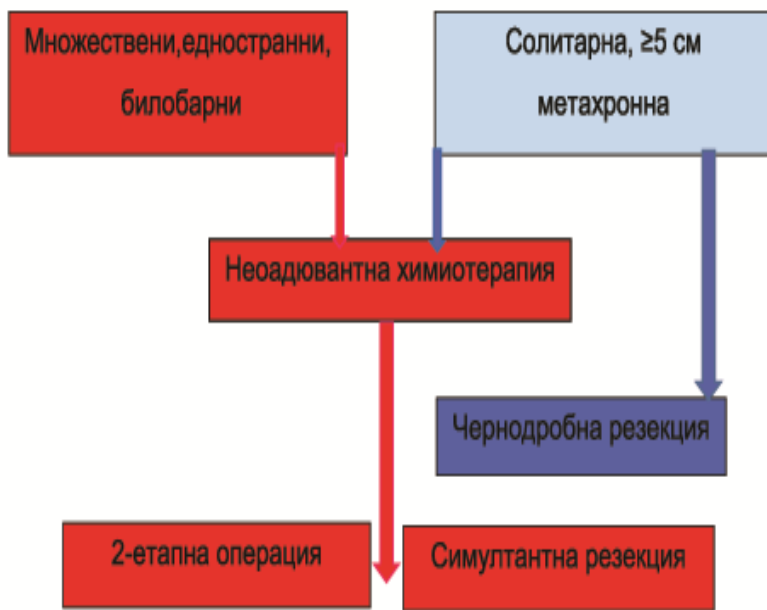
**Фиг.11.** Прилагано лечение според големина и топика на множествени метастази

Обемът на ЧР и индикациите за ПЕ се определят според правилото на Vauthey. Подходът във френската болница включва два допълнителни принципа: при чернодробни метастази от КРК се започва винаги с кратък курс неoadювантна химиотерапия (ХТ) като ЧР е преди резекцията на КРК. В отделни случаи е възможна и симултанна резекция (чернодробна и на първичния карцином), като индикациите са: възраст  $\leq 70$  г., без чернодробна стеатоза, цироза, тежки придружаващи заболявания и планирана малка ЧР. При солитарна  $\geq 5$  см метакронна метастаза има 2 подхода: с неoadювантна ХТ или директна ЧР.

Във Френската болница за периода 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)  $\pm$  14.

При дефинирана синхронност на метастазите (установена до 3 месеца от диагностика на първичния тумор) са определени 67 (56%) синхронни и 52 (44%) метакронни метастази. Пациентите с ЧР са разделени в 3 групи според

подхода към тях: **първа група** (97 болни - 82%) с множествени, едно- или двустранни метастази и проведена неоадювантна ХТ са приложени два подхода. Първият е на 2-етапна операция (ЧР – ХТ - резекция на КРК) при 78 - 80%. Тук са включени и 7 болни (7%) с 2-етапни ЧР (4 след портално лигиране и 3 след ПЕ). В тази група са извършени 8 лапароскопски ЧР (7%). Вторият подход е на симултантна резекция при 19 случая - 20%. При **втората група** пациенти със солитарна, метахронна,  $\geq 5$  см. метастаза имаме 22 ЧР (18%). При първият подход, след неоадювантна ХТ е извършена ЧР на 12 – 10%, а без неоадювантна ХТ на 10 души (8,4%).



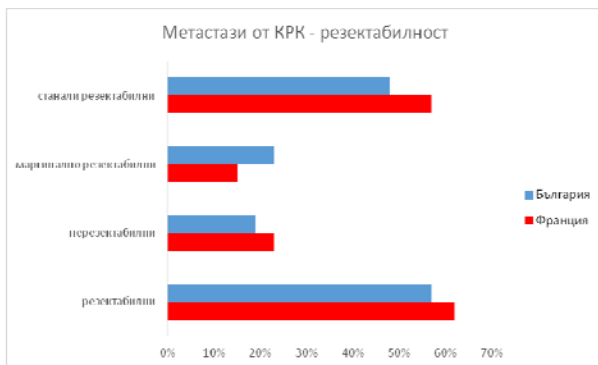
**Фиг. 12.** Схематично представяне на подхода в болница Paul Brousse при 3 групи пациенти с метастази от КРК според брой и големината и локализацията им

✓ Болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“

При стадирането на пациенти с чернодробни метастази от КРК са приложени същите дефиниции за периферна, маргинално резектабилна и нерезектабилна лезия. Подходът към едно- и двустранни метастази е сходен, като са приложени мултидисциплинарният подход и същите принципи за ПЕ и ЧР. В болницата са извършени 67 ЧР, 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%) – метахронни. Пациентите с ЧР са разделени в 3 групи: първа група (29 – 43% с множествени, едно- или двустранни метастази) със задължителна неоадювантна ХТ и приложени 2 подхода: на 2-етапна резекция: малка ЧР с портална лигатура – ХТ – голяма ЧР – при 6 пациенти (9%). Вторият подход е на едноетапна ЧР на няколко чернодробни метастази – при 23 пациенти (34%), от които 14 лапароскопски (21%) и 9 отворени резекции (13%). При втората група 38 пациенти (57%) със солитарна, метахронна метастаза, единият подход включва ЧР след неоадювантна ХТ в 25 – 38%, а другият – на ЧР без предварителна ХТ – 13 болни (19%), от които 5 симултани ЧР (7%).



**Фиг. 13.** Двустранни чернодробни метастази от КРК с икономична резекция - метастазектомии в 3, 4В , 4А , 5, 6 сегмент

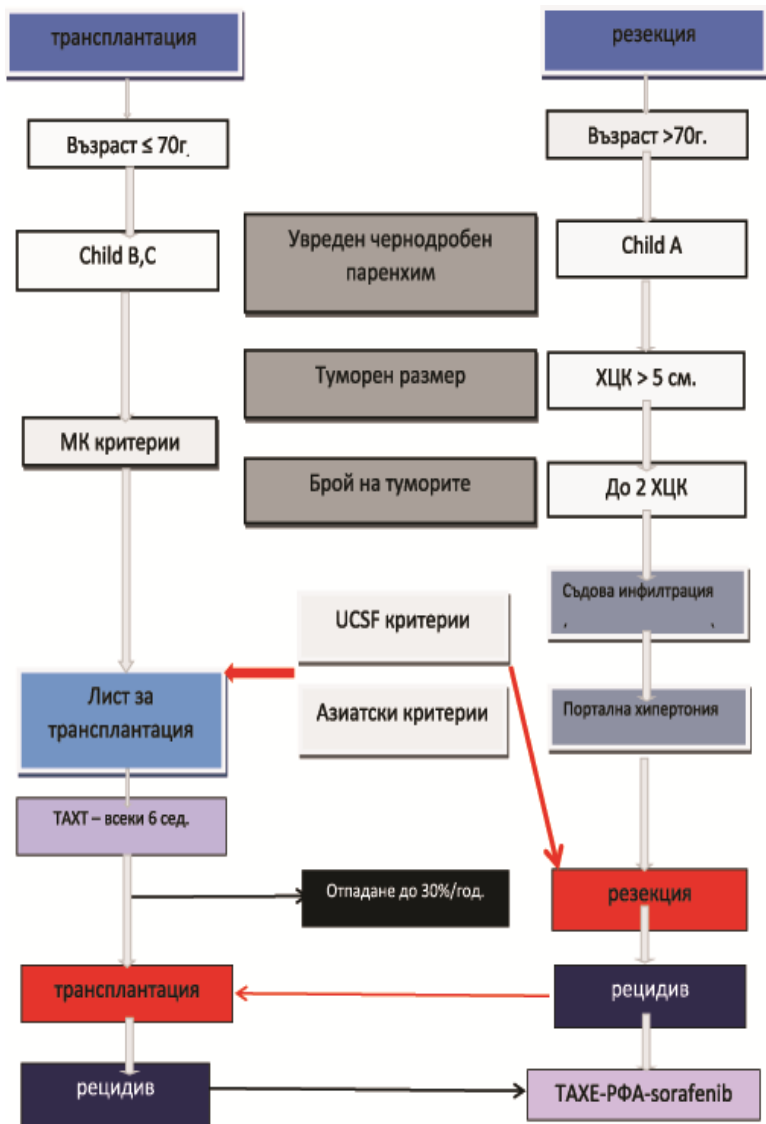


**Фиг. 14.** Резектабилност на чернодробни метастази от КРК в двете болници

### **Хепатоцелуларен карцином.**

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Подходът към пациенти с ХЦК включва 2 метода за оперативно лечение на ХЦК – 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 болницата 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.



Фиг. 15. Алгоритъм за оперативно лечение болница Paul Brousse, Paris

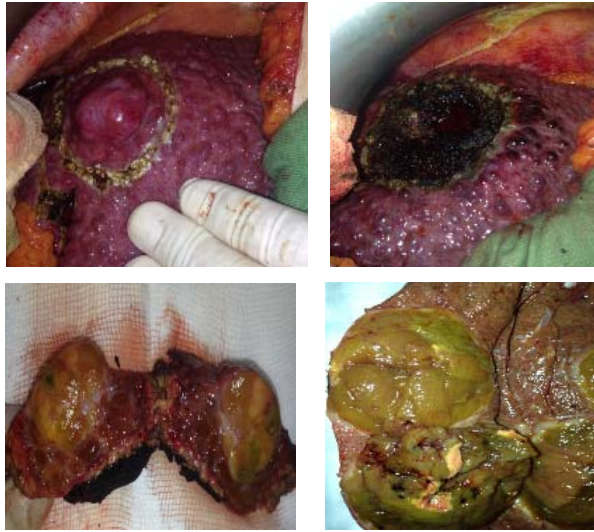
ЧР при ХЦК е индицирана при тумори, надхвърлящи МК. Известната контраиндикация за ЧР според Барселонските критерии – портална хипертония – не е задължителна при запазена чернодробна функция. Липсата на туморна макросъдова инфилтрация, на екстрахепатална дисеминация са задължителни изисквания за радикална операция. Размерът на тумора не е контраиндикация за ЧР при съхранена чернодробна функция. Задължително изследване е предоперативния ICG 15 мин. тест, като волюметрията и индикациите за ПЕ се определят по правилото на Vaugthey.

При част от трансплантираните пациенти е приложена “salvage” чернодробна трансплантация с цел избягване на чакане, спестяване на органи и оценка на туморната агресивност. При тези пациенти е извършена първоначална ЧР на ХЦК в МК, а при възникнал след това рецидив (в МК) е приложена “salvage” чернодробна трансплантация.

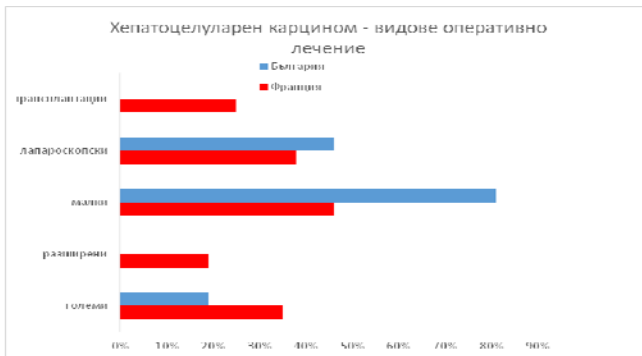
За периода 2004 - 2010 г. от 257 случая с ХЦК според приложеното лечение в болницата има 3 групи пациенти: а) трансплантирани с ХЦК в МК (53 - 25%); б) резецирани с ХЦК в МК (61 – 29%); в) резецирани с ХЦК извън МК (48 -19%).

✓ Болница „Царица Йоанна-ИСУЛ“

При избора на лечение при пациентите с ХЦК е прилаган също мултимодалният принцип. В болницата като оперативен метод е прилагана ЧР без трансплантация. Порталната хипертония не е контраиндикация за оперативна интервенция при нормална чернодробна функция. Задължителната предоперативна антивирусна терапия е провеждана при всички индицирани пациенти.



**Фиг. 16.** ЧР на ХЦК с тежка степен на чернодробна цироза и марж на резекция над 2 см – преди, след резекция и макроскопски вид на препарата



**Фиг. 17.** Оперативно лечение при пациенти с ХЦК в двете болници.

### Холангиоцелуларен карцином

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

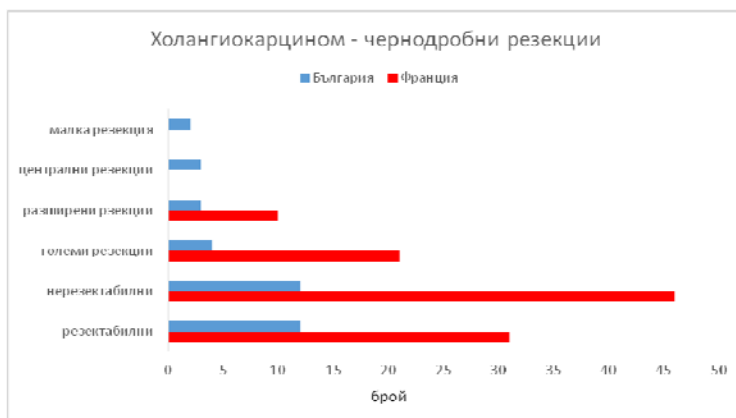
В Болницата се прилага оперативният принцип за максимално радикална операция (голяма или разширена ЧР).

Използвани са всички съвременни предоперативни методи за намаляване на оперативния риск като ПЕ и ПБД.

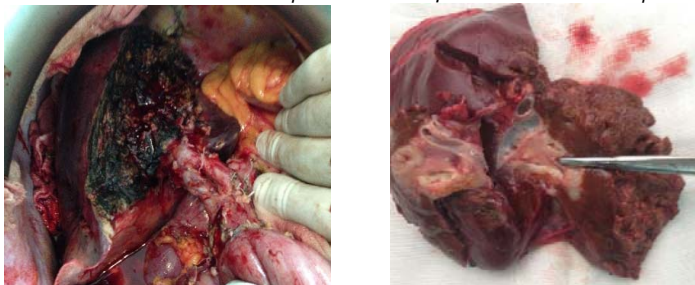
✓ Болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“

Предоперативната подготовка включва същите методи за намаляване на риска: ПБД, волюметрия и ПЕ при индикацията ѝ.

Освен големи и разширени ЧР са извършени и малки резекции при периферен ХоЦК, както и 3 централни ЧР при пациенти с повишен оперативен риск.



**Фиг. 18.** Съпоставяне на пациенти с ХоЦК в двете болници



**Фиг. 19.** Лева хепатектомия при ХоЦК - Klatskin с дисекция на съдовите структурите на нивото на хепатодуоденалния лигамент

### **3. Клинична картина**

#### **Чернодробни метастази от КРК**

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

От всички 191 пациенти с чернодробни метастази от КРК само 7 пациенти – 4 % са оперирани по спешност: 4 с механичен илеус, 2 – с коло/ректорагия и 1 – с перитонит. Най-чест симптом е коремният дискомфорт в 63 случая (33%), затруднена дефекация – 37 (19%) и 9 случая на механичен иктер (5%).

- ✓ Болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“

За проследявания период по спешност са оперирани 141 пациенти с картината на остър хирургичен корем по повод КРК. При останалите пациенти най-чести симптоми са: коремният дискомфорт – 42 пациенти (43%), нарушена дефекация в 39 случая (40%) и 19 случая (19%) на механичен иктер.

#### **Хепатоцелуларен карцином**

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Най-честите клинични симптоми са: коремна дискомфорт в 38 случая (15%), механичен иктер – 8 (3%), загуба на тегло  $\geq 5\%$  / месец в 73 (28%), диария при 9 (4%), палпираща се формация при 6 болни (2%). При 5 души (2%) е установено кървене от езофагеални варици, а при 1 – руптура на ХЦК. Асимптоматично е заболяването при 169 пациенти – 66%. В 26 случая (10%) е установен придружаващ диабет.

- ✓ Болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“

Диагностицирани са следните симптоми: коремна болка - 9 пациенти (28%), механичен иктер - 8 (25%), загуба на тегло  $\geq 5\%$  / месец - 12 (38%) и диария при 4 (13%). Палпираща се формация е установена при 8 - 25%. В 13 случая (41%) е установен придружаващ диабет. С кървене от езофагеални варици са били 18 души (56%), а 9 (28%) са били с медикаментозно контролиран асцит, като асимптоматични са били 21 пациенти (66%).

#### **Холангиоцелуларен карцином**

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

От 77 диагностицирани пациенти, 44 (57%) са с

механичен иктер, като с ангиохолит са 6 души (7,7%).

От 44 болни с Klatskin тумор с иктер са 31 (70,4%), с коремна болка - 9 (20,4%), а в 18 случая (58%) е съобщено за сърбеж на кожата. Средното ниво на общ билирубин при диагнозата е  $194 \mu\text{mol/l}$  (5-572), като 17 болни (38,6%) имат загуба на  $\geq 5\%$  от теглото за 1 месец.

От 33 пациенти с интрахепатален ХоЦК с коремна болка са 17 (52,4%), 13 (38%) - с иктер, а с кожен сърбеж - 4 случая (12,1%). Средното ниво на общия билирубин е  $113 \mu\text{mol/l}$  (2-380), като асимптоматични са 6 болни (18%).

✓ Болница „Царица Йоанна – ИСУЛ“

При диагнозата на тумора 18 пациенти (75%) са с механичен иктер, с ангиохолит – 6 (25%). Всички 14 случая на Klatskin тумор са с иктер (100%) и 4 случая (40%) на интрахепатален ХоЦК. Коремната болка е водеща при 11 болни (45,8%), а със сърбеж на кожата – 18 (75%). От 24 пациенти 11 (45,8%) имат загуба на  $\geq 5\%$  от телесното тегло за 1 месец. Средното ниво на общ билирубин при диагнозата е  $249 \pm 164 \mu\text{mol/l}$  SD (12-658), като при резектабилните е  $305 \pm 150 \mu\text{mol/l}$  SD (12-658), а при нерезектабилните  $194 \pm 165 \mu\text{mol/l}$  SD (12-400).

#### **4. Придружаващи заболявания**

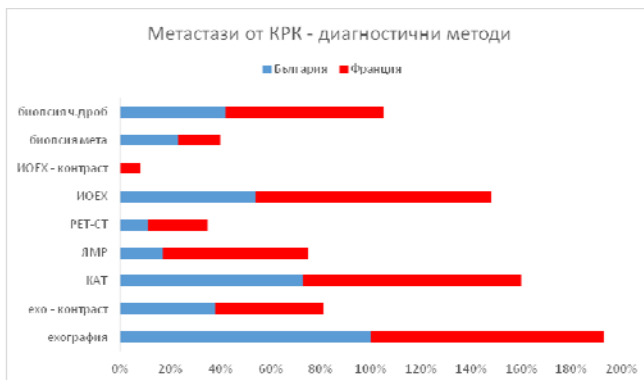
При сравнително разглеждане на придружаващите заболявания се установява по-висока честота на диабет, BMI сърдечни заболявания и АХ при българските пациенти. Докато пациентите с малнутриция имат еднаква честота в двете болници.

Болница	Paul Brousse			Царица Йоанна – ИСУЛ		
	ЧМ	ХЦК	ХоЦК	ЧМ	ХЦК	ХоЦК
Диагноза						
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/м <sup>2</sup>	51(27%)	132(51%)	13(34%)	37(38%)	18(56%)	11(46%)

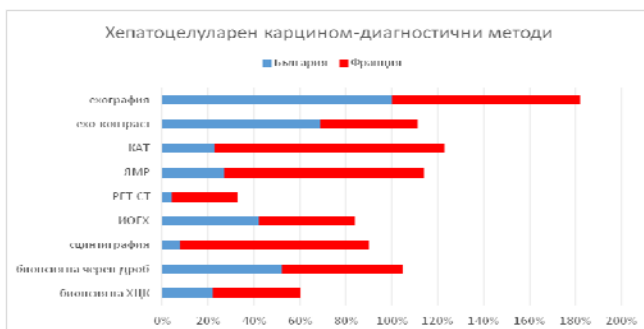
**Таблица 1.** Съпоставяне на придружаващите заболявания при КРК, ХЦК и ХоЦК.

### **5. Диагностични методи**

При пациентите в двете болници са използвани сходни неинвазивни и инвазивни методи за диагноза на заболяванията . Като основни неинвазивни методи са използвани: ехография включително с контраст, КАТ, ЯМР, ИОЕХ. Биопсията на чернодробния тумор (метастаза) и на чернодробния паренхим са средства за диагностично уточняване на малки лезии или на придружаващо чернодробно заболяване. Ендобиопсията, четковата и форцелсната бипсия са основни методи за диагноза на ХоЦК при френските пациенти.



Фиг. 20. Диагностични методи за чернодробни метастази от КРК



Фиг.21. Диагностични методи за ХЦК в двете болници.



Фиг. 22. Диагностични методи за ХоЦК в двете болници

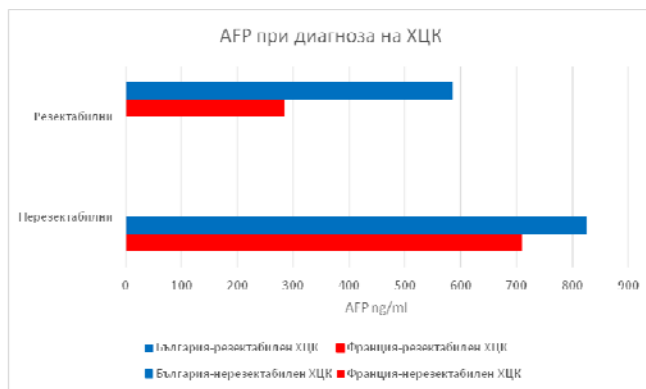
## 6. Туморни маркери

### Чернодробни метастази от КРК

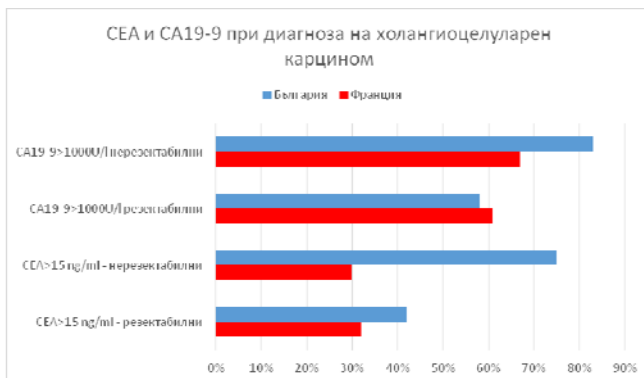
✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При френските пациенти с резектабилни чернодробни метастази от КРК предоперативно туморният маркер СЕА е завишен при 85 (71%) със средна стойност 6 ng/ml (0 - 680), докато при българските -  $101 \pm 115$  ng/ml SD (2-460). Стойността на СА19-9 е  $233 \pm 14$  ng/ml SD (4 - 876) при всички пациенти във Франция, като при резектабилните е  $167 \pm 77$  ng/ml SD (6 - 900). При оперираните български пациенти средната му стойност е  $216 \pm 207$  U/ml SD (0-1000).

Извършено е и диагностично определяне на туморните маркери за ХЦК и ХоЦК в двете болници.



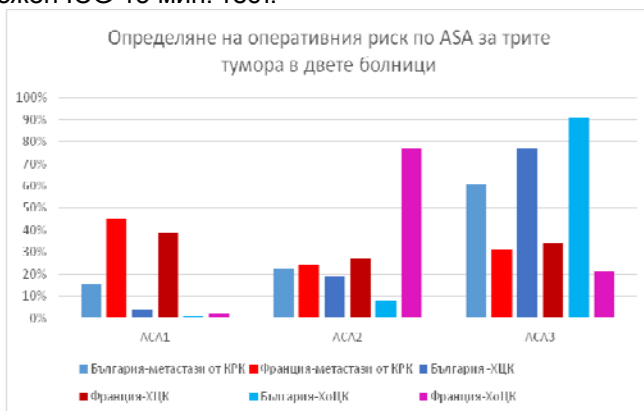
Фиг. 23. AFP при пациенти с ХЦК в двете болници



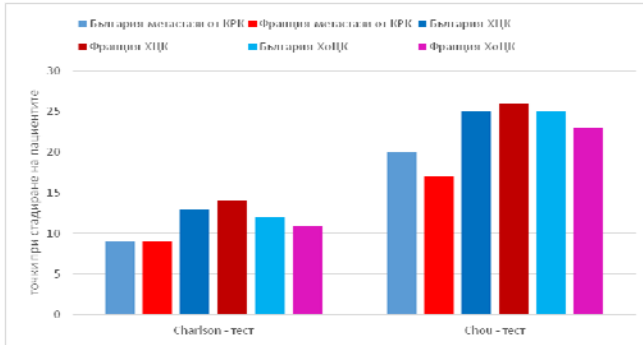
Фиг. 24. Туморни маркери CEA и CA19-9 при пациенти с ХоЦК

## 7. Оценка на оперативния риск, признаци за нерезектабилност

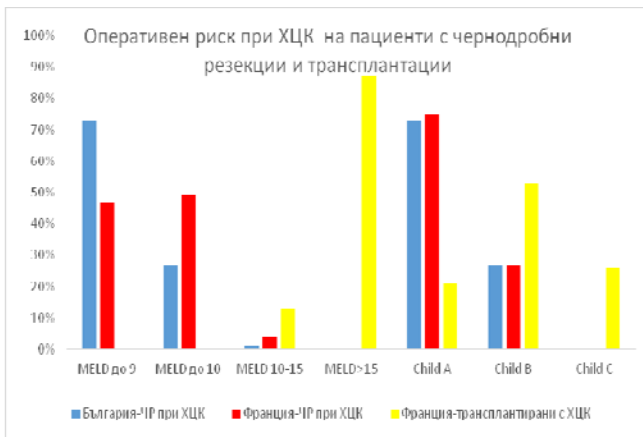
При предварителното определяне на оперативния риск са използвани следните методи: ASA – скор, Charlson и Chou тест . Докато при ХЦК са използвани допълнително MELD и Child scorа за оценка на риска от следоперативна смъртност, при всички оперирани френски пациенти е приложен ICG 15 мин. тест.



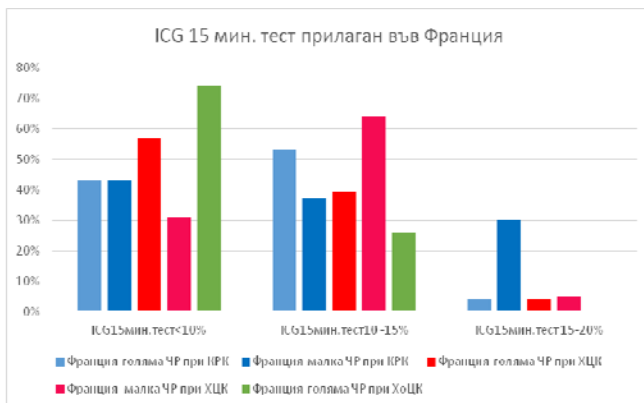
Фиг. 25. Предоперативен ASA скор при пациенти с метастази от КРК, ХЦК и ХоЦК в двете болници



**Фиг. 26.** Определяне на оперативния риск по Charlson и Chou – тест за трите тумора в двете болници



**Фиг. 27.** MELD и Child – скор при пациенти с ХЦК в двете болници



**Фиг. 28.** ICG15мин.тест за определяне на оперативния риск при метастази от КРК, ХЦК и ХоЦК на френските пациенти

## **8. Средства за намаляване на общия и оперативния риск**

### **8.1. Перкутанен билиарен дренаж и ендопротезиране**

Един от методите за намаляване на оперативния риск при пациенти с механичен иктер е ПБД.

Той е използван при 9 френски пациенти с чернодробни метастази от КРК, като при 4 (3%) е съчетан с ПЕ. Не са установени усложнения свързани с процедурата. Средната стойност на общия билирубин преди поставянето на ПБД е  $170 \pm 90 \mu\text{mol/l}$  (80 - 340), като средното време за предоперативно дрениране е 73 дни  $\pm 9$  (61 - 111). Предоперативно общият билирубин е  $< 50 \mu\text{mol/l}$  при всички дренирани пациенти.

При оперираните пациенти в България ПБД е използван в 8 случая, като в 2 е съчетан с ПЕ. При липса на усложнения, средното предоперативно време за дренаж е 49 дни  $\pm 3$  (34 - 68) като предоперативната стойност на общия билирубин е  $< 70 \mu\text{mol/l}$ .

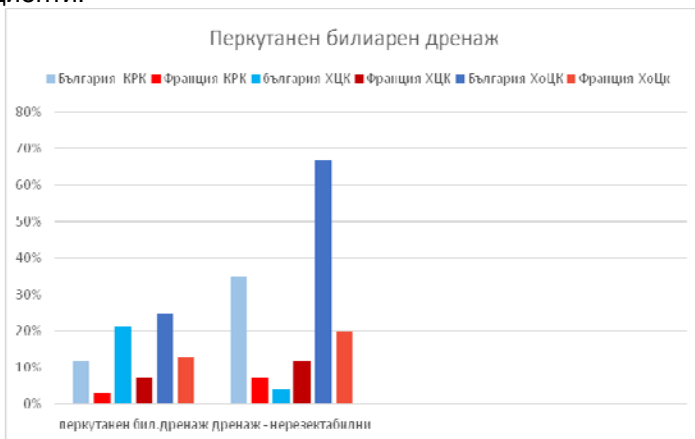
Съчетанието на механичен иктер и ХЦК е наложило ПБД при 8 френски пациенти (7%), като всички са комбинирани с ПЕ. Средната стойност на общия билирубин преди ПБД е  $98 \pm 30 \mu\text{mol/l}$  (83 - 182). Не са установени усложнения при интервенцията. При средно предоперативно

време за дренаж 89 дни  $\pm$  6 (77 - 123), общ билирубин  $\leq$  50  $\mu\text{mol/l}$  при всички оперирани пациенти.

В България в 5 случая (21%) на оперирани пациенти с ХЦК е използван ПБД, който е съчетан с ПЕ. Въпреки че, общият билирубин преди дренажа е  $210 \pm 84 \mu\text{mol/l}$  (115 - 356) при средна предоперативна продължителност 73 дни  $\pm$  7 (61 – 104), общия билирубин на всички оперирани пациенти е под 50  $\mu\text{mol/l}$ , с изключение на 1 с общ билирубин 63  $\mu\text{mol/l}$ .

Пациентите с ХоЦК са най-често индицирани за поставяне на ПБД, като от всички френски пациенти той е приложен в 9 случая (33,3%) , като други 8 са ендопротезирани. Средната продължителност на предоперативното дрениране е  $39 \pm 7$  дни, като предоперативната стойност на билирубина е  $< 50 \mu\text{mol/l}$  при 4 пациенти (67%).

От 15 оперирани български пациенти с ХоЦК при 3 е поставен ПБД, който е бил съчетан с ПЕ поради планирана разширена ЧР. Не са настъпили технически усложнения при интервенцията. Средното време за дренаж е 37 дни  $\pm$  11, като предоперативният общ билирубин е  $< 80 \mu\text{mol/l}$  при всички пациенти.



**Фиг. 29.** Приложен ПБД при всички пациенти с трите заболявания

## 8.2. Портална емболизация и химиоемболизация

При 25 от оперираните френски пациенти с чернодробни метастази от КРК е извършена ПЕ. Индикации за извършването ѝ е остатъчен черен дроб < 30% - при 16 души (55%) и между 30 - 35% при останалите. Хипертрофията на остатъчен чернодробен обем след интервенцията е средно  $46 \pm 9\%$  при средно време 74 дни  $\pm 18$  дни.

От общо 45 големи чернодробни резекции ПЕ увеличава резектабилността с 24% (11/45).

При българските пациенти със същото заболяване ПЕ е извършена в 3 случая (4%), а в други 3 – лигиране (алкохолизация) на портален клон. Индикация при всички 6 пациенти (9%) за порталната емболизация / лигиране е остатъчен обем < 30%. Средна хипертрофия е  $42 \pm 6\%$  за средно време 43 дни  $\pm 9$  (37-66). За всички 19 големи/разширени ЧР процедурата води до увеличаване на обема на резекциите с 16%.

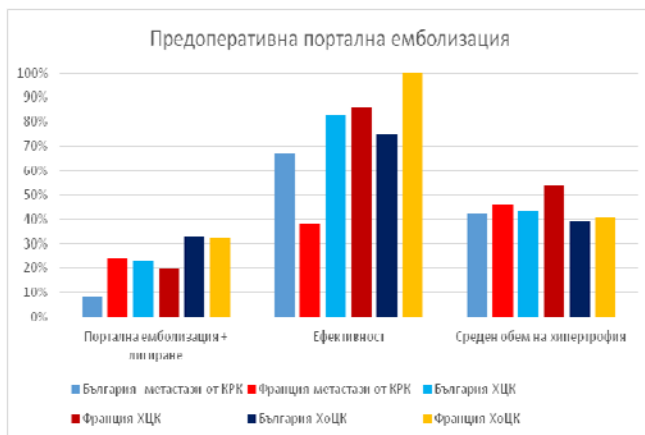
При 22 френски пациенти (20%) от оперираните с ХЦК е извършена ПЕ. Обемът на хипертрофия на остатъчния черен дроб е от  $34 \pm 8\%$  (23 - 43) до  $54 \pm 17\%$  (33 - 69) за средно време 86 дни (69 - 102 дни). При всички болни с ПЕ е извършена ТАХЕ средно 3 седмици преди интервенцията. От общо 22 ПЕ бяха възможни 19 разширени ЧР (86%).

При 6 български пациенти с ХЦК се извърши ПЕ, като при 5 се комбинира с ПБД на остатъчния черен дроб. При 5 болни се достигна до голяма ЧР, като няма технически усложнения. Ефективността при извършването на ЧР след ПЕ е 19%, като хипертрофията на остатъчния черен дроб е от  $29 \pm 4\%$  (25 - 38) до  $43 \pm 6\%$  (35 - 61) при средно време за изчакване 58 дни (51 - 98 дни).

При 10 френски пациенти (32%) с ХоЦК е извършена предоперативно ПЕ, като не са отбелязани усложнения. Средната хипертрофия на оставащия черен дроб е  $41\% \pm 16$  при средно време 52 дни  $\pm 13$ . При общо 31 болни с голяма и разширена ЧР, ПЕ е ефективна при 10 пациенти и увеличава радикално оперираните с 30%.

От извършените 4 ПЕ при български пациенти с ХоЦК, в 4 случая са комбинирани с ПБД. Средният чернодробен обем след интервенцията е  $39\% \pm 6$  при средното време за хипертрофия 46 дни  $\pm 7$ . От общо 12 операции при ХоЦК чрез

3 ПЕ оперираните са нараснали с 25%.



**Фиг. 30.** Сравнително представяне на ПЕ 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

При 39 френски пациенти с ХЦК (15%) е установено сигнификантно завишено портално налягане > 10 mm Hg, измерено чрез трансюгуларна техника. В 37 случая е извършена склерозация на вариците, в 1 случай е направен портокавен шънт, а при 1 – деваскуларизираща операция на Nassab.

При 12 български пациенти (46%) със същото заболяване е направена предоперативно медикаментозна  $\beta$  - блокада, комбинирана с лигиране на вариците.

#### 8.3.2. Предоперативна (интраоперативна) радиофреквентна и криоаблация

Техниката е съчетана с ЧР при пациенти с двустранни чернодробни метастази от КРК с цел съхраняване на остатъчния чернодробен обем. Във френската болница са извършени 2 случая на РФА и 3 на криоаблация – общо 5 пъти (71%) при двуетапна ЧР. При българските пациенти РФА е приложена в 6 случая (при всички двуетапни ЧР - 9%), като

не са установени усложнения, свързани с интервенцията. При 7 френски пациенти с ХЦК (14%) РФА е извършена като "bridge" метод при изчакване за чернодробна трансплантация и е комбинирана с TAXE. При българските пациенти с това заболяване РФА е извършена предоперативно при 4 души (15%) като при 2-ма е допълнена с TAXE поради непълна туморна некроза. Не са установени усложнения при пациентите след интервенцията.

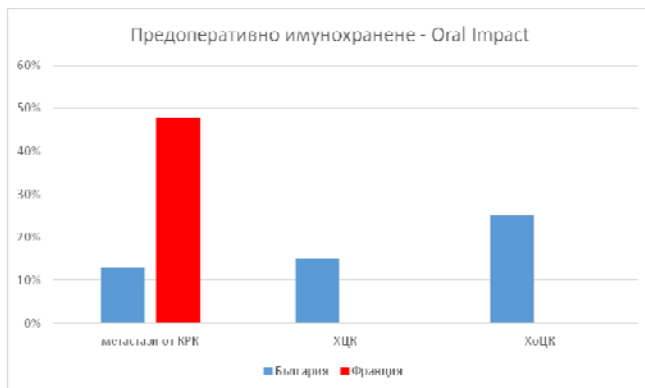
### *8.3.3. Имунохранене*

При 57 френски пациенти (48%) с планирана ЧР 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 без летален изход.

В България в 9 случая (13%) е извършена предоперативна добавка към храненето с Oral Impact за 7 дни. Индикация е установената загуба на телесното тегло  $\geq 5\text{kg./}$  месец, като само 1 пациент е с инфекциозно усложнение.

При 4 пациенти с ХЦК в България (15%) е извършено предоперативно захранване с Oral Impact, като не са установени следоперативни септични усложнения.

Само при 3 (25%) български пациенти с ХоЦК е прилаган Oral Impact , като индикация е  $\text{BMI} \leq 18 \text{ kg/m}^2$ . В следоперативния период е установена перихепатална колекция при единия пациент, която е дренирана перкутанно без септични усложнения.



**Фиг. 31.** Предоперативна употреба на Oral-Impact 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.

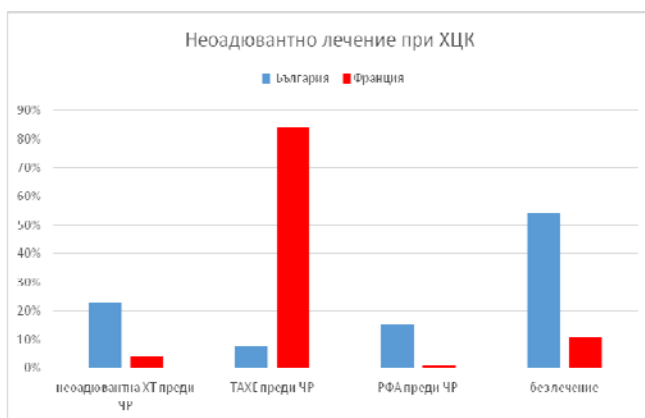
## **9. Неoadювантна химиотерапия**

От всички диагностицирани случаи с резектабилни, нерезектабилни и маргинално резектабилни метастази от КРК, неoadювантна химиотерапия е приложена при 172 френски пациенти (90%). Най-често химиотерапията е FOLFOX в 83 случая (48%), 5FU - LV – при 58 (34%), FOLFIRI – 29 (17%) и 1% - друг вид химиотерапия, като е  $\geq 6$  курса при 134 пациенти (78%). Средно са осъществени 11 курса неoadювантна химиотерапия (4 - 41). Подходът на болницата изисква максимално кратка (2 - 3 месеца) и ефективна неoadювантна химиотерапия с оценка на ефекта ѝ на всеки 2 месеца от нейното начало. При резектабилните 119 резектабилни случая, 20 души (17%) отпаднаха от операция поради прогресия на заболяването по време на неoadювантна химиотерапия. За сметка на това при 9 (31%) маргинално резектабилни и 11 нерезектабилни случая (26%) е извършена ЧР поради downsizing след неoadювантно лечение.

От 98 български пациенти с чернодробни метастази от КРК при 92 души (95%) е приложена неoadювантна

химиотерапия. Най-често е използвана химиотерапия с FOLFOX при 28 пациенти (29%), 5FU -LV при 10 (10%), FOLFIRI - 8 (8%), авастин – 42 (43%) и 6% - с друг вид, като продължителността е  $\geq 6$  курса при 47 (51%). От 23 маргинално резектабилни пациенти в България, при 11 (48%) е извършена ЧР след неoadювантна химиотерапия, а при нерезектабилните метастази не е постигнат химиотерапевтичен ефект.

При пациентите с диагностициран ХЦК в двете болници са проведени предоперативно 3 вида неoadювантно лечение: химиотерапия, TAXE и РФА.



**Фиг. 32.** Сравнително разглеждане на приложено лечение преди ЧР на ХЦК

От всички 77 френски пациенти с ХоЦК - 17 (22%) са получили палиативна неoadювантна химиотерапия: Gemzar + oxaliplatinе и 5FU + cisplatinе. При оперираните с Klatskin карцином 2-ма (11,7%) са получили предоперативна комбинация от лъче- и системна химиотерапия. При българските пациенти с ХоЦК не е извършена предоперативно химио – и лъчетерапия.

## **10. Хирургично лечение**

### **10.1. Лапароскопски подход**

Лапароскопска ЧР е извършена при 8 болни във Франция (7%) с метастази от КРК, от които 1 голяма резекция. След неприлаган съдов клампаж средният обем на кръвозагуба е  $160 \text{ мл.} \pm 80$  (0 - 250), при средна продължителност на операцията  $296 \pm 23$  мин. (240 - 360).

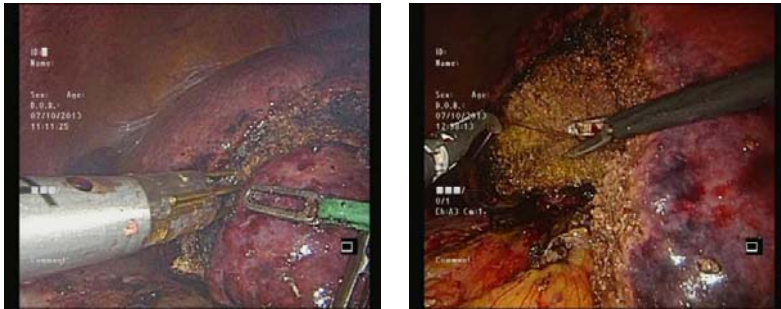
В България при 14 случая (21%) със същото заболяване е приложен лапароскопският подход, като при 3 (4%) е извършена голяма ЧР. След неизползван съдов клампаж кръвозагубата е средно  $230 \text{ мл.} \pm 50 \text{ мл.}$  (0 - 400) при оперативното време е  $320 \pm 60$  мин. (240 - 420).



**Фиг. 33.** Лапароскопска лява хепатектомия при метастази от КРК

От 106 френски пациенти с ХЦК при 18 (17%) са извършени малки ЧР чрез лапароскопски метод. Средният размер на тумора е  $36 \text{ мм} \pm 10\text{SD}$  (31 - 78) при средна възраст на пациентите  $62,32 \text{ г.} \pm 9,11\text{SD}$  (46 - 72). При 4 операции е осъществен лапароскопски Pringle – клампаж, като в 4 случая е направена конверсия. Интраоперативната хеморагия е средно  $330 \text{ мл.} \pm 110$  (140 - 560) при средна продължителност на операцията –  $300 \text{ мин} \pm 77$  (240 - 410).

Лапароскопският подход е приложен при 12 български пациенти (46%) с ХЦК. Веднъж е прилаган лапароскопски Pringle - съдов клампаж, като 3 случая са конвертирани. Средната възраст на оперираните е  $64 \text{ г.} \pm 4$  (46 - 71) при среден размер на резецирания ХЦК  $73,38 \pm 29,69 \text{ мм.}$  (34-150). Обемът на интраоперативна кръвозагуба е  $281,25 \pm 318,79 \text{ мл.}$  (0 - 1100), при продължителност на операцията –  $321,25 \pm 146,69$  мин. (160 - 720).



**Фиг. 34.** Лапароскопска сегментектомия 6 при ХЦК и цироза с прилагане на Habib-техника

При пациентите във Франция с ХоЦК не е прилаган лапароскопски подход за ЧР.

При 3 български пациенти (25%) е извършена лапароскопска резекция при периферен ХоЦК. Не е извършен лапароскопски съдов клампаж, като средната интраоперативна кръвозагуба 267мл.  $\pm$  163 (100 - 450) при оперативно време 310 мин.(300 - 480).

#### 10.2. Habib – метод за радиофреквентна резекция

Техниката не е използвана при ЧР за метастази от КРК при френските пациенти, докато в България е приложена в 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 прилагане на метода.

Техниката е използвана в 9 случая от всички лапароскопски оперирани пациенти с ХЦК във Франция (50%). При пациентите в България са извършени 7 лапароскопски и 1 отворена ЧР при пациенти с ХЦК - общо 8 случая (31%).

Във френската болница не е прилагана тази техника при операции на ХоЦК, докато в България има 1 опериран пациент с тази методика.

#### 10.3. Конвенционална чернодробна резекция

При трите заболявания оперативната интервенция и в двете болници е осъществявана с бисубкостален кожен разрез, разширен вертикално при тясна гръдна апертура.

От 133 оперирани френски пациенти с чернодробни

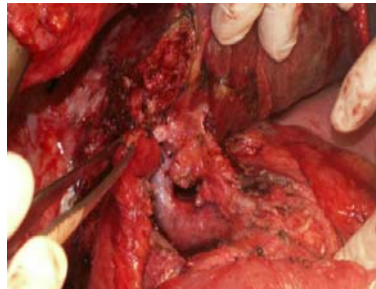
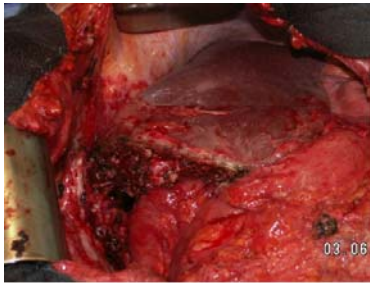
метастази от КРК при 14 (10,5%) операцията завършва като експлоративна, като най-честата причина за нерезектабилност е екстрахепатална дисеминация – 8 души (57%). Основен способ за доказването ѝ е интраоперативната ехография.

При 19 пациенти във Франция (16%) ЧР е симултанна (малка с резекция на първичния КРК) като не е извършвана голяма ЧР. При клампаж по Pringle приложен при 18 пациенти (95%), средният обем на кръвозагуба е 240 мл  $\pm$  90 (0 - 350), а оперативното време е 230 мин. (180 - 320).

При френските пациенти с множествени чернодробни метастази са осъществени 78 двуетапни операции (ЧР – химиотерапия - резекция на първичния КРК). Извършени са 52 (71%) големи / разширени и 21 – 29 % малки ЧР. Съдовият клампаж е приложен при 64 болни (82%) при средна оперативна кръвозагуба 450мл.  $\pm$  80 (260 - 800), а 8 пациенти (10%) са хемотрансфузирани с над 2 сака. Средното оперативно време е 340 мин. (220 - 510).

2-етапна ЧР е приложена при 7 френски пациенти (6%), като при всички е приложен Pringle – клампаж. Оперативна кръвозагуба е 870 мл.  $\pm$  110 (380 - 1600), като 1 пациент е хемотрансфузиран с над 2 сака при средно оперативно време 330 мин. (180 - 450).

При 10 болни във Франция е извършена ЧР на голяма солитарна метахронна метастаза ( $\geq$ 5 см.) без неоадювантна химиотерапия, а при 12 души – с неоадювантна химиотерапия. Без химиотерапия средният обем на кръвозагуба е 220 мл. (180 - 420), като няма хемотрансфузия на повече от 2 сака Ег - маса. Оперативното време е 250 мин. (160 - 370). При използването на неоадювантна химиотерапия средният обем на кръвозагуба е 780 мл. (560 - 1400), като 4 случая са трансфузирани повече от 2 сака Ег маса (33%), а средната продължителност на операцията е 310 мин. (290 - 400).

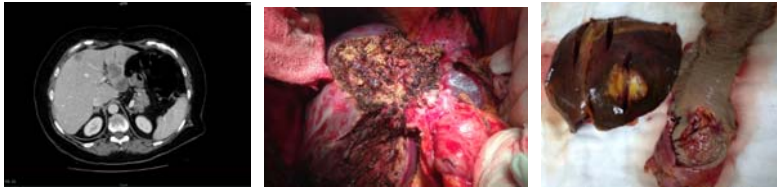


**Фиг. 35.** Дясна хепатектомия при метастаза от КРК с лимфна дисекция на хепатодуоденалния лигамент

От всички планирани за ЧР български пациенти с метастази от КРК при 4 (6%) се установява интраоперативна нерезектабилност, като отново главната причина е есктрахепатална дисеминация – при 3-ма. При извършените 67 ЧР съдов клампаж е приложен при 43 болни (64%), от които селективен - при 39 (58%).

Средната кръвозагуба за всички ЧР по повод чернодробни метастази от КРК при български пациенти е 255 мл.  $\pm$  160 (100 - 900), като при 6 (9%) е извършена хемотрансфузия над 2 сака Ег – маса. Средното оперативно време е  $360 \pm 60$  мин. (240 - 420).

При 13 случая в България (19%) е осъществена ЧР на 1 метастаза  $> 5$  см без предварителна неоадювантна химиотерапия. При 2-ма пациенти (15%) е приложен клампаж по Pringle. Средният обем на оперативна кръвозагуба е 150 мл  $\pm$  60 (100 - 350), не е извършвана хемотрансфузия, а оперативното време е  $300 \pm 20$  мин. (240 - 420). При 25 български пациенти е извършена ЧР на голяма солитарна метастаза ( $\geq 5$  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.  $\pm$  150 (220 - 600). Хемотрансфузирани са 3 случая с  $>2$  сака Ег - маса. Оперативното време е  $280 \pm 30$  (240 - 380).



**Фиг. 36.** Симултанна резекция – КАТ, лява хепатектомия и дебелочревна резекция при метастатичен аденокарцином на ректума

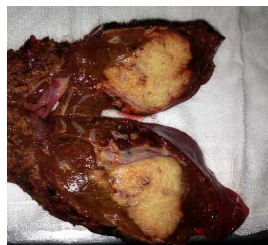
В 29 случая (43%) с множествени чернодробни метастази ЧР при българските пациенти е съчетана при всички с неoadювантна химиотерапия. Тя е едноетапна в 23 случая (34%), от които 6 големи ЧР. Максималният брой отстранени метастази е 14. Средният обем на кръвозагуба е  $280 \text{ мл.} \pm 60$  (100 - 500), като 3 случая са хемотрансфузирани с  $> 2$  сака Ег - маса. Оперативното време е  $360 \pm 20$  (300 - 420). При 6 пациенти (9%) с множествени метастази ЧР е 2-етапна, като при всички случаи е използван селективен или Pringle – клампаж. Средният обем на интраоперативна кръвозагуба е  $280 \text{ мл.} \pm 60$  (100 - 500). Хемотрансфузирани са 6 случая с  $> 2$  сака Ег – маса, като оперативното време е  $340 \pm 20$  (300 - 460).



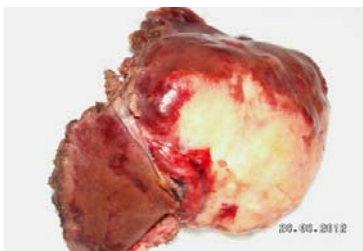
**Фиг. 37.** Бисегментектомия 4В- 5 при солитарна метастаза от КРК



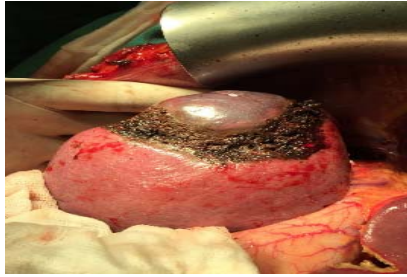
**Фиг. 38.** Лява лобектомия при солитарна метастаза от КРК



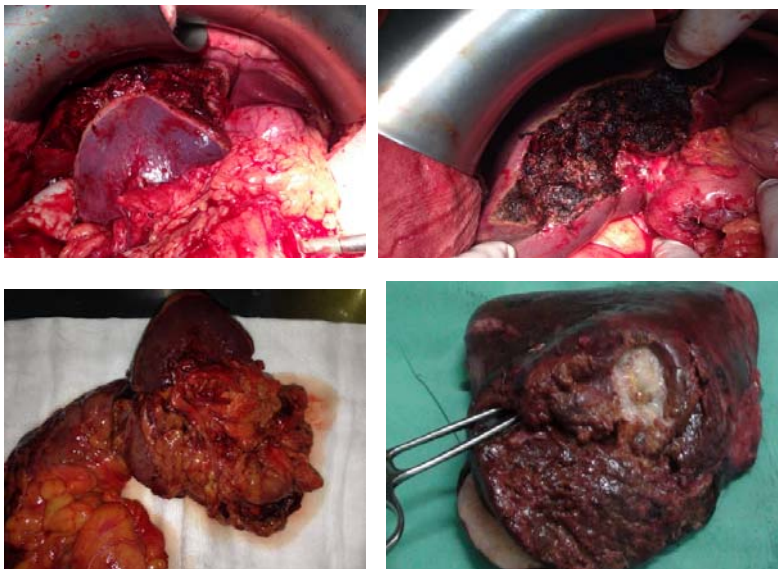
**Фиг. 39.** Сегментектомия 7 при солитарна метастаза от КРК



**Фиг. 40.** Лява хепатектомия при резекция на солитарна метастаза от КРК



**Фиг. 41.** Бисегментектомия 6-7 и парциална резекция на слезката при метастази от КРК



**Фиг. 42.** Блокова резекция -централна бисегментектомия 4В и 5 – при метастази от КРК с резекция на стомаха

### **Хепатоцелуларен карцином**

При оперирани френски пациенти с ХЦК извън Миланските критерии средният размер на тумора е  $52 \pm 19\text{mm}$  (30-108).

При 19 (48%) големи и разширени ЧР с ПЕ винаги е прилаган съдов клампаж, като hanging приемът е използван в 3 случая. Средната продължителност на клампажа е  $49 \text{ min.} \pm 13 \text{ SD}$  (28 - 67). Pringle - клампаж е приложен при 13 пациенти (68 %), при 3-ма (16%) – тотално съдово изключване с локално охлаждане, а при други 3-ма (16%) – селективен клампаж. Средната кръвозагуба е  $920 \pm 100 \text{ ml.}$  (410 – 1700). При 17 души (89 %) е осъществена интраоперативна хемотрансфузия на  $\geq 2$  сака Ег - маса.

При 29 ЧР без ПЕ във френската болница, от които 7 големи (24%), в 16 случая не е извършен съдов клампаж (55%). Интраоперативната кръвозагуба е  $680 \pm 130 \text{ ml.}$  (360 – 1250). Интраоперативна хемотрансфузия са получили 15 пациенти (52%), като при 8 (28%)  $\geq 2$  сака Ег - маса.

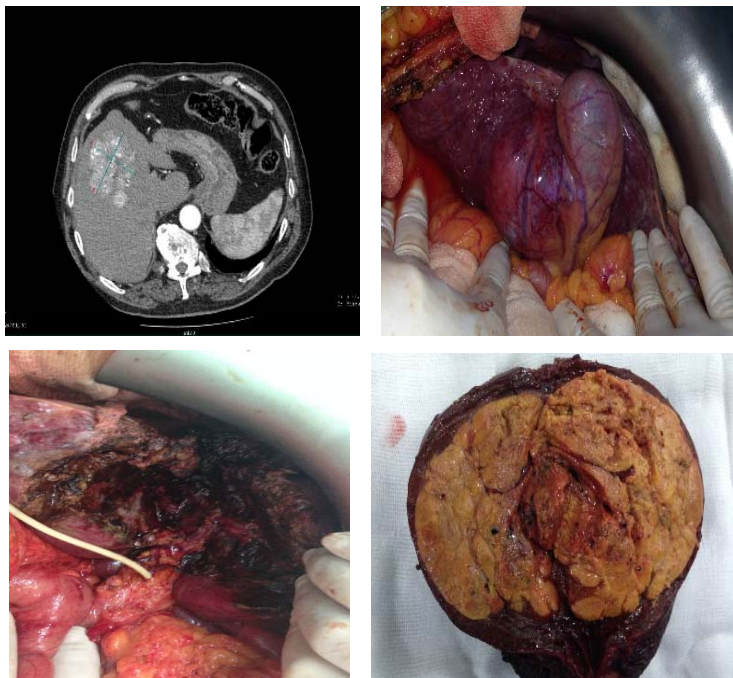
При 61 оперирани френски пациенти с ХЦК в

Миланските критерии са извършени 14 големи (22%) ЧР, като средният размер на тумора е  $36 \pm 4$  мм (10-90). При 36 (59 %) е приложен Pringle - клампаж, а селективен клампаж – при 4 (7%), като при 3-ма (5%) – тотално съдово изключване с вено - венозен bypass. Предният достъп е използван при 1 пациент. Интраоперативната кръвозагуба е 610 мл.  $\pm 100$  ( 420 – 1350). Интраоперативна хемотрансфузия са получили 17 пациенти като при 6 (10%)  $\geq 2$  сака Ег - маса.

При извършени 53 първични чернодробни трансплантации средното време за хепатектомия е  $110 \pm 24$  мин, времето за студена исхемия е средно 370 мин.  $\pm 168$ , а за топла исхемия – 34 мин  $\pm 9$ . Оперативното време е 8 ч  $\pm 1,3$ . Интраоперативната кръвозагуба е 1380 мл.  $\pm 1133$ , като са хемотрансфузирани средно 12,3 сака Ег - 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 bypass е приложена в 11 случая (21%).

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

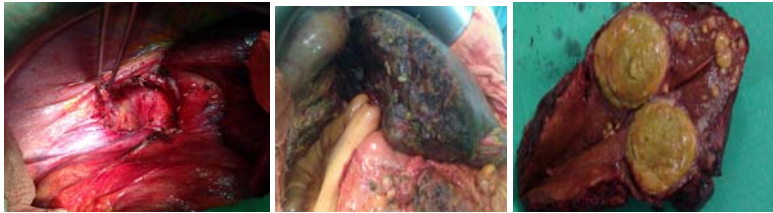
При всички български пациенти ЧР са извършени при ХЦК извън МК със среден размер  $61,85 \pm 20,70$  мм. (38-120). Интраоперативната кръвозагуба е  $257,69 \pm 257,27$  мл. SD (50 - 1000). Средната продължителност на клампажа е 37 мин.  $\pm 12$  SD (22-57), като продължителността на отворената операция е  $286,15 \pm 145$  мин. (120-720). При 5-те големи ЧР след ПЕ е използван винаги съдов клампаж, средната кръвозагуба е  $640 \pm 110$  мл. (450-1000) и всички пациенти са хемотрансфузирани с  $\geq 2$  сака Ег - маса. При ЧР на ХЦК извън МК без портална емболизация при 4 пациенти е извършен съдов клампаж (44 %), като интраоперативната кръвозагуба е  $240 \pm 70$  мл. ( 120 – 750). Интраоперативна хемотрансфузия е извършена в 6 случая (67%), като при 3 (50%)  $\geq 2$  сака Ег - маса.



**Фиг. 43.** Централна бисегментектомия при пациент с ХЦК извън МК



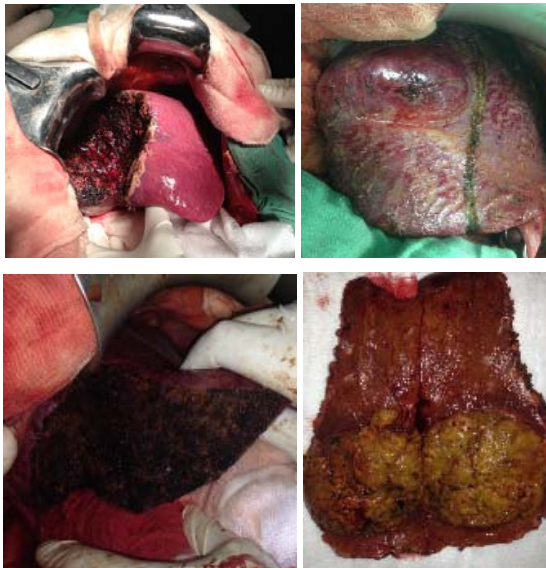
**Фиг. 44.** Централна хепатектомия при авансирал ХЦК



**Фиг. 45.** Дясна хепатектомия с резекция на диафрагмата при авансирал ХЦК



**Фиг. 46.** Резекция на 8 сегмент при ХЦК с техника на Habib



**Фиг. 47.** Резекция на 7 сегмент и бисегментектомия 6+7 при ХЦК с цирроза

### **Холангиоцелуларен карцином**

При френските пациенти окончателното решение за типа на ЧР е взето интраоперативно след ехография в зависимост от: страната на чернодробния дисморфизъм (лобарна атрофия, ретракция на капсулата), степен на съдова инфилтрация от ХоЦК и нивото на билиарна инфилтрация (стадиране по Bismuth - Corlette класификация). Операцията е извършена с цел R0 резекция, като при 13 пациенти (16,8%) завършва като експлоративна, а най-честа причина за нерезектабилност е карцинома на педикула в 6 случая (46%). При всички резектабилни френски пациенти с Klatskin тумор е приложена "en bloc" резекцията (според концепцията на Neuhaus), като установени метастатични ЛВ по хода на хепатодуоденалния лигамент, което не контраиндицира операцията. При всички 17 пациенти (100%) с Klatskin тумор и при 3 пациенти с интрахепатален ХоЦК (21,4%) е извършена резекция на екстрахепаталните жлъчни пътища с осъществяване на трансмезоколична билиодигестивна анастомоза a.m. Roux. При 17-те болни с Klatskin ХоЦК (100%) и при 5 пациенти с периферен ХоЦК (35,7%) е извършена резекция на 1 сегмент. При систематично изпращане на билиарната резекционна линия за бързо хистологично изследване в 8 случая (25,8%) е получен позитивен отговор и се налага ререзекция на жлъчния канал, като в 6 случая (75%) това е след извършване на 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.  $\pm$  230 (860 - 2450), като 31 болни (100%) са хемотрансфузирани средно с 3,1 сака (2 - 11), а средното оперативното време е 354 мин. (189 - 620).

При българските пациенти с ХоЦК подходът е същия, като поради технически причини само при 5 пациенти (41,6%) е използвана интраоперативната ехография. Целта на всички операции е R0 чернодробна резекция. При всички 5 болни с

Klatskin тумор е извършена резекция на 1-ви сегмент и отстраняване 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 геффрирно R1 инфилтрация, което отново налага ререзекция на билиарния канал. 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.  $\pm$  100 (150 - 1100). При 5 души (42%) има интраоперативна хемотрансфузия средно 2 сака Ег - маса (1 - 3). Оперативното време е средно 370 мин. (320 - 480)



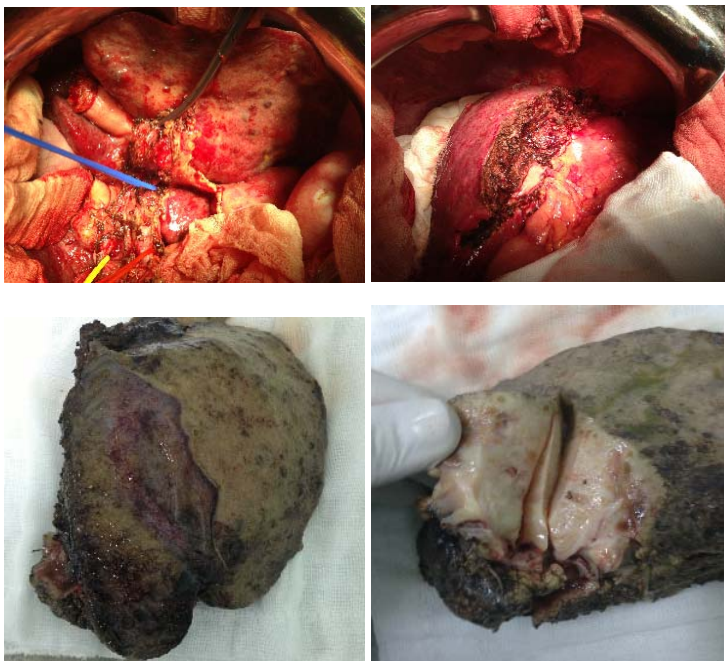
**Фиг. 48.** Централна хепатектомия при Klatskin ХоЦК: дисекция на съдови структури на нивото на чернодробния хилус



**Фиг. 49.** Дясна хепатектомия при ХоЦК с поставен ПБД в левия билиарен канал (преди и след извършена билио-дигестивна анастомоза)



**Фиг. 50.** Разширена лява хепатектомия при ХоЦК - черен дроб след резекция, препарат и макроскопски вид на тумора



**Фиг. 51.** Периферен ХоЦК и извършена лява хепатектомия с макроскопски вид на препарата



**Фиг. 52.** Среден обем на хеморагия и честота на хемотрансфузия при ЧР за ХоЦК в двете болници

## **11. Следоперативна химиотерапия и лъчетерапия**

### **Чернодробни метастази от КРК**

Във френската болница след ЧР при метастази от КРК (119), адювантна химиотерапия са получили 102-ма (86%), а лъчетерапия - 36 случая (19%) от оперирани пациенти с КРК. При 12 (52%) от 23 случая с „изчезнали“ след химиотерапия чернодробни метастази е настъпил рецидив и е започната регионална интраартериална химиотерапия с оксалиплатина.

При българските пациенти след ЧР 51 (76%) са получили постоперативна химиотерапия, лъчетерапия - 19 души (70%). Само 1 пациент е получил регионална интраартериална химиотерапия с оксалиплатина.

### **Хепатоцелуларен карцином**

В следоперативния и следтрансплантационен период във френската болница е приложена химиотерапия при 134 (83%), а химиоемболизация при 33 пациенти (20%). При пациентите оперирани в България 15 болни (58%) получават химиотерапия, а 4 (15%) – химиоемболизация.

### **Холангиоцелуларен карцином**

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

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

## **12. Следоперативни резултати**

### **12.1. Следоперативен хистологичен резултат**

#### **Чернодробни метастази от КРК**

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При 119 пациенти с резецирани чернодробни

метастази трайния хистологичен препарат след резекция на първичния КРК установява:

T1 - 7 случая (6%), T2 - в 13 случая (11%), T3 - 74 случая (62%), T4 - в 25 случая (21%). Степента на диференцираност на КРК е: добра – 27 (23%), средна - 54 случая (45%) и слабо диференциран – 38 случая (32%). Регионални лимфни възли са установени при 51 пациента (43%).

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

Метастатични лимфни възли при хепатодуоденален лигамент са регистрирани в 73 случая (61%), около tr. coeliacus - 5 пациенти (4%).

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%). Хистологията без неоадювантна химиотерапия показва стеатоза ≥ 30% - 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 ЧР хистологията на КРК установява: T1 - 5 случая (4%), T2 - 13 случая (19%), T3,T4 - 49 случая (73%). Диференцираността на тумора е определена като: добра – 24 (35%), средна - 25 (38%) и слабо диференциран - 18 (27%). Метастази в регионалните лимфни възли на първичния КРК има в 25 случая (37%).

Единичната чернодробна метастаза е със среден размер 57 мм ± 4мм (39 - 130), а множествените - 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 при хепатодуоденален лигамент са намерени в 32 случая (48%), а при tr. coeliacus - в 7 (10%).

При хистологичното изследване на черен дроб след неоадювантна химиотерапия са регистрирани: Стеатоза ≥

30% при 29 пациенти (43%), фиброза - 5 (7%), съдови промени при 3 (5%), без белези за CASH. Без неоадювантна химиотерапия хистологита показва стеатоза  $\geq 30\%$  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 дефинира ХЦК  $> 5$  см.

При 106 ЧР по повод ХЦК хистологичен резултат показва Микросателитоза при 46 пациенти (43%), микросъдова инфилтрация - 63(59%), а микросъдови туморни емболи при 18-17%. Макросъдова инфилтрация на сегментно ниво е установена при 3 пациенти (3%).

ХЦК  $\geq 30$  мм. се определи при 57 пациенти (54%), като средният размер на тумора е 54 мм.  $\pm 6$  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 F3,4 при 68 (64%), а R1 ЧР при 14 пациента (13%). Според TNM класификация от 106 ЧР 3(3%) са T1, 54 (51%) – T2, 42 (40%) – T3 и T4A – 7 ( 7%).

При 53 първични чернодробни трансплантации по повод ХЦК хистологията показва Микросателитоза при 11 пациенти (21%), микросъдова инфилтрация - при 17 (32%), а макросъдова инфилтрация при 2 (4%). ХЦК  $\geq 30$  мм. беше определен при 13 случая (24%). Средният размер на ХЦК е 25 мм.  $\pm 7$ SD (23 - 33), като съгласно Edmonson-Steiner градиране с G1 – G2 (41 – 77%) G3 - G4 са 12 пациенти (23%).

На хистологичния препарат при лапароскопските ЧР се установява микросателитоза при 7 болни (39%) с микросъдова инфилтрация при 10 (57%). ХЦК  $\geq 30$  мм. имат 16 пациенти (89%), като средния му размер е 54 мм.  $\pm 6$  SD. Според Edmonson-Steiner градиране G3 - G4 ХЦК е определен при 12 болни (65%).

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

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

✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Хистологичният резултат показва микросателитоза при 10 пациенти (38%), микросъдова инфилтрация - 12 случая (46%), макросъдова инфилтрация и туморни емболи на сегментно ниво - при 4 от тези 12 пациенти (15%). На нивото на lig.haerpatoduodenalae са намерени 8 метастази в ЛВ (31%). Всички ЧР са дефинирани като R0. Средният размер на ХЦК е 67 мм.  $\pm$  3 SD. Според Edmonson - Steiner стадиране, G3 - G4 ХЦК има при 17 болни (65%). По Metavir патологичните промени в черния дроб са оценени като F3,4 в 19 случая (73%), а R1 е ЧР при 8 пациенти (31%). Според TNM класификация на 26 чернодробни резекции 19 (73%) – T3 и T4A – 7 ( 27%). Макровакуоларна стеатоза  $\geq$  30% на чернодробния паренхим е установена при 8 пациенти (31%).

### **Холангиоцелуларен карцином**

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

При 17 радикално оперирани пациенти с Klatskin ХоЦК се установява:

- Среден размер на тумора 21,4 мм  $\pm$  9, съдови емболи в 4 случая (24%). Диференцираността на ХоЦК е добра в 8 случая (47%), средна - 6 (35%) и смесена - 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 пациенти (24%) и T3 - 12 пациенти (70%).

От 14 радикално оперирани пациенти с интрахепатален ХоЦК се установява среден размер на карцинома - 58 мм  $\pm$  6, сателитни възли - 5 случая (35,7%),

съдови емболи на 9 препаратата (64%). Степента на диференцираност е добра - 4 случая (29%), средна - 6 (43%) и ниска - 4 случая (29%). В 4 случая има микросъдова (29%), а в 2 случая (14%) - 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%). Метастатични ЛВ при хепатодуоденалния лигамент - 14 случая (45%), а на нивото и на tr. coeliacus - 4 (12,9%).

✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При 5 от пациентите (42%) с ЧР се установява стеатоза  $\geq 30\%$ .

При 5 болни с Klatskin ХоЦК се установи среден размер на тумора - 23мм  $\pm$  6, съдови емболи на 2 препаратата (40%). Степента на диференцираност 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, като 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 оперирани с интрахепатален ХоЦК се установява среден размер на карцинома 67 мм  $\pm$  4, сателитни възли - 5 случая (71%), съдови емболи на 3 препаратата (43%). Микросъдова инфилтрация има при 2 пациенти (29%). Степента на диференцираност на тумора е средна в 3 случая (43%) и слаба - 4 (57%). Не е установена макросъдова инфилтрация и R1 резекция при интрахепаталния ХоЦК.

Стадирането на карцинома е T2 - 5 пациенти (71%) и T3 - 2 пациенти (29 %), като от всички 12 ЧР има 4 случая (33,3%) на метастатични ЛВ около tr.coeliacus: 3 на Klatskin - ХоЦК и 1 на централен ХоЦК. Има потвърждение за метастатични ЛВ на нивото на lig.hepatoduodenalae при 4 болни (33,3%), като 2 - Klatskin карцином и 2 - интрахепатален ХоЦК.

## 12.2. Следоперативна заболеваемост и смъртност

### **Чернодробни метастази от КРК**

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

Общо са диагностицирани 33 – 34% усложнения след

97 2 – етапна и симултанни ЧР. По-чести са специфични чернодробни усложнения (21 - 27%) след 2-етапните ЧР (78): билирагия - 8 случая, преходна чернодробна недостатъчност – 4, 6 пациенти са с асцит, перихепатален абсцес е установен при 2-ма и хематом - при 3. Останалите общи усложнения (сърдечни усложнения, ателектаза, пневмония, супурация на оперативна рана и др.) са 10 - 13% от следоперативния морбидитет.

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 тази група пациенти е под 1% (1 болен със сърдечно заболяване, починал с картина на внезапна сърдечна смърт. Специфичните усложнения при тези пациенти са най-често след портална емболизация (7 случая), неоадювантна химиотерапия  $\geq 6$  курса (19) и  $\geq 2$  сака Ег – маса интраоперативна хемотрансфузия (8 пациенти).

При пациентите след симултанна ЧР се установиха 2 усложнения (11%): при 1 пациент с дебелочревна фистула и 1 с перихепатална колекция, като няма починали в следоперативния период. Според системата Dindo - Clavien усложненията 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 ЧР по повод единична метастаза  $\geq 5$  см. няма смъртен случай. При 12 от тях след неоадювантна химиотерапия са със 5 специфични усложнения – 42%: 2 преходна чернодробна недостатъчност, 2 перихепатални колекции и 1 пациент (10%) с билирагия, лекувана консервативно. При пациентите без неоадювантна химиотерапия се установиха 2 усложнения (20%): фебрилитет и колекция, дренирана перкутанно. Общо усложненията след ЧР на единична метастаза  $\geq 5$  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 след ЧР на единична метастаза  $\geq 5$  см е сигнификантно значима (42% срещу 20%  $p=0,05$ ), като при мултивариететен анализ се установиха 3 негативни

фактори за специфични хепатални следоперативни усложнения при резекция на чернодробни метастази от КРК: извършена ПЕ (отношение на рискове 1,3, 95% доверителен интервал (1,06 – 1,82) при  $p=0,01$ ), неоадювантна химиотерапия  $\geq 6$  курса (отношение на рискове 1,43, 95% доверителен интервал (1,26 – 1,61) при  $p=0,001$ ), интраоперативна хемотрансфузия на  $\geq 2$  сака Ег – маса (отношение на рискове 1,37, 95% доверителен интервал (1,04 – 1,79) при  $p=0,02$ ).

✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При 29 пациенти с едно- и двуетапни ЧР по повод множествени метастази от КРК се установиха 10 специфични чернодробни усложнения (34%): 3 случая на чернодробна недостатъчност (10%); 2 - следоперативно кървене (7%) – реоперирани; 2 билирагии (7%), лекувани консервативно; 2 случая (7%) на перихепатална колекция и 1 абсцес наложиха перкутанен дренаж. При 7 пациенти са установени 2 и повече усложнения.

От 10 пациенти с усложнения при 7 (24%) е установена неоадювантна химиотерапия  $\geq 6$  курса, в 6 случая (21%) има стеатоза  $\geq 30\%$ , 6 пациенти (21%) са с хемотрансфузия  $\geq 2$  сака Ег – маса. Всички усложнения са след голяма ЧР (24%). При извършените 14 лапароскопски ЧР има 1 специфично усложнение - билирагия (консервативно лекувана).

При стадиране на усложненията след едно- и двуетапна ЧР по системата Dindo - Clavien са установени: 10 усложнения (34%) Grade 2, 6 усложнения (21%) с Grade 3A и 4 усложнения (14%) с Grade 3B. Следоперативната смъртност е 7% (5 души): 3 умират с картината на прогресираща сърдечно-съдова и дихателна недостатъчност при анамнеза за придружаващо сърдечно-съдово заболяване. 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 ЧР без неоадювантна химиотерапия е установено 1 усложнение – чревна фистула (20%).

При съпоставяне на следоперативните усложнения след симултанна и 1 / 2-етапна ЧР не се установи

сигнификантна разлика (20% срещу 34%  $p=0,46$ ).

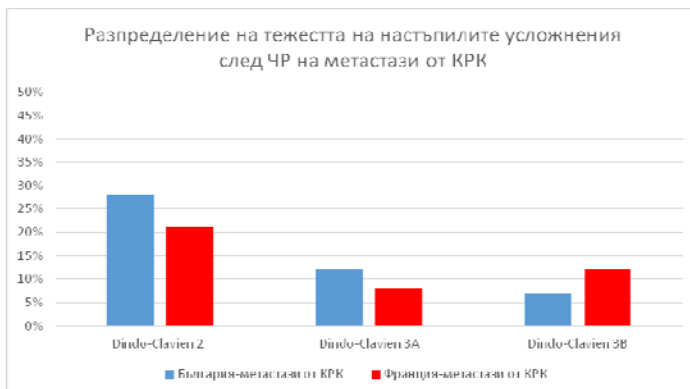
При пациентите, резецирани по повод единична чернодробна метастаза  $\geq 5$  см. с или без неоадювантна химиотерапия, се установи сигнификантна разлика в следоперативните усложнения (9 - 36% срещу 1 - 8%  $p=0,03$ ). Най-честото специфично усложнение при пациенти след неоадювантна химиотерапия е преходна чернодробна недостатъчност (4 случая -16%), билирагия при 2, 1 пациент с хематом и при 2-ма – колекция, 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  $\geq 2$  усложнения. При всички усложнения е установена чернодробна стеатоза  $\geq 30\%$ , като в 6 случая настъпилото усложнение е след съчетана ЧР със съседен орган.

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

От 13 ЧР по повод единична метастаза  $\geq 5$  см. без неоадювантна химиотерапия само 1 усложнение (8) – билирагия (реоперация).

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

Стеатоза на паренхима  $\geq 30\%$  (отношение на рискове 2,37, 95% доверителен интервал (1,70 – 3,29) при  $p=0,001$ ), интраоперативна хемотрансфузия на  $\geq 2$  сака Ег – маса (отношение на рискове 1,64, 95% доверителен интервал (1,02 – 2,53) при  $p=0,04$ ).



**Фиг. 53.** Следоперативни усложнения по Dindo-Clavien след 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 ЧР на ХЦК след ПЕ са: 2 случая (11%) на преходна чернодробна недостатъчност, 2 случая (11%) на кървене, 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 ПЕ са общо 15 (52%) при 12 болни, поради настъпване по няколко усложнения при 1 пациент. Най-честите специфични усложнения са асцит в 7 случая (24%), 6 случая (21%) на чернодробна недостатъчност, 1 (3%) с 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 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. 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  $\geq$  15, предоперативен асцит, варици с анамнеза за кървене, интраоперативна хеморагия  $\geq$  3l и хемотрансфузия на  $\geq$  15 сака Ег - 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 недостатъчност.

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

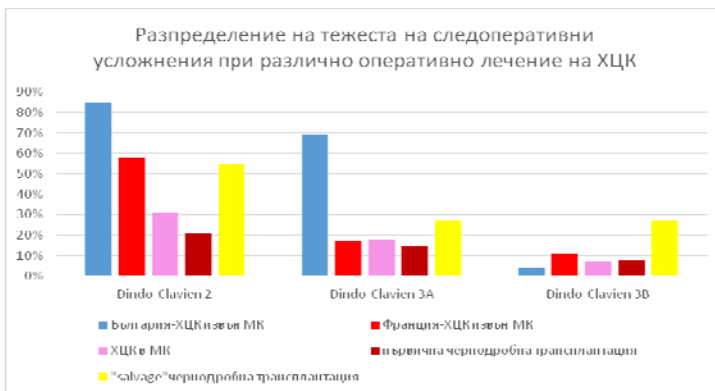
При мултивариететен анализ се установи 1 рисков фактор за настъпване на следоперативни усложнения – интраоперативна хемотрансфузия на  $\geq 2$  сака Ег – маса (отношение на рискове 1,16, 95% доверителен интервал (1,04 – 1,29 при  $p=0,05$ ).

✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

При определяне на 90-дневната следоперативна заболяемост и смъртност се установиха при 5 пациенти след ПЕ и голяма ЧР 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 ЧР, без ПЕ (от които 12 лапароскопски) се установи чернодробна недостатъчност - 3 случая (14%), асцит - 6 (29%), плеврални изливи - 10 (48%), инфекция - 4 (19%), 3 пациенти (14%) с колекция. Общо 24 усложнения са настъпили при 12 болни (57%).

Следоперативната смъртност е 15% (4 пациенти): 2 пациенти умират след голяма ЧР и ПЕ със задълбочаваща се чернодробна недостатъчност, 1 (с анамнеза на сърдечно заболяване) умира с картина на внезапна сърдечна смърт. Последният почина поради следоперативна хеморагия от а. gastroduodenalis на 8-ми следоперативен ден. 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. 54.** Сравнение на тежестта на настъпилите усложнения след различните видове оперативно лечение на ХЦК в двете болници

### Холангиоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

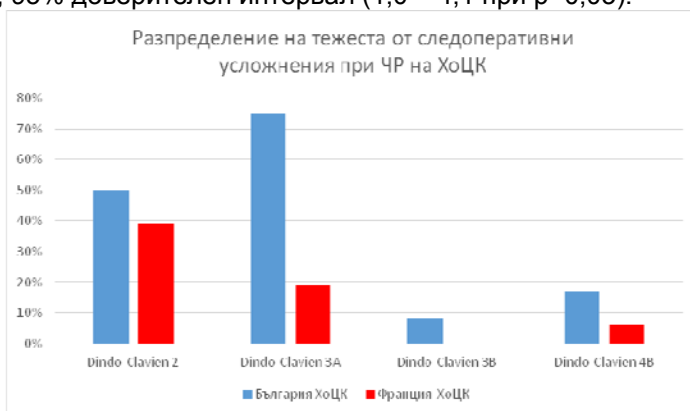
Следоперативната смъртност е 6,4% (2 пациенти починали от сепсис, полиорганна недостатъчност и чернодробна недостатъчност), докато следоперативната заболяемост е 48% (15 болни). Следоперативни усложнения са чернодробна недостатъчност (3), субфреничен абсцес (2), билирагия (2), асцит (2), ангиохолит (2), 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 ПБД, 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 са установени в 5 случая (42%), изискващи плеврална пункция. Общо са настъпили 14 усложнения при 7 пациента (58%) 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 > 1 мес. 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. 55.** Тежест на следоперативните усложнения настъпили след ЧР при ХоЦК

### 12.3. Следоперативен болничен престой

При направено статистическо изследване на оперираните пациенти с трите заболявания се установи :

	<b>N</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	$\bar{X}$	<b>SD</b>
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

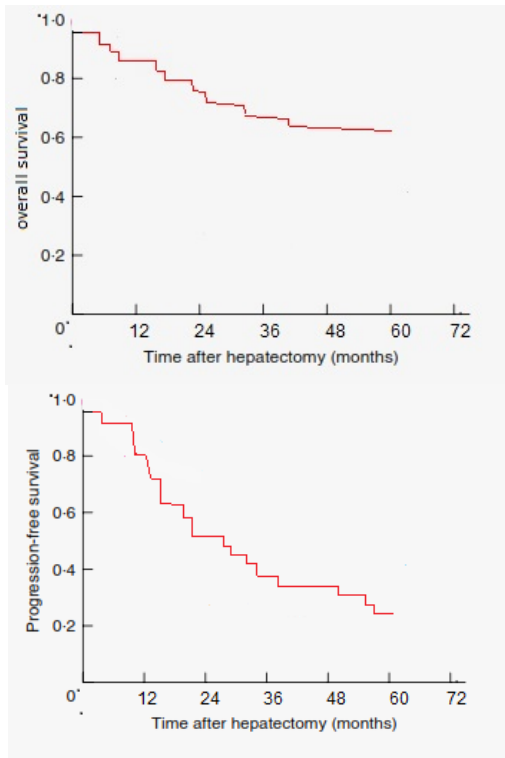
С най-голям среден болничен престой (21 дни) са резецираните пациенти с ХоЦК, следвани от резецираните пациенти с авансирал ХЦК (17,5 дни). С най-малък среден болничен престой (17 дни) са оперирани пациенти с чернодробни метастази от КРК.

### 12. 4. Преживяемост

#### **Чернодробни метастази от КРК**

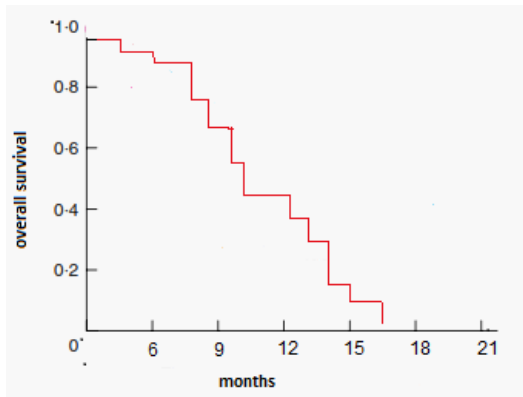
✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

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.



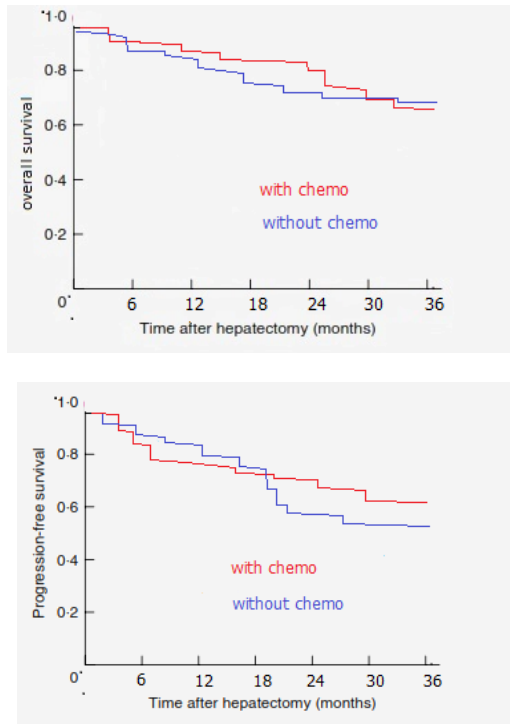
**Фиг.56.** Обща и свободна от рецидив преживяемост при пациенти след ЧР по повод метастази от КРК.

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).



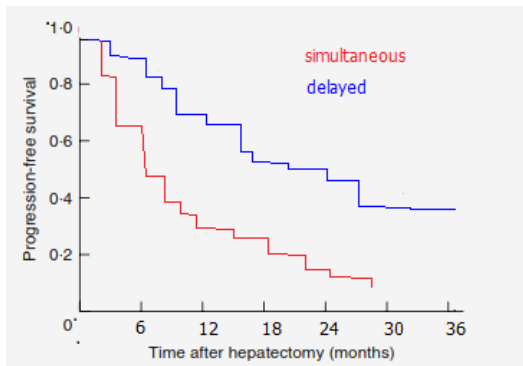
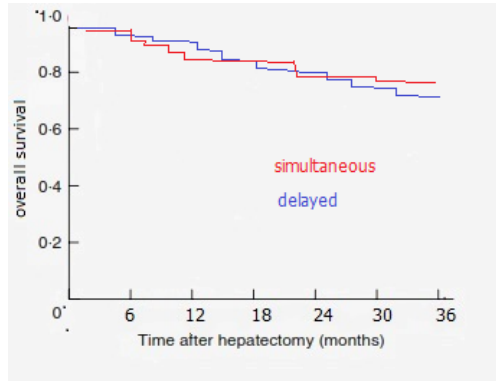
**Fig.57.** Обща преживяемост при пациенти с нерезектабилни метастази от КРК.

От 22 пациенти със солитарна, резектабилна, метакронна чернодробна метастаза  $\geq 5$  см – с и без неoadювантна химиотерапия и 12 след неoadювантна химиотерапия се установява несигнификантна разлика в общата (67 % срещу 61 %  $p=0,37$ ) и свободната от заболяване 3 г. преживяемост (59% срещу 54 %  $p=0,21$ ).



**Фиг. 58.** Обща и свободна от рецидив преживяемост при пациентите с и без неоадювантна химиотерапия при ЧР на солитарна метахронна метастаза  $\geq 5$  см.

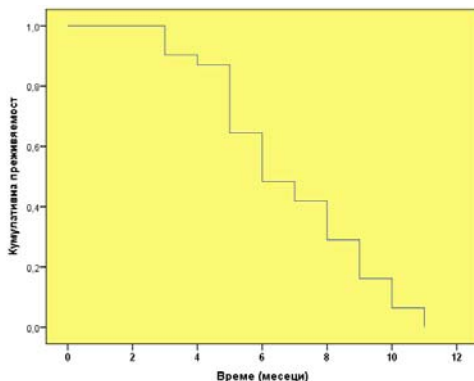
При пациенти с 2-етапна и симултанна ЧР се установи 96 % и 91 % обща 1 г., 79 % и 82 % 2 г., 68 % и 71 % 3 г. преживяемост ( $p = 0,41$ ). Свободното от заболяване преживяемост е 31%, 14% и 10 % на 1-, 2- и 3 г. за симултанна и 66%, 49% и 37% за двуетапна ЧР ( $p = 0, 005$ ).



**Фиг. 59.** Обща и свободна от рецидив преживяемост след симултанна и 2-етапна ЧР по повод метастази от КРК.

✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Пациентите с нерезектабилни чернодробни метастази от колоректален карцином имат средно време на проследяване  $6,84 \pm 0,42$  месеца в интервала от 3 до 11 месеца и средната обща преживяемост е  $6,84 \pm 0,42$  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. 60.** Функция на общата преживяемост на пациенти с нерезектабилни метастази от КРК.

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

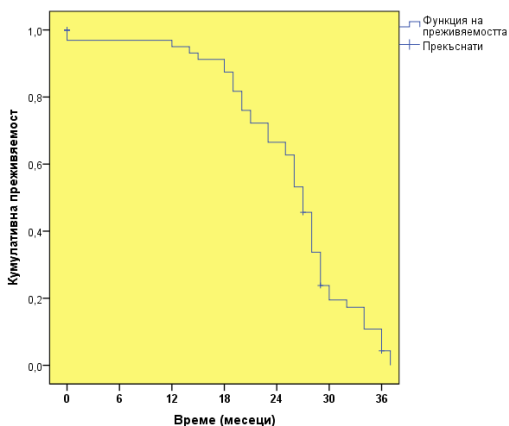
Време (мес.)	Кумулативна вероятност	Брой екзитирани	Кумулативен брой екзитирани	Брой прекъснали	Брой оставщи
0	0,969	2	2	14	51
6	0,969	2	2	14	51
12	0,950	1	3	0	50
18	0,874	4	7	0	46
24	0,665	11	18	0	35
30	0,195	24	42	2	9
36	0,043	7	49	1	1
37	0,000	1	50	0	0

**Таблица 3:** Обща преживяемост по Каплан-Майер на пациенти с ЧР при метастази от КРК.

От таблица 3 са направени следните изводи : **От 67 резецирани пациенти с чернодробни метастази от КРК**

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 мес. след ЧР – 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 първите 30 месеца от проследяването. През първите 3 год. са починали 49 (98%) от проследените до края пациенти. 6мес. преживяемост е 97%, 1 – год. – 95%, 2 – год. – 66%, а 3 год. – 4,3% с максималната преживяемост е 37 месеца.

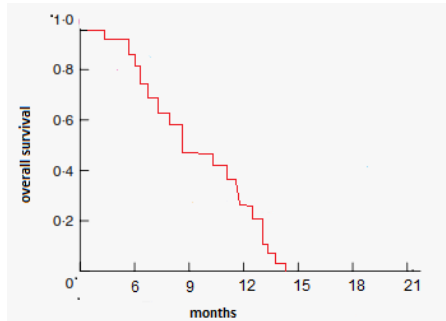


**Фиг.61:** Общата преживяемост на пациенти след ЧР при метастази от КРК.

### Хепатоцелуларен карцином

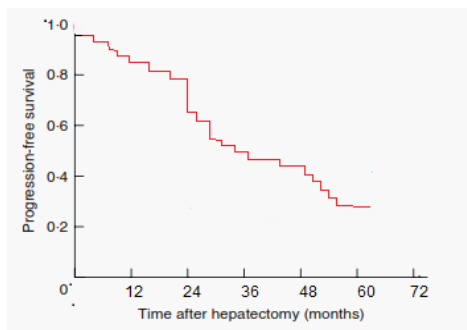
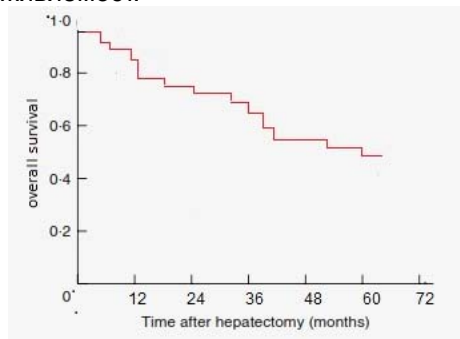
✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

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



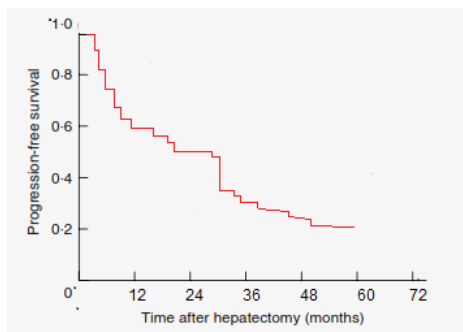
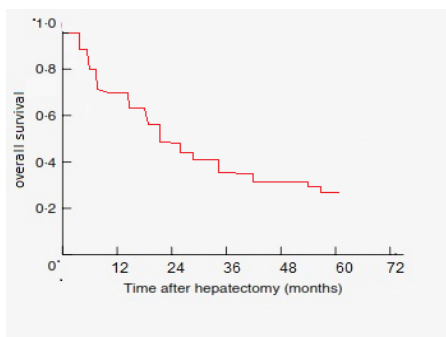
**Фиг.62** Обща преживяемост при нерезектабилен ХЦК.

При проследяване на пациентите след ЧР на ХЦК в Миланските критерии 89% 1г., 74% 3г. , 50 % обща 5 г. преживяемост и 81% 1г., 53% 3г. 31% 5 г. свободна от рецидив преживяемост.



**фиг.63** Обща и свободна от рецидив преживяемост след ЧР на ХЦК в МК.

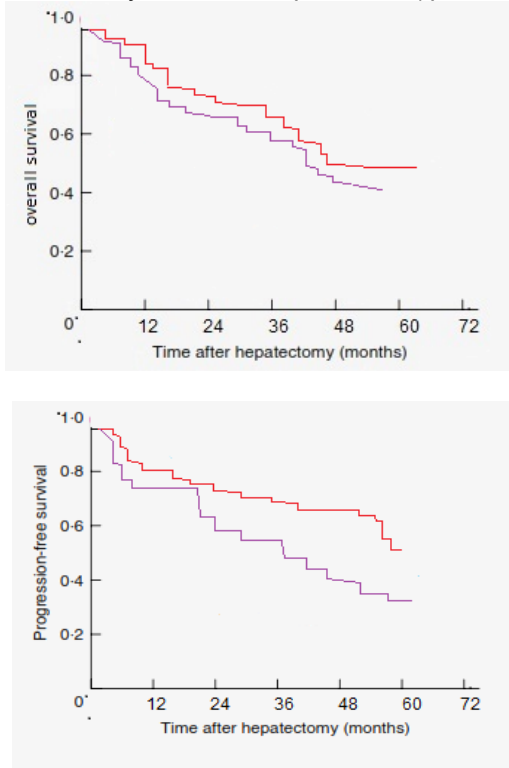
За ХЦК резециран извън Миланските критерии се установени 2 подхода с различна преживяемост: с предходна ПЕ (32 % обща 5 г. преживяемост, 27% свободна от рецидив преживяемост) и без предхождаща ПЕ (36% обща 5 г. преживяемост, 29% свободна от рецидив преживяемост), като разликата е несигнификантна ( $p=0,46$ ). След лапароскопска ЧР се установява 54% обща 5 г. преживяемост, 31% свободна от рецидив преживяемост). Общо след ЧР 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. 64.** Обща и свободна от рецидив преживяемост след ЧР на ХЦК извън МК.

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

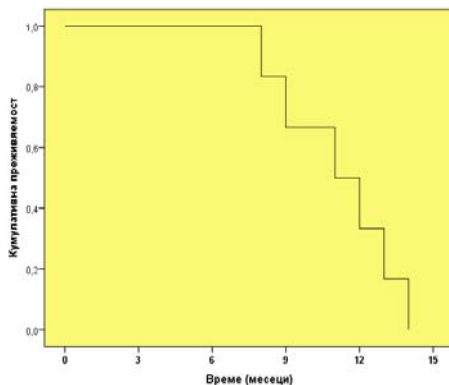
При “salvage” чернодробната трансплантация е определена 81% 1г., 62% 3 г. 40% обща 5 г. преживяемост и 76% 1 г., 51% 3 г. 32% свободна от рецидив преживяемост, като разликата между тях е сигнификантна ( $p=0,003$ ).



**фиг. 65.** Обща и 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  $11,17 \pm 2,32$  месеца в интервала от 8 до 14 месеца. Спадът на кривата е равномерен, започва на 8-мия месец, а последното екзитиране е на 14-тия месец. Средната обща преживяемост на нерезектабилните пациенти е  $11,17 \pm 0,95$  мес. (95% доверителен интервал 9,31 – 13,02 мес.).



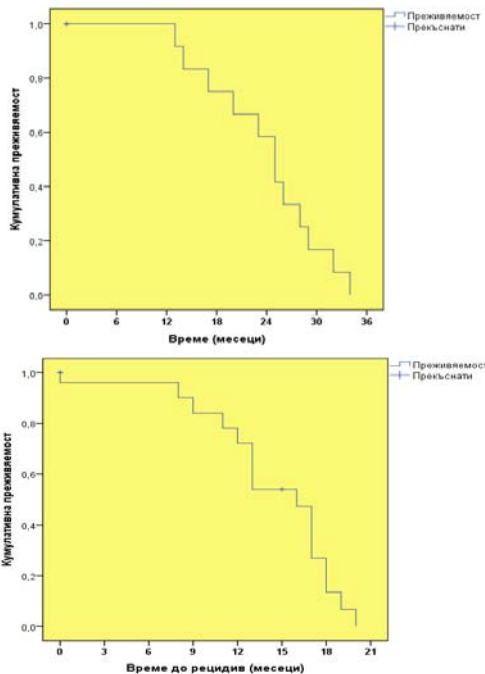
**Фиг. 66.** Функция на общата преживяемост на нерезектабилни пациенти с ХЦК.

При български пациенти с ЧР по повод ХЦК, които е бил извън МК средното време на проследяване е  $13 \pm 2,79$  месеца в интервала от 0 до 34 месеца, а средната обща преживяемост е  $23,83 \pm 1,94$  месеца при 95% ДИ интервал от 20,03 до 27,64 месеца. Таблицата 4 отразява преживяемостта (метод на Каплан-Майер) и следните изводи:

Време (мес.)	Кумулативна вероятност	Брой екзитирани	Кумулативен брой екзитирани	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

➤ **От 26 резецирани пациенти с ХЦК са проследени 22: 12 (54,5%) са екзитирани , а 10 са отпаднали от проследяването по други причини;**

➤ **Най-голяма смъртност се наблюдава в интервала 24-30-ти месец след ЧР – 5 случая ( 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. 6-мес. преживяемост е 100%, 1-год. – 100%, 2-год. – 58%, 3-год. – 0%, като максималната регистрирана преживяемост е 34 месеца.**



**Фиг. 67.** Обща и свободна от рецидив преживяемост на резецираните пациенти в България с ХЦК извън МК.

Свободна от рецидив преживяемост при тези пациенти е определена при средното време за проследяване  $9,08 \pm 7,83$  месеца в интервала от 0 до 20 месеца. Средната свободна от рецидив преживяемост е  $14,35 \pm 1,06$  месеца при 95% доверителен интервал от 12,27 до 16,43 месеца.

### **Холангиоцелуларен карцином**

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

От 46 неоперирани пациенти се установи обща преживяемост 15 - 33% на 1 г., като са живи само 2 пациенти (4%) на 3 г. с помощта на химиотерапия. Средната им преживяемост е  $11 \pm 4$  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 ХоЦК имат 73% 1 г., 39% 3 г. и 17% 5 г. – обща преживяемост и 58% 1 г., 24% 3 г.- и 12% 5 г. свободната от заболяване преживяемост. Средната им преживяемост е  $35 \pm 2$  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 ЛВ 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 ХоЦК е  $7 \pm 4$  мес. От тях 7 пациенти (58%) са били на химиотерапия с оксалиплатина, а 3-ма са третирани с РФА аблация.

От 10 пациенти след ЧР по повод ХоЦК, химиотерапия Gemox (gemcitabine + oxaliplatin) са получили 8 пациенти (80%). Средната продължителност на живот на пациентите е  $23 \pm 3$  мес. (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**

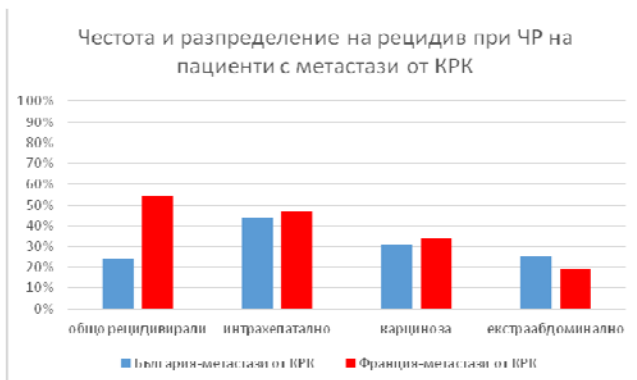
- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

След симултанна ЧР 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-та година, като мястото на рецидив е сходно и е извършена ререзекция в 11 случая – 29%. От 23 случая с „изчезнали“ метастази след ефективна химиотерапия, 12 (52%) са с интрахепатален рецидив, като 3 (25%) са ререзицирани, а при 4 е приложена интраартериална химиотерапия.

От 119 ЧР по повод метастази от КРК е регистриран рецидив при 64 пациенти (54%): интрахепатален рецидив - 30 (47%), перитонеална карциноза – 22 (34%), а съчетана дисеминация - 12 (19%).

- ✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

От 67 пациенти с ЧР при 50 (75%) е регистриран рецидив: 34 (68%) - интрахепатален, 11 (22%) - перитонеална карциноза и екстраабдоминална дисеминация - 5 случая (10%). При 2-ма пациенти е извършена ререзекция (13%), 13 (81%) - перкутанна РФА.



**Фиг. 68.** Рецидив след ЧР на метастази от КРК в двете болници

### Хепатоцелуларен карцином

- ✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

От 61 пациенти с ЧР на ХЦК в Миланските критерии, при 26 (43%) настъпва рецидив на тумора до 5-тата год. Рецидивът е 9 (15%) на 1 г., 19 (31%) на 3 г. и 26 (43%) на 5-та година, като е интрахепатален в 16 случая (63%). От 48 болни с ЧР 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 – 40 % до 24 мес.

След лапароскопска ЧР 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%).

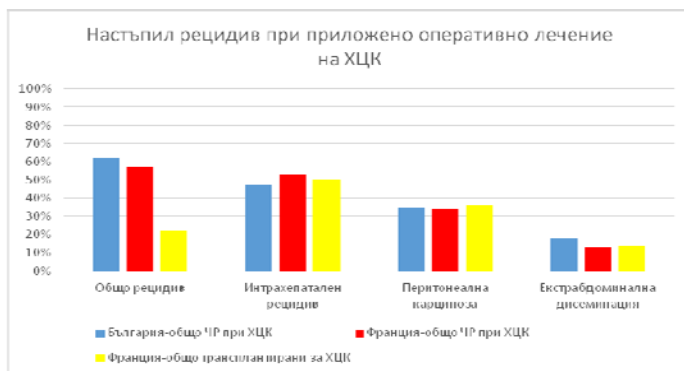
Болните след първична чернодробна трансплантация при ХЦК рецидиви се намират у 8 (15%), като средното време за настъпването е 27 мес. ± 24. Рецидивът е интрахепатален и рецидиран при 4 души (50%). След вторична чернодробна трансплантация при ХЦК рецидив настъпва в 6 случая (59%) със средно време 20 мес. ±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 пациенти с ЧР на ХЦК извън Миланските критерии се установява рецидив при 16 от тях (73%) до 2-та година и 17 (79%) до 5-та година. Рецидив е настъпил винаги при големи ЧР, след ПЕ и след хемотрансфузия на  $\geq 2$  сака Ег - маса. Рецидивът е интрахепатален при 8 (47%), като при 13 е приложена перкутанна РФА, а при 4 – TAXE.



**Фиг. 69.** Честота на рецидив след ЧР на пациенти с ХЦК в двете болници.

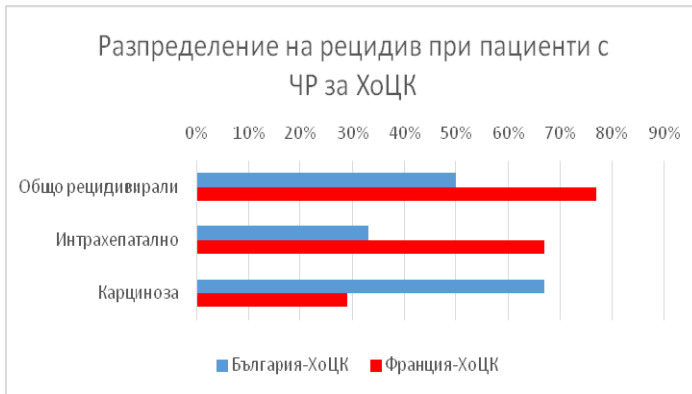
### Холангиоцелуларен карцином

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

От оперираните 31 пациенти рецидив настъпва при 21 (67,7%) до 2-та година, най – често в черният дроб – 14 (67%), перитонеума - 6 случая (29%), билиарната анастомоза – 1 (5%). В 4 случая (17%) е била възможна ререзекция.

✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

От 12 оперирани радикално 2-ма са починали следоперативно, 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. Най-често рецидивът е интрахепатален (4 - 57%), перитонеална карциноза (2 пациенти - 29%) и 1(14%) с белодробни метастази. Не е извършвана ререзекция като в 2 случая е извършена перкутанна РФА.



**Фиг.70.** Възникване на рецидив след ЧР на пациенти с ХоЦК в двете болници.

## **V. 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**

Заболяването се нарежда на 2-ро място във френската (след ХЦК) и на първо място в българската болница. При изравнена средна възраст на пациентите (68 г. срещу 64 г.), в Paul Brousse преобладава мъжкият пол (59% срещу 40%), а при българските пациенти – женския. Вижда се сходно разпределение при резектабилни (62% срещу 57%), нерезектабилни (23% срещу 19%) и маргинално резектабилни случаи (15% срещу 23%). По-големият 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 и лечението на пациенти с цироза. Прави впечатление по-късната диагностика на заболяването в България, като мъжете са по-често засегнати. Като основна причина за възникване на ХЦК и в двете проследявания се сочи хепатит С, като българската група има 3 пъти по-висока честота на хепатит В инфекцията, докато при френското изследване се установяват двойно по-често „други“ причини. Прави впечатление, че всички диагностицирани и оперирани български пациенти с ХЦК са извън МК(44%).

#### **Холангиоцелуларен карцином**

Установява се 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.

## **2. Клинична картина при диагностиката**

### **Чернодробни метастази от КРК**

Особеност на българските диагностицирани случаи е високата честота на операциите в условията на спешност (141): илеус(40% срещу 19%) и иктер (19% срещу 5%). Въпреки, че пациентите със значителна загуба на телесно тегло са с еднаква честота при двете проследявания, по-честото им диагностициране в България, съчетание с механичен иктер (над 3 пъти), коремна болка и нарушена дефекация са индиректни белези за авансирал процес и закъсняла диагноза.

### **Хепатоцелуларен карцином**

Пациентите с малнутриция са с изравнена честота в двете болници, като в България е по-честа изявата на механичен иктер при диагнозата (25% срещу 3%), палпираща се формация (25% срещу 2%), по-честото кървене от езофагеални варици (56% срещу 2%). Това отново налага извода за затруднен контрол и късна диагноза на заболяването.

### **Холангиоцелуларен карцином**

При значително по-рядката диагностика на заболяването 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. Прави впечатление по-високата стойност на общия билирубин (294 срещу 113  $\mu\text{mol/l}$ ) в България, като индиректен белег за по-късна диагноза.

### 3. Придружаващи заболявания и рискови фактори

#### **Чернодробни метастази от КРК**

Установяват се чести случаи на BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (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%). И в 2-те болници има честа придружаваща инфекция от хепатит В, С (4% и 6%). 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.

Група	n	Min	Max	$\bar{X}$	SD
резецирани	67	18,00	40,00	24,82	3,98
нерезектабилни	31	18,00	30,00	22,55	2,96
<b>Общо</b>	98	18,00	40,00	24,10	3,82

*Таблица 5: Вариационен анализ на BMI на имащите чернодробни метастази от колоректален карцином.*

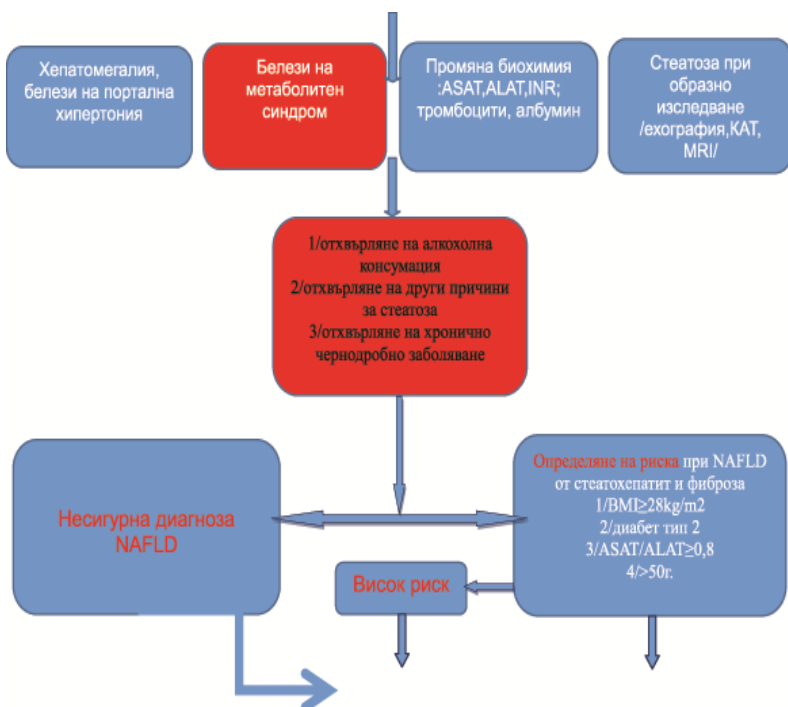
#### **Хепатоцелуларен карцином**

При българските пациенти с ХЦК се установява 3 пъти по-чест диабет, 2 пъти по-често АХ, 3 пъти по-чести дихателни заболявания, като пациентите с BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> са 56%, а чернодробна стеатоза > 30% - 51%. Всички те са доказани рискови фактори за следоперативни усложнения и смъртност, като предоперативната ПЕ се явява тест за регенераторната способност на увредения черен дроб. Това налага редовен скрининг и при нужда предоперативна перкутанна чернодробна биопсия при пациенти с трите

заболявания и придружаващ рисков фактор.

### Холангиоцелуларен карцином

Освен честите придружаващи заболявания: диабет (21%), висок BMI (27%) като елемент от метаболитния синдром при пациентите от двете болници, във френската болница съществен белег е добрият контрол на заболяването и доброто предоперативно кондициониране, В сравнение с пациенти, имащи хронично чернодробно заболяване (цироза) и ХЦК, при диагнозата ХоЦК се установява предоперативно по-тежка чернодробна увреда и влошено общо състояние. Причината най-често се крие в инцидентното откриване и късната диагностика на заболяване.



**Фиг. 71.** 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**

Конвенционалната ехография, включително контрастна, интраоперативна и контрастният КАТ диагностицира над 90% от пациентите с чернодробни метастази от КРК. По-скъпите допълнителни образни средства (ЯМР - 58%), PET-CT (24%) са по-често използвани във Франция, което намира обяснение в икономическите ограничения в нашата страна. 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%).

##### **Хепатоцелуларен карцином**

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 и трансюгуларна чернодробна биопсия.

##### **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 свързано с по-прецизното стадиране на тумора. Съществена разлика е прилагането във Франция на разнообразни методи за предоперативно хистологично доказване на тумора (форцепсна, четкова ендобиопсия, ендواسпирация).

#### **5. Туморни маркери**

##### **Чернодробни метастази от КРК**

Предоперативното определяне на туморния маркер СЕА няма диагностична стойност и не е фактор при определяне на резектабилността на заболяването. Следоперативното му изследване се използва в 2 насоки: оценка на радикалност на операция и откриване на рецидив.

##### **Хепатоцелуларен карцином**

Туморният маркер AFP е използван рядко при диагнозата авансирал ХЦК в българската болница, докато при

френското проследяване се оценя при диагностиката на малки тумори(<5%).

#### **Холангиоцелуларен карцином**

Туморните маркери СЕА и СА19-9 нямат диагностична стойност, още повече в условията на продължителен механичен иктер. Следоперативното им проследяването отчита радикалността на операцията и настъпил рецидив.

### **6. Оценка на оперативния риск**

#### **Чернодробни метастази от КРК**

При предоперативното определяне на риска се установяват 2 пъти повече пациенти, оперирани с ASA 3 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. При българските пациенти рискът е допълнително завишен от по-честите придружаващи заболявания с трудно кондициониране. ICG 15 мин. тест не е прилаган при българските пациенти, което затруднява комплакната оценка на оперативния риск.

#### **Хепатоцелуларен карцином**

При определяне на предоперативния риск в българската болница отново се виждат 2 пъти повече оперирани пациенти с ASA 3 (77% срещу 34%), свързано главно с придружаващите заболявания при оперираните. Charlson и Chou тестовете 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 ICG 15 мин. тест във френските условия прави впечатление че най-голям процент (около 60%) от големите ЧР са извършени при < 10% задръжка на багрилото, а най-голяма част (над 60%) от малките ЧР са осъществени до 15%.

#### **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 тестовете 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 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**

По-честата необходимост от ПБД при резектабилни български пациенти (12% срещу 3%) показва по-късна диагностика и авансиралост на заболяването. За това свидетелства и двойно по-високата стойност на общия билирубин (350 срещу 170  $\mu\text{mol/l}$ ) при диагностиката. При двете болници се регистрира сравнително голяма продължителност на предоперативно дрениране (49 дни срещу 73 дни) въпреки препоръката от редица автори (2 седмици) поради риска от следоперативни инфекциозни усложнения и повишена смъртност /227, 1009, 1059, 1140,1204/.

#### **Хепатоцелуларен карцином**

Над 2 пъти завишената средна стойност на общия билирубин е показателен за закъснялата диагноза (210 срещу 98 $\mu\text{mol/l}$ ) при нашите пациенти. При невъзможен 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 ПБД 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  $\mu\text{mol/l}$ ) отново потвърждават късната диагноза, както и при другите 2 заболявания. И в двете болници се установява двойно по-малко време за предоперативно дрениране (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  $\mu\text{mol/l}$ , 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 ПБД.

## 7.2. Предоперативна портална емболизация и портално лигиране

При поставяне на индикациите за извършване на ПЕ е прилагано правилото на Vauthey /1154/. При френските пациенти използването му, заедно с ICG 15 мин. тест и волкуметрия са основните параметри за определяне на обема на ЧР и необходимостта от ПЕ. Оценката на паренхимна чернодробна увреда (цироза, стеатоза, продължителна химиотерапия) прецизират индикациите за емболизация /73, 329,716/.

*$\geq 6$  курса химиотерапия  
BMI $\geq 25$ диабет, MC  
чернодробна увреда  
/лапароскопия, биопсия/*



**Фиг. 72.** Консенсус за извършване на ПЕ според увредата на чернодробния паренхим и остатъчния чернодробен обем - правило на Vauthey „20-30-40“.

## **Чернодробни метастази от КРК**

Въпреки че честотата на ПЕ на български пациенти при това заболяване е най-ниска в сравнение с останалите 2 карцинома (7% срещу 23% и 33%), тя е била ефективна в 83%. Средното време за чернодробна хипертрофия е по-кратко от френските пациенти (43 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.

### **Хепатоцелуларен карцином**

Въпреки чернодробната цироза ПЕ е била ефективна в 83% от случаите и в двете болници, като при френските пациенти е постигната по-добра хипертрофия (54% срещу 43%) при по-дълго време за изчакване (средно 86 срещу 58 дни). При подготовката на пациентите за операция интервенцията е увеличила резектабилността над 70%.

### **Холангиоцелуларен карцином**

Това е най-честата индикация за ПЕ 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 при ниска заболеваемост и смъртност, потвърждава ефективността на техниката.

### 7.3. Методи за предоперативно намаляване на портално налягане

Повишеното портално налягане според BCLC е контраиндикация за ЧР 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/. Профилактиране на следоперативното кървене чрез склерозация на вариците, спленектомия или шънтова операция е ефективен метод. При българските пациенти предоперативната профилактика е осъществявана чрез лигиране на вариците и  $\beta$ -блокада. Това потвърждава всеобщото мнение за необходимостта от ревизия на BCLC критериите при лечение на ХЦК /358, 829, 1118/.

#### 7.4. Радиофреквентна аблация и криоаблация като предоперативен (интраоперативен) метод за съхраняване на остатъчния чернодробен обем

При наличие на двустранни чернодробни метастази Adams et al. предлагат 2-етапната ЧР, като постигат 84% 3 г. преживяемост /8, 23,135,529, 1127/. РФА е с доказана ефективност при ХЦК  $\leq 3$  см. и влошена чернодробна функция. Редица автори подчертават предимствата на метода и при тумори  $\geq 3,5$  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 методът като "bridge" интервенция при изчакване за чернодробна трансплантация /358, 673/.

Съчетаното прилагане на ЧР с РФА при ХЦК доказва своята ефективност (ниска следоперативна смъртност и усложнения) при двете изследвания както при двустранни лезии, така и при рецидив.

#### 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/. Приложено при 16 български пациенти: 9 с метастази от КРК, 4 с ХЦК и 3 с ХоЦК се установява 1 следоперативно инфекциозно усложнение (6%), което потвърждава ефективността на метода /326, 850/.

#### 7.6. Предоперативно прилагане на нуклеозиден аналог

При планирана ЧР за ХЦК и доказана 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 рецидив на заболяването /1448,1449/. Проследяваните пациенти потвърждават ефективността на метода.

## **8. Неoadювантна химио- и лъчетерапия**

### **Чернодробни метастази от КРК**

Неoadювантна химиотерапия е наложен стандарт при множествени метастази от КРК/582, 581, 785/. По-честата и продължителна неoadювантна химиотерапия във Франция е с висока ефективност при маргинални и нерезектабилни случаи (26%-31%). Въпреки ефективността си химиотерапията ( $\geq 6$  курса) води до тежки, негативни чернодробни промени (74%) с повишен риск от усложнения и смъртност след ЧР. Така се налага изводът за задължителна и максимално кратка неoadювантна химиотерапия при множествени, двустранни чернодробни метастази от КРК /104, 308, 594, 881,1200, 1110, 1056/. При проследяване в българската болница се установява, че статистически значима зависимост между предоперативна химиотерапия  $> 6$  курса и наличието на следоперативни усложнения.

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 6.** Зависимостта между предоперативна химиотерапия и следоперативни усложнения ( $p < 0,001$ ).

### **Хепатоцелуларен карцином**

Над 50% от пациентите в България са оперирани без

предварително лечение, като основен предоперативен метод при френските пациенти е TAXE, която има както диагностичен, така и лечебен ефект.

### **Холангиоцелуларен карцином**

Неoadювантна химиотерапия и комбинацията ѝ с лъчетерапия е с доказана ефективност при пациентите във Франция. При проследяването в България няма приложено такова лечение, което поставя въпроса за необходимостта от прилагането на метод.

### **9. Хирургично лечение**

При статистическо проследяване на българските пациенти с ЧР не се установява сигнификантна разлика между интраоперативната хеморагия и извършване на хемотрансфузия при стеатоза до и над 30%. При същото изследване се установи, че има по-висока стойност на интраоперативната хеморагия при пациенти след ПЕ и след 2-етапна ЧР, но поради липса на статистическа представителност на тази група не може да се определи статистическата достоверност. Определя се, че има статистически значима зависимост между ПЕ и 2-етапна ЧР и необходимостта от хемотрансфузия на > 2 сака Ег-маса ( $p=0,008$  и  $p=0,006$ ).

#### **9.1. Лапароскопски чернодробни резекции**

Лапароскопските ЧР 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. Вариационният анализ на интраоперативната хеморагия при ЧР на метастази от КРК в българската болница показва по-висока средна стойност след резекция чрез лапаротомия в сравнение с лапароскопския подход.

Подгрупа	N	Min	Max	$\bar{X}$	SD
Резекция при лапаротомия	53	50	1000	266,79	213,20
Лапароскопска чернодробна резекция	14	100	560	261,43	141,90

**Таблица 7.** Вариационен анализ на интраоперативната хеморагия при чернодробни резекции при български пациенти с метастази от КРК.

Средният болничен престой на оперираните пациенти с лапароскопски метод е с около 5 дни по кратък. Интраоперативната кръвозагуба в двете болници показва, че тя е най-голяма след ЧР на ХЦК на френските пациенти  $330 \pm 110$  мл. (140-560 мл.) и най-ниска при метастази от КРК –  $230 \pm 50$  мл. (0-400 мл.). Важно място при лапароскопските ЧР заема употребата на Habib-метода: 50% от френските и 30% от българските пациенти с ХЦК, като ограничава кръвозагубата до 300 мл./61, 71, 228, 320, 459, 468,703, 864, 900,1065,1167,1209/.

### Хепатоцелуларен карцином

При българските пациенти са оперирани ХЦК с по-голям размер (73 мм. срещу 36 мм.), по-често големи ЧР във Франция (39% срещу 25%) при сходна кръвозагуба (281мл. срещу 330 мл.) и без разлика в продължителността на лапароскопските операции (321 срещу 300 мин.).

При съпоставяне на миниинвазивния подход при 3-те тумора у нас и в чужбина се отчита най-голяма кръвозагуба при ЧР на ХоЦК, а най-голяма продължителност при операции на ХЦК. Въпреки по-голяма продължителност на лапароскопския метод той се оказва по-щадящ , с по-малка

интраоперативна кръвозагуба и най-бързо следоперативно възстановяване.

## 9.2. Конвенционални чернодробни резекции

Интраоперативната хеморагия и хемотрансфузия са установени негативни фактори за усложнения, смъртност и рецидив след ЧР /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 ЧР 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/. Бисубкостален кожен разрез осигурява най-добър достъп при най-малък риск за оперирания. При контрола на хеморагията определящо е поддържане на ниско ЦВН ( $\leq 5$  mmHg) от анестезиолога /77, 213, 307, 540, 552, 897, 1068, 1247/.

## **Чернодробни метастази от КРК**

Конвенционалният подход е основен подход при ЧР на пациенти с метастази от КРК. Отчитат се чести големи и разширени ЧР(53-46%), резултат от напредналия стадий на заболяването и намерение за радикалност. Комбинирането на ЧР с РФА (9 пациенти – 6%) дава допълнителна възможност при множествени, двустранни метастази и съхранен остатъчен чернодробен обем. При продължителна неoadювантна химиотерапия се отчита повишена честота на съдов клампаж (84%), по-голяма хеморагия (16%).

При френските пациенти се отчитат 2 метода при множествени чернодробни метастази: симултанен и 2-етапна операция. Сравнението показва, че 2-етапните операции са с по-голяма интраоперативна хеморатия ( $450\pm 80$ мл. срещу  $240\pm 90$  мл.), по-честа хемотрансфузия (60% срещу 7%) и по-голяма продължителност ( $340\pm 24$  мин. срещу  $230\pm 30$  мин.), което се обяснява с използваната предоперативна ПЕ(14%), по-продължителна неoadювантна ХТ (>6курса), извършване на големи ЧР (71%) и честия съдов клампаж (до 82%). При

отстраняване на единична ( $\geq 5$  см.) чернодробна метастаза във френската болница са използвани също 2 подхода: с и без предходна неoadювантна ХТ. Продължителната неoadювантна ХТ води до по-висока интраоперативна хеморагия ( $780 \pm 110$  мл. срещу  $220 \pm 40$  мл.), по-чест съдов клампаж (67% срещу 30%) и по-честа хемотрансфузия (50% срещу 20%). Такива резултати се установяват и при българското проследяване на пациентите, където върху обема на хеморагия оказват влияние и прилагането на комбинирани резекции (слезка, стомах, парциална резекция на диафрагма) (32%).

Макар и рядко (9%), най-рисково протича 2-етапна ЧР на двустранни чернодробни метастази, като съчетанието им с продължителна предоперативна ХТ и ПЕ водят до средна кръвозагуба  $870 \pm 110$  мл. и ( $480 \pm 150$  мл.), както и хемотрансфузия на 86% от френските и българските пациенти.

Като обобщение при пациенти с чернодробни метастази от КРК най-чести са големи и симултанните ЧР във френската болница. ЧР на единични метастази  $> 5$  см. са най-чести в българската болница, като често неoadювантна химиотерапия е  $\geq 6$  курса. Най-голяма кръвозагуба и най-честа хемотрансфузия на  $\geq 2$  сака Ег-маса има 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 двустранни чернодробни метастази.

### **Хепатоцелуларен карцином**

При 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 операциите в чужбина е по-честа ПЕ с голяма/разширена ЧР при ХЦК извън МК (48% срещу 36%). Въпреки това се вижда, че българските пациенти са хемотрансфузирани с повече от 2 сака Ег-маса (100% срещу 89%), което налага прецизиране на индикациите за хемотрансфузия. Сравнявайки ЧР при ХЦК извън МК без

ПЕ показва извършване само на малки чернодробни резекции при българските пациенти, докато при френското изследване са реализирани 24% големи ЧР. 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 Ег-маса (50% срещу 28%).

При чернодробните операции на ХЦК в МК при френската група се установява сравнително чести големи ЧР (22%) при кръвозагуба  $680 \pm 130$  мл. (360-1250) с ниска честота на хемотрансфузия на  $> 2$  сака Ег-маса (10%).

Основно място в оперативното лечение на ХЦК заема първичната чернодробна трансплантация. Осъществяването на ("salvage") е алтернативен вариант в условията на недостиг на трупни донори /742, 697/. Съпоставяйки резултатите на 2-та подхода се подчертават предимствата на първия подход: по-продължителна "хепатектомия" (132 срещу 110 мин.), по-голяма кръвозагуба (1860 мл срещу 1380 мл.) и хемотрансфузия (100% срещу 78%) се обясняват с по-тежките перихепатални сраствания провокирани от цирозата и предходната ЧР. Макар и дискутабилен това поставя въпроса за лапароскопски падход при чернодробни резекции на ХЦК в МК.

### **Холангиоцелуларен карцином.**

При френските пациенти е прилагана максимална агресивност с извършване на големи и разширени ЧР /1010, 1128, 606, 689/. Диагностицираните пациенти в България са в напреднал стадий, по-висок общ билирубин (295 срещу 194  $\mu\text{mol/l}$ ), честа загуба на телесно тегло (46 срещу 39%) и придружаващи заболявания (диабет, съдови заболявания, АХ и ВМ), което води до преосмисляне на агресивния подход. Предложената от Chen et al. централна хепатектомия при 1 и 2 тип Klatskin е компромисен вариант за радикална операция при уредени 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 са подход при оперативното лечение в двете болници с цел R0 ЧР. При съпоставяне на резултатите се вижда над 2-пъти по-честа хеморагия, клампаж и хемотрансфузия с предоперативна ПЕ(32%) и неоадювантна химио и лъчетерапия (25%) при френските пациенти. Не се установява статистически значима връзка между чернодробната стеатоза  $\geq 30\%$  , ПЕ и повишена интраоперативна хеморагия ( $p=1,000$  ,  $p=0,182$ ) при българските пациенти.

### **10. Следоперативна химиотерапия и лъчетерапия** **Чернодробни метастази от КРК**

Адювантната химиотерапия е с доказан ефект за удължаване на продължителността на живот при пациенти с извършена радикална ЧР, като 85% от пациентите в 2-те болници са получили химиотерапия /21, 189, 199, 295, 345, 1156, 1250/. “Изчезване” на чернодробни метастази след неоадювантна химиотерапия и нерезекция на тези участъците крие риск от рецидив, което изисква интраартериално приложение на оксалиплатина /102, 143, 189, 199, 232, 242, 295, 455, 533, 1085, 1092, 1109/.

### **Хепатоцелуларен карцином**

Прилагането на ТАХЕ и РФА в предоперативния и в следоперативния период са основни средства за профилактика на рецидива и лечението му /20%/.

### **Холангиоцелуларен карцином**

Честият локален рецидив при ХоЦК изисква следоперативна лъчетерапия, която е приложена при всички пациенти във френската болница, което за съжаление не е осъществено в България. От друга страна авансирания тумор

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**

Установява се несигнификантна разлика в хистологията на туморите в двете болници с по-честа съпътстваща стеатоза > 30% при българските пациенти, въпреки по-продължителната неoadювантна химиотерапия във френската болница. Правят 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**

Над 2 пъти по-честа е диагностиката на тумори T3/T4, по-чести ниско диференцирани тумори, метастази в регионалните лимфни възли, по-честа чернодробна стеатоза при българските пациенти. Установена е по-честа макросъдова перитуморна инфилтрация в България (над 3 пъти) и малко по-честата микросъдова инфилтрация във Франция. Съпоставяйки радикалността на ЧР при метастази от КРК и ХЦК се вижда сходна честота на радикалните операции в България (90% и 70%) и Франция (85%).

#### **Холангиоцелуларен карцином**

Ниско деференцираните тумори в България са над 2 пъти повече (30% срещу 60%) при сходна паренхимната стеатоза. Отчита се сигнификантно по-честа макросъдова инфилтрация във Франция, по-чести туморни емболи (2 пъти) и микросъдова инфилтрация (3 пъти) в България. Отчитане на чести (40%) R1 резекции при френските пациенти определя заболяването като най-рисково за рецидив. На 2-ро място по честота са R1 ЧР при ХЦК в България и на 3-то – резекциите

при ХоЦК. 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

При статистическо проследяване се установи сигнификантна зависимост между BMI, стеатоза >30% и наличието на следоперативни усложнения ( $p < 0,001$ ), като зависимостта се изразява в значимо по-чести следоперативни усложнения при оперирани с BMI над 25 kg/m<sup>2</sup>.

BMI	Статистика	Следоперативни усложнения		Общо
		Не	Да	
До 25 kg/m <sup>2</sup>	Брой	35	4	39
	%	76,1	19,0	58,2
Над 25 kg/m <sup>2</sup>	Брой	11	17	28
	%	23,9	81,0	41,8
Общо	Брой	46	21	67
	%	100,0	100,0	100,0

**Таблица 8.** Зависимостта между BMI и следоперативни усложнения ( $p < 0,001$ ).

Изследването показва и сигнификантна зависимост ( $p = 0,036$ ) между наличието на диабет и следоперативни усложнения, което налага предоперативно изследване на пациентите с метаболитен синдром.

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 9.** Зависимостта между диабет и следоперативни усложнения ( $p=0,036$ )

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 10.** Зависимост между стеатоза и следоперативни усложнения ( $p<0,001$ ).

Хемотрансфузия на > 2 сака Ег-маса е извършена при 14 френски пациенти (12%) довели до най-тежките следоперативни усложнения. Най-чести усложнения (31%) са след продължителна (>6 курса неoadювантна химиотерапия) в сравнение с усложнения (13%) след ЧР след кратка (<6 курса) химиотерапия. Също усложненията при ЧР на

единична метастаза след НАХТ в сравнение с тези без НАХТ са 2 до 3 пъти повече в 2-те болници. Това се вижда и при съпоставяне на симултанната ЧР с двуетапните операции. При българските пациенти се отчита статистически значима зависимост между ПЕ и по-честите следоперативни усложнения( $p=0,002$ ).

#### **Хепатоцелуларен карцином**

При проследяването се установява сходна честота на следоперативни усложнения при ЧР на ХЦК извън МК в двете болници. При извършения анализ при българските пациенти се установява сигнификантна зависимост между хемотрансфузия на повече от 2 сака Ег-маса и настъпилите средоперативни усложнения( $p=0,014$ ), както и между тези усложнения и пациенти с BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  ( $p=0,021$ ). Не се установява зависимост между настъпилите усложнения и наличието на диабет ( $p=0,109$ ) и цироза ( $p=0,658$ ), но се установява такава при стеатоза  $> 30\%$  ( $p=0,015$ ).

#### **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 тежестта на придружаващите заболявания. Доказателство за това е двойно по-високата следоперативна смъртност при българските пациенти, въпреки прилагането на по-икономични ЧР .

### 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  $p=0,01$ ), неoadювантна химиотерапия (отношение на рискове 1,87, 95% доверителен интервал (1,24 – 2,81 при  $p=0,005$ ). Не се установи разлика в общата преживяемост при френските пациенти с 2-етапната и симултанната ЧР ( $p=0,41$ ), 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 ЧР ( $p=0,007$ ). При проследяване на свободната от заболяване преживяемост не се установи разлика между пациентите с чернодробна резекция на солитарна метастази с и без НАХТ ( $p=0,21$ ), но се установи такава между пациентите с 2-етапна и симултанна ЧР. Това потвърждава необходимостта от неoadювантна химиотерапия при множествени синхронни чернодробни метастази и поставя под въпрос нейната полза при солитарна метастазна чернодробна лезия.

Въпреки по-големия оперативен риск двуетапната ЧР с неoadювантна химиотерапия е по-добър подход от синхронната резекции при множествени чернодробни метастази, поради по-ниската честота на рецидив на заболяването (59%-87%) с по-добра (68%) обща 3 год. преживяемост и (28% - 6%) свободна от рецидив преживяемост.

При изследване на факторите влияещи на **свободната от рецидив преживяемост** при българските пациенти след ЧР по повод КРК се установи, че:

**Химиотерапията** няма статистическа значима връзка с преживяемостта ( $p=0,343$ ).

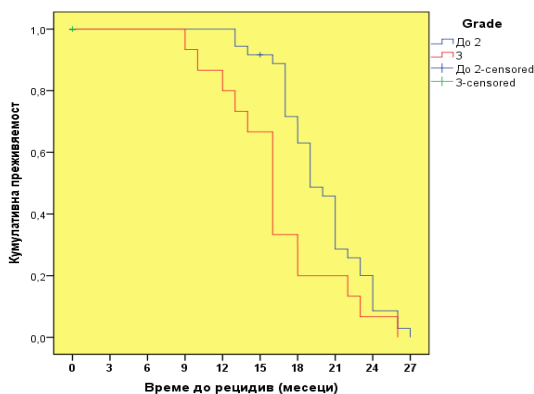
**Синхронни и метакронни метастази** не са статистически значими като фактор ( $p=0,057$ ).

**Grade на тумора.** Пациентите с grade на тумора 3 имат статистически значима по-ниска средна преживяемост от тези с grade 1-2.

Grade на тумора	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
1 и 2	19,90 <sup>a</sup>	0,60	18,73	21,08
3	16,33 <sup>b</sup>	1,21	13,97	18,70

\* - различните букви означават наличие на сигнификантна разлика ( $p=0,016$ )

**Таблица 11.** Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора grade на тумора.



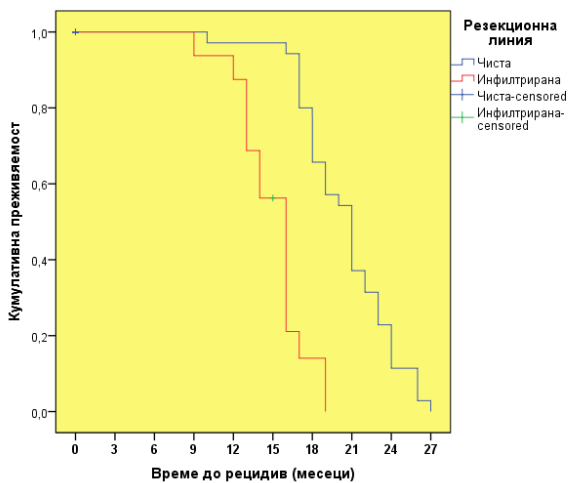
**Фиг. 73.** Преживяемост до възникване на рецидив според фактора grade на тумора

**Резекционна линия.** Инфилтрирана резекционна линия води до статистически значима с 5,5 месеца по-ниска преживяемост ( $p < 0,001$ ).

Резекционна линия	Средно време* на преживяемост (месеци)	Стандартна грешка	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Чиста	20,51 <sup>a</sup>	0,61	19,33	21,70
Инфилтрирана	14,99 <sup>b</sup>	0,67	13,68	16,30

\* - различните букви указват на наличие на сигнификантна разлика ( $p < 0,001$ )

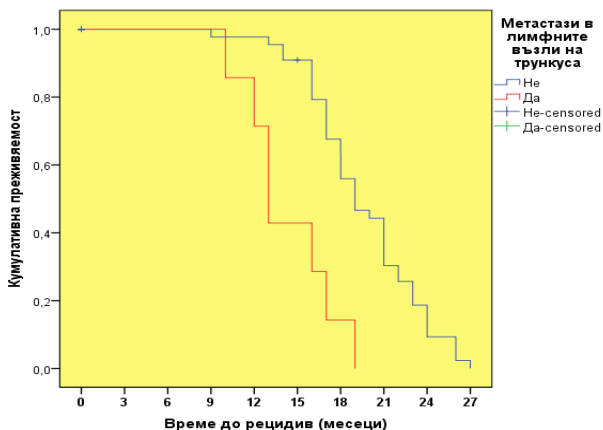
**Таблица 12.** Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора резекционна линия.



**Фиг. 74.** Преживяемост до възникване на рецидив според резекционна линия

**Стадий на тумора и метастази в лимфните възли при хепатодуоденалния лигамент.** Не се установява статистически значима разлика в преживяемостта при влиянието на тези фактори ( $p=0,402$ ).

**Метастази в лимфните възли на tr.coeliacus.** Наличието на метастази в лимфните възли на трункуса имат с около два месеца по-ниска средна преживяемост разлика ( $p<0,001$ ).

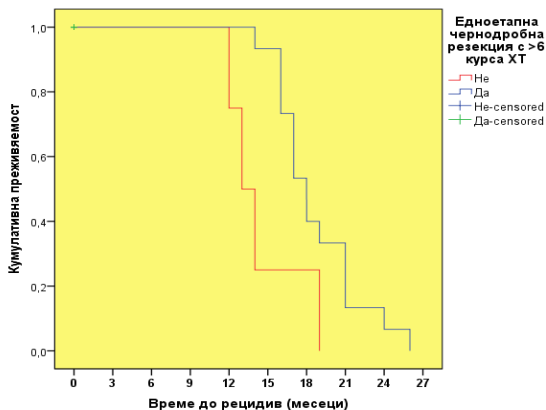


**Фиг. 75.** Преживяемост до възникване на рецидив според фактора метастази в лимфните възли на трункуса.

**ЧР на една чернодробна метастаза и ефект от прилагане на неoadювантна химиотерапия.** Не се установи разлика в преживяемостта при приложена и липсваща неoadювантна химиотерапия ( $p=0,704$ ).

**Факторът дву- и едноетапна ЧР при синхронни метастази от КРК.** Не се определи сигнификантна разлика в преживяемостта на пациентите.

**Едноетапна ЧР с > 6 курса химиотерапия при синхронни множествени метастази.** При тези пациенти се установява сигнификантно (с 4 месеца по-висока преживяемост) от останалите.



**Фиг.76.** Преживяемост според фактора едноетапна ЧР с > от 6 курса ХТ.

### **Факторът лапароскопска и отворена ЧР.**

*Не се установява статистически значима разлика в преживяемостта на тези 2 групи пациенти ( $p=0,145$ ).*

**Факторът следоперативни усложнения.** При проследяването не се установи статистически значима връзка между този фактор и преживяемостта ( $p=0,518$ ).

**Количествена оценка на влиянието на установените сигнификантни фактори върху свободната от рецидив преживяемост.** Чрез коксрегресионен анализ се определи, че :

- 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 ЧР с > 6 курса химиотерапия намалява риска от 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 ЧР с > 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.

#### **Фактори влияещи върху общата преживяемост**

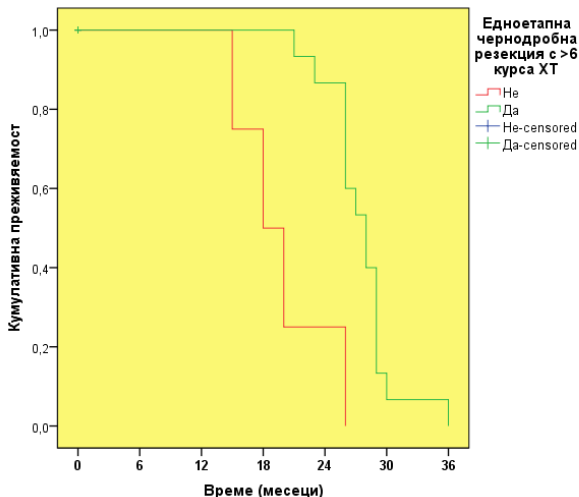
**Адювантна химиотерапия.** Не се установява статистически значима разлика в преживяемостта при този фактор ( $p=0,255$ ).

**Факторът на неoadювантна химиотерапия при резекция на една чернодробна метастаза от КРК.** Същото е определено и при това проследяване ( $p=0,520$ ).

**Факторът едноетапна и двуетапна ЧР.** При това влияние не се установява статистически значима разлика в преживяемостта ( $p=0,274$ ).

**Едноетапна ЧР с повече от 6 курса неoadювантна химиотерапия.**

При проследяване на този фактор се вижда статистически значима с 8 месеца по-висока преживяемост от останалите пациенти ( $p=0,001$ ).



**Фиг.77.** Преживяемост според фактора едноетапна ЧР с > 6 курса ХТ.

**Лапароскопска чернодробна резекция и следоперативни усложнения.** При проследяването на се определи статистическа значима разлика в преживяемостта при тези 2 фактора ( $p=0,567$ ,  $p=0,818$ ).

**Количествена оценка на влиянието на установените сигнификантни фактори.** Чрез коксрегресионен анализ се установи, че единствено фактора > 6 курса неoadювантна химиотерапия при едноетапна ЧР е протективен фактор намаляващ общата преживяемост при пациенти с чернодробни метастази от КРК с около 85%.

При статистическо изследване при пациенти с ЧР на метастази от КРК се установяват 3 фактора във френската болница за обща преживяемост: положителни регионални лимфни възли на първичния КРК, повече от 3 броя чернодробни метастази, положителна резекционна линия. При българските пациенти е установен 1 фактор за общата преживяемост – проведени  $\geq 6$  курса неoadювантна химиотерапия при множествени синхронни метастази от КРК.

При определяне на факторите влияещи върху свободната от рецидив преживяемост при френските пациенти са определени: неoadювантна 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  $\geq 6$  курса неoadювантна химиотерапия при едноетапни ЧР на множествени синхронни метастази от КРК. Като цяло прави впечатление закъснялата хирургична намеса при българските пациенти. Това се потвърждава от близките 1 г. и 2 г. обща и свободна от рецидив преживяемост при френските и българските пациенти и честия рецидив между 1 г. и 2 г. с намалена обща преживяемост при болните оперирани в българската болница. Прилагането на неoadювантна 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 интра и следоперативни усложнения. От друга страна тази химиотерапия при солитарна  $\geq 5$  см. метакронна метастаза няма ефект върху общата и свободна 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  $\geq 70$  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 5 г. 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 стадиян като TNM1-2 и TNM 3-4 (69% срещу 51%,  $p=0,05$ ).

Определени са също чрез мултивариететен анализ 4 негативни фактора 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 ЧР на големи ХЦК (>5см.) установен негативен фактор за общата преживяемост е размерът 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  $\leq 5$  см.

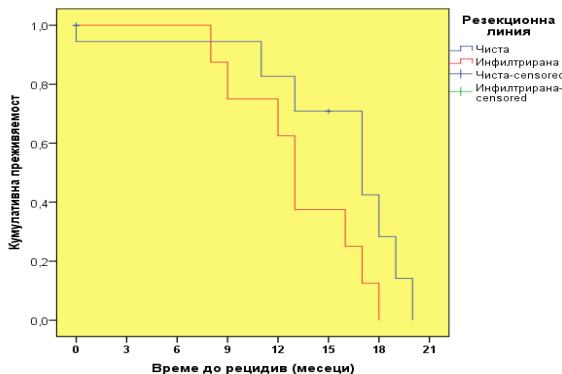
При българската група пациенти с резекция на авансирал ХЦК се установяват следните особености за свободната от рецидив преживяемост определена по метода на метода на Kaplan-Meier:

➤ От 26 резецирани пациенти с ХЦК при 16 (61,5%) е възникнал рецидив, а 10 са отпаднали от проследяването. Най-голяма честота на рецидивирание е интервала 15-ти – 18-ти мес. след ЧР – 6 случая (37,5%) от общия брой на рецидивите. Второ място заема времето между 12-ия и 15-ия мес., когато са се случили 3 (18,75%) от рецидивите. През първите 6 мес. от проследяването е рецидивирал 1 (6,2%) от пациентите с рецидив; 1 год. са рецидивирали 5 (31,2%) от пациентите с рецидив. По-голямата част от рецидивите (14 или 87,5%) са възникнали в рамките на първите 18 мес. 6-месечната преживяемост без рецидив е 96%, едногодишната – 72%, а 18-месечната – 13,5%, като максималната преживяемост без рецидив е била 19 месеца.

При проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху свободната от рецидив преживяемост. За целта отново бе приложен методът на Kaplan-Meier, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware.

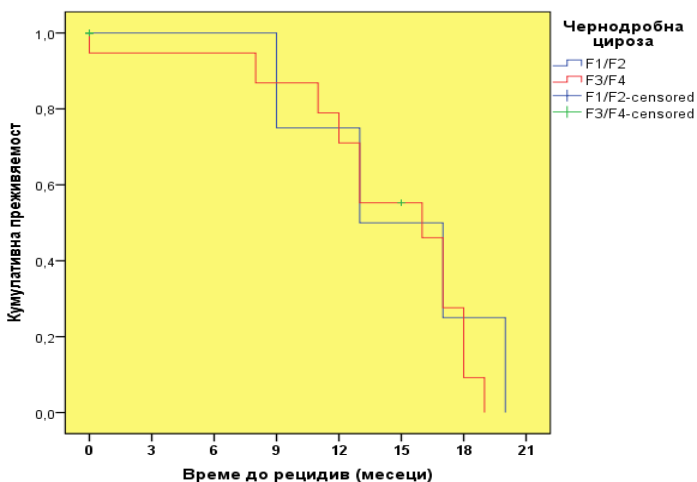
**Grade на тумора и микроинвазия.** При проследяването не се установи статистически значима връзка между тези фактори и свободната от рецидив преживяемост( $p=0,147$ ,  $p=0,929$ ).

## Инфилтрация на резекционната линия



**Фиг. 78.** Преживяемост според инфилтрация на резекционна линия ( $p=0,082$ ).

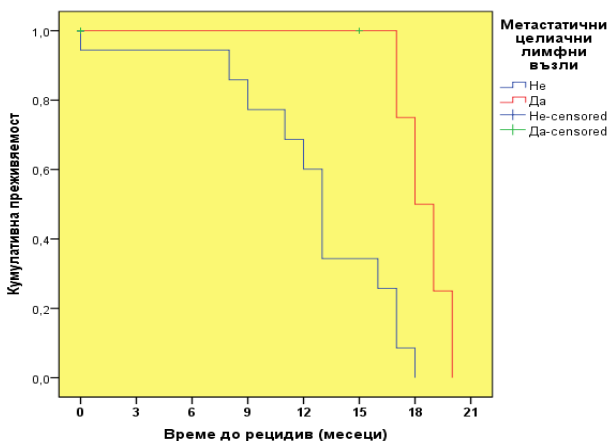
Пациентите с инфилтрирана резекционна линия имат с около 2 месеца по-ниска преживяемост от тези с чиста резекционна линия като разликата е с гранична статистическа значимост ( $p<0,1$ ).



**Фиг.79.** Свободна от рецидив преживяемост според фактора чернодробна цирроза

**Чернодробна цироза и метастатични ЛВ при *lig.hepatoduodenalae*.** Не се определи статистически значима разлика в преживяемостта при тези фактори ( $p=0,490$  и  $p=0,892$ ).

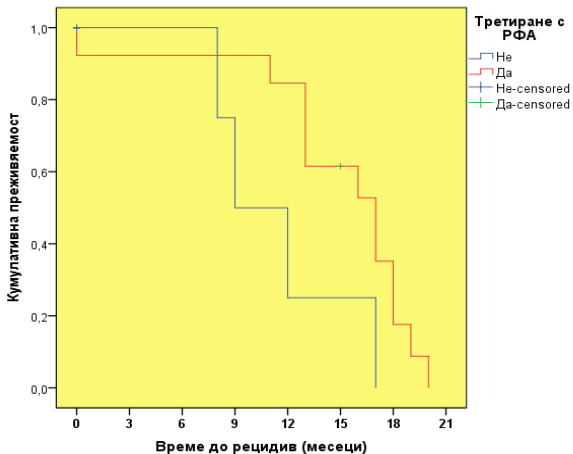
### Метастатични ЛВ около *tr.coeliacus*.



**Фиг. 80.** Преживяемост според метастатични лимфни възли около *tr.coeliacus*

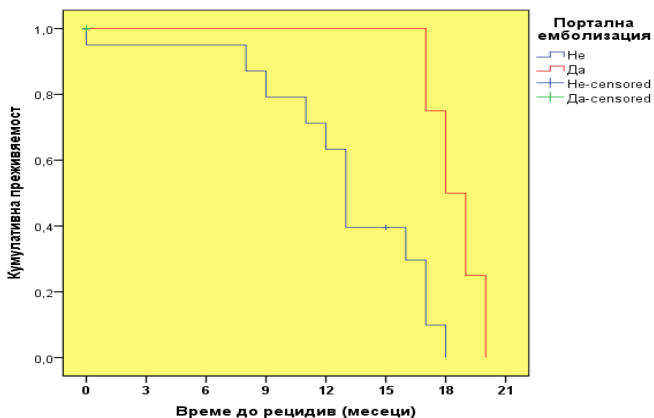
Метастатичните целиачни лимфни възли намаляват средната преживяемост с 6 месеца ( $p=0,005$ ).

**РФА.** Комбинирането на РФА с ЧР при авансирал ХЦК (15%) увеличава преживяемостта с 3 мес. като разликата е с гранична сигнификантност ( $p<0,1$ ).



**Фиг. 81.** Преживяемост при предоперативно третиране с РФА на пациенти с ЧР при ХЦК ( $p=0,098$ )

**Портална емболизация.** При прилагане на ПЕ се установява по-голяма статистически значима преживяемост, вероятно поради по-радикални ЧР ( $p=0,011$ ).



**Фиг.82.** Преживяемост според фактора портална емболизация

При анализ на **интраоперативната хеморагия** (като количествена променлива) и оценка на връзката и с рецидив на заболяването не може да се установи статистически достоверна прагова стойност ( $p=0,292$ ).

**Следоперативни усложнения.** Възникването им не оказва статистически сигнификантна разлика в средната преживяемост ( $p=0,477$ ).

**За количествена оценка на влиянието на установените сигнификантни фактори е** приложен коксрегресионен анализ.

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				

**Таблица 13.** Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните предиктори за възникване на рецидив в групата пациенти с ЧР при ХЦК извън МК.

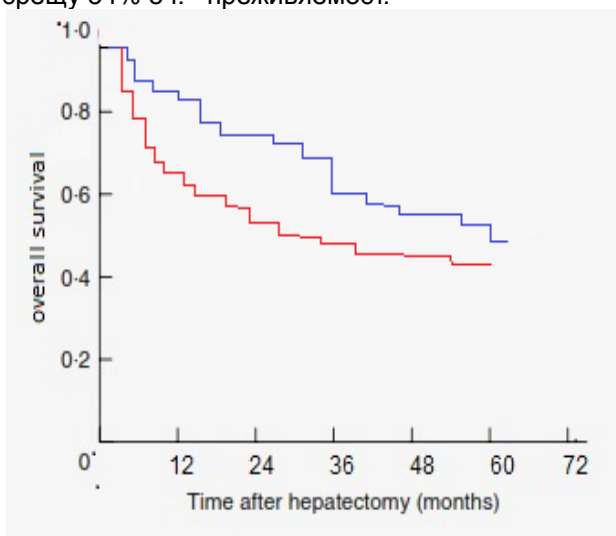
Резултатите от таблицата показват, че в индивидуален план наличието на метастатични целиачни лимфни възли и ПЕ са протективни фактори намаляващи риска за рецидив, съответно с около 84% и 82%. В групов план в коксрегресионния модел остава само факторът метастатични целиачни лимфни възли.

### **Холангиоцелуларен карцином.**

✓ Болница Paul Brousse, Paris, France

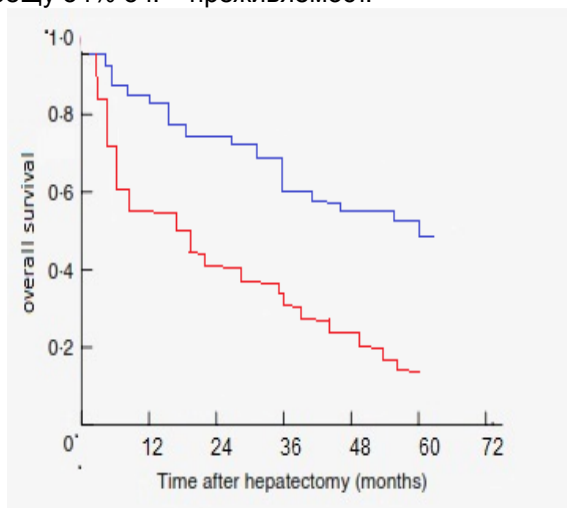
При мултивариететен анализ бяха установени 2 фактора на обща преживяемост: R1 билиарна резекция (4 - отношение на рискове 1,8, 95% доверителен интервал 0,5 – 3,80,  $p=0,02$ ) и наличие на метастатични ЛВ при tr.coeliacus (4 - (отношение на рискове 3,2, 95% доверителен интервал 1,4 – 11,70,  $p=0,01$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

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



**Фиг. 83.** Обща преживяемост при пациенти с ЧР 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.

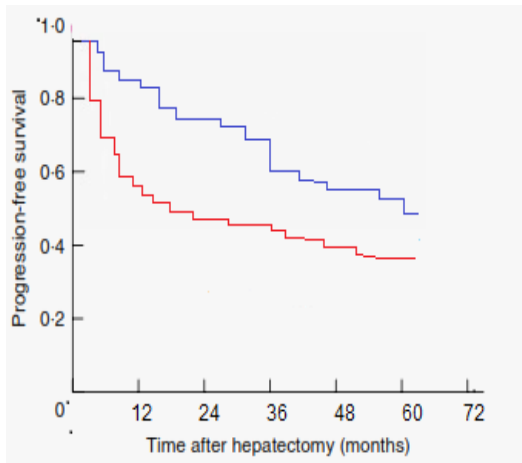


**Фиг. 84.** Обща преживяемост при ЧР по повод ХоЦК според фактора метастатични ЛВ около *tr.coeliacus* (в червено)

Метастатичните лимфни възли са определени като най-силен рисков фактор за намаляване на общата преживяемост при резецираните пациенти.

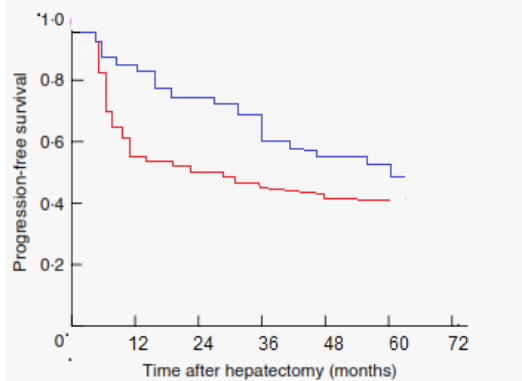
При мултивариететен анализ бяха установени 3 фактора на свободна от заболяване преживяемост: R1 паренхимна резекция (3 - отношение на рискове 1,6, 95% доверителен интервал 0,1 – 5,2 ,  $p=0,003$ ), нормализиране на общия билирубин следоперативно > 1 мес. (отношение на рискове 2,1, 95% доверителен интервал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



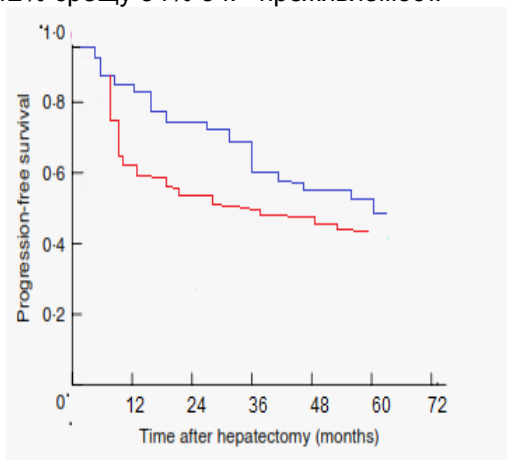
**Фиг. 85.** Свободна от заболяване преживяемост при пациенти с чернодробна резекция по повод ХоЦК според фактора R1 резекция (в червено)

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. 86.** Свободна от заболяване преживяемост при ЧР 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. 87.** Свободна от заболяване преживяемост при пациенти с ЧР при ХоЦК според фактора предоперативна химио и лъчетерапия (в червено)

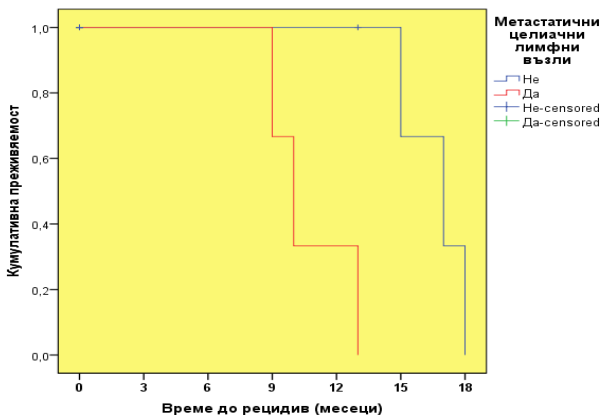
При съпоставяне не се установява съществена разлика между различните негативни фактори върху свободната от заболяване преживяемост.

✓ Болница „Царица Йоанна - ИСУЛ“

**Фактори, влияещи върху свободната от рецидив преживяемост.** При анализ на вероятните фактори, оказващи влияние върху изследвания вид преживяемост, се установи, че :

**Метастатични лимфни възли в хепатодуоденалния лигамент** нямат статистически значима разлика в преживяемостта на оперираните пациенти ( $p=0,346$ ).

**Метастатичните целиачни лимфни възли** за разлика от предния фактор имат статистически значима по-ниска преживяемост (5мес.) от пациентите без такива възли ( $p=0,010$ ).



**Фиг. 88.** Преживяемост до възникване на рецидив според фактора метастатични целиачни лимфни възли

**Grade на тумора, микроинвазия** не показват статистически значима разлика в преживяемостта ( $p=0,266, p=0,781$ ).

**Количествена оценка на влиянието на установените сигнификантни фактори.** Според приложен коксрегресионен анализ се вижда, че наличието на метастатични целиачни лимфни възли увеличава риска за възникване на рецидив около 220 пъти.

Показател	Сравнение	Индивидуално			P
		OR	95% CI		
			Долна граница	Горна граница	
Метастатични целиачни лимфни възли	Да/не	221,170	0,004	12075716,476	0,332

**Таблица 14.** Отношение на рисковете и 95% ДИ на предиктори за възникване на рецидив при пациентите с ЧР по повод ХоЦК.

Рецидивът след ЧР на ХоЦК достига 68% през 2-та година при френските пациенти, който е близък с честотата на рецидив след ЧР 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 подхода 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 комплексното 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 правилността на избора. Осъществяването на ЧР и следоперативното наблюдение на пациента от специализиран екип – хирург, анестезиолог, реаниматор и хепатолог са гаранция, че възникналите следоперативни усложнения могат да бъдат преодоленни. Съвременното оперативное 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.

## VI. ИЗВОДИ

1. Въпреки сходната епидемиологичната характеристика на пациенти от Франция и България, при българския контингент се установява по-често метаболитен синдром и придружаващи заболявания водещи до повишаване на оперативния риск.

2. По-честото увредено общо състояние, късна диагноза и трудно кондициониране на българските пациенти са основни причини за подбор на ЧР с по-малък обем и по-нисък риск от кръвозагуба.

3. Предоперативната оценка на степента на негативния ефект от механичния иктер, метаболитен синдром, стеатоза, цироза, неoadювантна химиотерапия и придружаващи заболявания е ключова за определяне на оперативния риск. Остатъчният чернодробен обем, брой, големината и локализацията на метастазите от КРК, диаметъра на ХЦК и данните за съдова инфилтрация са други фактори, влияещи върху резултата от оперативно лечение. Тази комплексна информация определя избора на хирургична тактика, вкл. и възможността за използване на лапароскопски подход.

4. Порталната емболизация, лигатурата на портален клон, перкутанният билиарен дренаж са сигурни миниинвазивни методи за намаляване на оперативния риск и увеличаване на резектабилността при пациентите.

5. При множествени синхронни метастази с планирана малка ЧР е необходима кратка неoadювантна химиотерапия (до 6 курса), като продължителната ( $\geq 6$  курса) повишава риска от следоперативни усложнения и смъртност. Симултанната малка ЧР дава сходна обща и свободна от заболяване преживяемост с двуетапната ЧР.

6. При единична, резектабилна, метакронна метастаза  $\geq 5$  см. е възможно извършването на ЧР без неoadювантна химиотерапия при нисък риск от следоперативни усложнения и смъртност и сходна преживяемост.

7. Първична чернодробна трансплантация е предпочитан оперативен метод пред „salvage” трансплантацията при пациенти с ХЦК в МК.

8. ЧР на ХЦК извън МК е с висок риск от следоперативни усложнения, 90-дневна смъртност и рецидив

на заболяването.

9. Лапароскопският подход при правилна индикация е сигурен подход и при трите вида заболявания с продължителна крива за натрупване на опит.

10. Прилагането на централна хепатектомия е добра алтернатива при високо рискови пациенти с ХоЦК с приемлива честота на усложнения, смъртност и преживяемост.

## **VII. 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 черно дробен 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 ѝ 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 цирроза.

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.

## VII. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. Д. Сотиров, Д. Дамянов, Ц. Спиридонова, Й. Генов, П. Гецов. Лапароскопски чернодробни резекции. Сборник доклади XIV национален конгрес по хирургия с международно участие, гр. София, 23-26 окт. 2014, стр. 145-159
2. Д. Сотиров, Д. Дамянов, Ц. Спиридонова, Й. Генов, П. Гецов. Оценка на протективния риск от исхемичното прекодициониране (ИП), предхождащо продължителен клампаж (ПК) при чернодробни резекции. Сборник доклади, XIV национален конгрес по хирургия с международно участие, гр. София, 23-26 окт. 2014, стр. 160-166.
3. Д. Дамянов, Д. Сотиров, Ц. Спиридонова, С. Иванов, Р. Митова, Й. Генов, Б. Големанов. Техники за резекции на чернодробния паренхим-предимства и недостатъци. Сборник доклади Национален конференция по хирургия. Критерии за решения в онкологичната хирургия, гр. Сандански 20-22 юни, 2013 г., стр. 104-133.
4. К. Павлов, Й. Генов, Н. Григоров, Р. Митова, Д. Сотиров. Първични чернодробни тумори и 18-годишен опит с перкутанните аблативни техники. Сборник доклади XVIII конгрес по ултразвук в медицината, гр. Сандански, 1-4 окт. 2015 г.
5. D. A. Wicherts, R. J. de Haas, P. Andreani, D. Sotirov, C. Sal-loum, D. Castaing, R. Adam, and D. Azoulay.. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases.. British Journal of Surgery Volume, February 2010, V. 97, Issue 2, pages 240–250.