

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Danijel A. Galun

IZVODLJIVOST VELIKIH RESEKCIJA JETRE KOD
BOLESNIKA SA HEPATOCELULARNIM KARCINOMOM I
CIROZOM JETRE PRIMENOM
RADIOFREKVENTNE ENERGIJE

- doktorska disertacija -

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Danijel A. Galun

FEASIBILITY OF MAJOR LIVER RESECTIONS IN
PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND
LIVER CIRRHOSIS USING
RADIOFREQUENT ENERGY

- Doctorial Dissertation -

Belgrade, 2018

Mentor:

Prof. dr Miroslav Milićević
Univerzitet u Beogradu
Medicinski fakultet

Članovi komisije:

Prof. dr Rada Ješić Vukičević
Univerzitet u Beogradu
Medicinski fakultet

Prof. dr Marinko Žuvela
Univerzitet u Beogradu
Medicinski fakultet

dr Sanja Stanković, naučni saradnik
Centar za Medicinsku Biohemiju
Klinički centar Srbije

Zahvaljujem se ...

Prof. Dr Miroslavu Milićeviću, svom mentoru i učitelju na svoj pomoći i podršci, na ukazanom poverenju, razumevanju, savetima i iskustvu.

Zahvaljujem se na velikoj podršci i nesebičnoj pomoći kolega sa VII odeljenja Prof. dr Marinku Žuveli, Mr. sci med dr Predragu Bulajiću, Mr. sci med dr Draganu Basariću, dr Aleksandru Bogdanoviću i dr Nemanji Bidžiću i svim sestrama VII odeljenja.

Zahvaljujem se na velikoj pomoći kolega sa Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, odeljenja eksperimentalne onkologije.

Doc. dr Ivanu Soldatoviću na statističkoj analizi podataka.

Neizmernu zahvalnost dugujem svojoj porodici.

Doktorsku disertaciju posvećujem svom ocu Andriji.

Podaci o doktorskoj disertaciji:

Naslov doktorske disertacije:

Izvodljivost velikih resekcija jetre kod bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom i cirozom jetre primenom radiofrekventne energije

Rezime:

Uvod: Cilj lečenja bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom (HCC) je da se potencijalno kurativno lečenje primeni na što je moguće većem broju bolesnika. Budući da je transplantacija jetre ograničena definisanim kriterijumima i brojem donora, resekcija jetre predstavlja glavnu terapijsku opciju potencijalno kurativnog lečenja ali je ograničena funkcionalnim kapacitetom preostalog parenhima jetre.

Radiofrekventna resekcija jetre uvažava sve principa savremene hirurgije jetre. Kako je hepatična cirkulacija kod ove tehnike prezervirana tokom transekcije parenhima, funkcija preostalog često cirotičnog parenhima jetre nije narušena ishemijsko-reperfuzionom lezijom. Time se resekcija jetre kao potencijalno kurativni modalitet lečenja može primeniti i kod bolesnika koji imaju ograničenu funkciju jetre.

Cilj rada: Utvrditi izvodljivost velikih resekcija jetre kod bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom na terenu cirotično imenjene jetre određivanjem postoperativnog morbiditeta i mortaliteta; odrediti preoperativne, intraoperativne i patohistološke prognostičke parametre povezane sa najvećim preživljavanjem i ispitati postoperativni oporavak funkcije cirotične jetre primenom statičkih i dinamičkih testova i merenjem nivoa TNF α i IL6 u prvih 48h posle resekcije jetre

Metod: Kohortna studija delom retrospektivna delom prospektivna realizovana na Klinici za digestivnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u periodu od novembra 2001. godine do novembra 2012. godine. U navedenom periodu kod 41 bolesnika (20 sa cirozom, 21 bez ciroze jetre) sa histološki potvrđenim hepatocelularnim karcinomom urađena je radiofrekventna resekcije jetre i to velika resekcija (resekcija 3 i više segmenata). Isključeni su bolesnici sa mešovitim hepatocelularnim/holangiocelularnim karcinomom, bolesnici kod kojih je infiltrisana donja šuplja vena, glavno stablo portne vene i bolesnici sa ekstrahepatičnim širenjem bolesti. U studiji su korišćeni demografski podaci, anamnestički podaci, perioperativni parametri, patohistološke karakteristike tumora, laboratorijske analize, vrednosti lidokainskog testa, vrednosti nivoa TNF α i IL6 u serumu i tkivu jetre, praćen je postoperativni morbiditet i mortalitet. Za statističku obradu korišćen je statistički programski paket SPSS for Windows (18.0). Izbor testova za analizu numeričkih obeležja posmatranja vršen je zavisno od prirode njihove raspodele koja je ispitivana korišćenjem Koglomorov–Smirnov-og testa. U slučaju normalne raspodele podataka za testiranje razlike između dve grupe ispitanika korišćen je t-test dok je kod neparametarskih podataka korišćen Mann Whitney U test. Kaplan Majer-ovim krivama preživljavanja praćen je ishod kod ispitanika sa HCCom. Cox-ovom regresionom analizom ispitivani su prediktori preživljavanja. Granična vrednost za prihvatanje radne hipoteze postavljena je na $p < 0.05$.

Rezultati: Kod 41 bolesnika (20 sa cirozom, 21 bez ciroze) urađena je velika resekcija jetre primenom radiofrekventne energije. U odnosu na pol, starost, segmentnu lokalizaciju tumora, veličinu i broj tumora, status resekcione margine, težinu preparata, dodatnu operaciju, ASA skor, trajanje operacije i resekcije jetre, dužinu postoperativnog lečenja nije nađena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa bolesnika. Ukupno prosečno preživljavanje iznosi 60,00 meseci, u grupi bolesnika sa cirozom je 57,40 a u grupi bolesnika bez ciroze jetre je 62,00 bez statistički značajne razlike. U odnosu na učestalost postoperativnih komplikacija nema statistički značajne razlike između dve posmatrane grupe ispitanika. Perioperativna transfuzija data je kod 4 bolesnika bez statistički značajne razlike između grupa.

Od ispitivanih prognostičkih parametara jedino je dužina trajanja operacije (više od 300 min) imala nepovoljan uticaj na ishod (veća učestalost komplikacija u grupi više od 300 minuta) dok su parametri uzrast preko 70 godina, resekcija IV segmenta, Child B status ciroze, R1 resekcija, perioperativna transfuzija bez uticaja na učestalost komplikacija ili ukupno preživljavanje.

Statistički testovi funkcije jetre pokazuju da se 7. postoperativnog dana vrednosti bilirubina, transaminaza, PT vraćaju na preoperativni nivo i da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa. Lidokainski test u testiranim slučajevima pokazuje dobru povezanost sa ishodom lečenja a klirens lidokaina ne pokazuje statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa.

Nivo IL6 i TNF α određivan je u serumu i na proteinskom i genskom nivou. U svima ispitivanim kategorijama nije nađena statistički značajna razlika između bolesnika sa cirozom i bez ciroze jetre. Nivo IL-6 u postoperativnom periodu u svim merenjima pokazuje značajno više vrednosti u odnosu na preoperativne što ukazuje na odgovarajuću reprezentativnost ovog citokina kao markera akutne faze regeneracije jetre. Ovaj rezultat nije nađen za TNF α .

Zaključak: Radiofrekventna resekcija jetre je bezbedna hirurška procedura koja se može izvesti i kod bolesnika sa cirozom jetre u uslovima kada je potrebno obaviti veliku resekciju jetre. Ova hirurška tehnika obezbeđuje brz oporavak funkcije jetre uz očuvan regenerativni potencijal u akutnoj fazi regeneracije čak i u uslovima ciroze. Interleukin-6 je važan medijator regeneracije jetre u ovoj fazi.

Ključne reči: Resekcija jetre, ciroza, radiofrekventna energija, hepatocelularni karcinom, primarni tumor jetre

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Hirurgija

Title of Doctorial Dissertation:

Feasibility of major liver resections in patients with hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis using radiofrequent energy

Abstract:

Background: Potentially curative treatment options should be addressed to as many as possible patients with hepatocellular carcinoma (HCC). Since liver transplantation is limited by defined criteria and by scanty donor pool liver resection is the main potentially curative treatment option. The extent of liver resection is limited by functional capacity of liver remnant.

Radiofrequent (RF) liver resection respects all the principles of modern liver surgery. Since liver blood flow is maintained during transection of liver parenchyme when RF resection is used, functional capacity of liver remnant even being cirrhotic is not impaired by ischemic-reperfusion injury. Having this advantage RF resection as potentially curative treatment can be offered to patients with compromised liver function.

Objective: To assess feasibility of major liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver by analyzing postoperative morbidity and mortality; to determine preoperative, intraoperative and histology parameters associated to best clinical outcome; to assess postoperative recovery of liver function in cirrhotic livers using static and dynamic liver function tests and measuring TNF α and IL6 level during the first 48h after liver resection

Method: The cohort study (partly retrospective, partly prospective) was done at University clinic for digestive surgery from November 2001 until November 2012. In that period 41 patients (20 pts with liver cirrhosis and 21 pt without cirrhosis) with histology proven HCC had major liver resection using RF-assisted technique. The excluding criteria were patients with mixed hepatocellular and cholangiocellular carcinoma, patients with infiltration of major blood vessels and patients with extrahepatic spread. The following parameters were used – demographic data, anamnestic data, perioperative parameters, histopathology data, laboratory analysis, lidocain test, TNF α and IL6 level in serum and in liver tissue, postoperative morbidity and mortality. The statistical software package SPSS for Windows (18.0) was used for statistical analysis. Selection of tests for analysis of numerical observations was carried out depending on the nature of their distribution, which is examined using Koglomorov-Smirnov test. In case of normal distribution of data difference between the two groups was assessed by t-test; for nonparametric data Mann Whitney U test was used. Kaplan-Meier survival curves were used to assess the outcome of patients with HCC. Cox's regression analysis examined predictors of survival. Threshold for accepting working hypothesis was set at $p < 0.05$.

Results: Radiofrequent, major liver resection was performed in 41 patients (in 20 pts with liver cirrhosis and in 21 pt without cirrhosis). Statistically significant difference between the two patient groups was not found in regard to their gender, age, segmental tumor localisation, size

and number of tumor nodes, resection margin, weight of specimen, additional surgical procedures, ASA score, duration of operation and liver resection and length of postoperative hospital stay. Overall survival for all patients was 60,00 months, for patients with liver cirrhosis 57,40 and for patients without cirrhosis 62,00 months. Statistically significant difference was not found. In regard to postoperative complications no statistical difference was found between the two groups of patients. Perioperative transfusion was given to 4 patients again without statistical difference between the two groups.

Among prognostic parameters duration of operation (longer than 300 min group) was the only parameter associated to impaired outcome while other parameters like age more than 70 years, resection of segment IV, Child B status of liver function, R1 resection, perioperative transfusion have demonstrated no influence on overall survival and postoperative complications rate.

Static liver function tests have shown return to preoperative values for bilirubin, liver transaminase, and prothrombin time on day 7. No difference was found between the two groups. The lidocain test have shown good correlation with the clinical course; results of lidocain clearance have found no difference between the two groups of patients.

Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha was measured in serum and was assessed on protein and genetic level. In all assessed categories no difference was found between the patients with liver cirrhosis and without cirrhosis. Postoperative level of IL-6 was significantly higher in all tested categories compared to preoperative level suggesting that IL-6 has important role in acute phase of liver regeneration. This result was not found for TNF α .

Conclusion: Radiofrequent liver resection is a safe procedure feasible in patients with liver cirrhosis even in cases when major liver resection is required. This procedure provides quick recovery of liver function maintaining regenerative capacity of cirrhotic liver during acute phase of liver regeneration. Interleukin-6 is an important mediator of acute-phase liver regeneration.

Key words: Liver resection, cirrhosis, radiofrequent energy, hepatocellular cancer, primary liver tumor

Research area: Medicine

Specific research area: Surgery

SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
	1.1. Embrionalni razvoj jetre.....	1
	1.2. Anatomija jetre.....	2
	1.3. Ciroza jetre.....	12
	1.4. Radiofrekventna energija i resekcija jetre.....	17
	1.5. Multimodalno lečenje bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom.....	23
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	35
3.	METOD.....	36
	3.1. Tip studije.....	36
	3.2. Ispitanici.....	36
	3.3. Hirurška tehnika.....	36
	3.4. Instrumenti merenja.....	37
	3.5. Statistička analiza.....	40
4.	REZULTATI.....	41
	4.1. Opšti podaci.....	41
	4.2. Rezultati preživljavanja bolesnika.....	50
	4.3. Komplikacije.....	53
	4.4. Perioperativna nadoknada krvi i albumina.....	54
	4.5. Rezultati prognostičkih parametara.....	58
	4.6. Statički i dinamički testovi funkcije jetre.....	66
	4.7. Rezultati lidokainskog testa.....	70
	4.8. Rezultati klirensa lidokaina.....	75
	4.9. Rezultati parametara regeneracije jetre.....	76

5.	DISKUSIJA.....	88
6.	ZAKLJUČCI.....	94
7.	LITERATURA.....	97

1. UVOD

1.1. EMBRIONALNI RAZVOJ JETRE

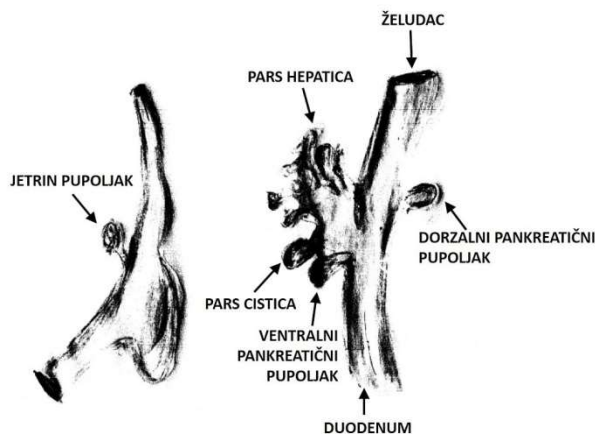
U ljudskom embrionu prvi nagoveštaj nastanka žučnih vodova i jetre je jetrin divertikulum ili jetrin pupoljak. Nastaje kao zadebljanje endoblastnog epitela prednjeg creva (budućeg duodenuma). To se dešava u toku treće nedelje razvoja embriona.

Endodermalne ćelije proliferišu i prodiru u septum transferzum. Ovaj jetrin začetak se brzo razvija i deli na kranijalni deo (*pars hepatica*) i znatno manji, kaudalni kraj (*pars cistica*) (Slika 1). Čelijske nizove *pars hepatica* razdvaja mreža sinusnih kanala nastalih od vitelinskih i umbilikalnih vena. Vezivno tkivo jetre nastaje od mezenhimalnih ćelija septuma transferzuma. U desetoj nedelji razvoja u jetrinom parenhimu se pored sinusoida nalaze i grupe ćelija hematopoeznog sistema koje vode poreklo iz zida žumančane kese. Njihov broj i funkcija se smanjuju i pred rođenje ih postoji samo mali broj. Težina jetre neposredno po rođenju iznosi 5% od telesne težine novorođenčeta.^{1,2}

Kaudalni pupoljak ili *pars cistica* raste i izdužuje se. Predstavlja začetak žučne kese, duktusa cistikusa i duktusa holedohusa (zajednički žučni kanal). Tokom osme nedelje gestacije ekstrahepatično bilijarno stablo (stablo žučnih vodova) raste i probija se kroz kaudalni deo hepatičnog divertikuluma; dobija šupljinu, od endoderma se razvija epitel a od okolnog mezoderma mišićni i vezivni elementi. Zajednički kanal se otvara u duodenum.

O razvoju intrahepatičkih žučnih vodova postoji više teorija. Po jednoj oni nastaju od hepatocita i spajaju se spoljnim žučnim vodovima u hilusu. Po drugoj nastaju od endotela ekstrahepatičnih žučnih vodova. Rođenjem ne prestaje razvoj i sazrevanje žučnih vodova. Potrebno je još šest nedelja po rođenju da se razvoj završi.²

Slika 1. Razvoj jetre (prema Popović S. Embriologija čoveka. 3th ed. Beograd: Svetozar Marković; 1983.)



1.2. ANATOMIJA JETRE

1.2.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE

Jetra je najveća žlezda u ljudskom telu. Nalazi se u nadmezokoličnom spratu u desnom gornjem kvadrantu trbuha. Čini 2% telesne težine odraslog (1500gr), promera 20-23cm x 12-14cm x 10-12,5cm. Gornja granica jetre je u nivou desnog IV međurebarnog prostora u medioklavikularnoj liniji, a donja nešto ispod ivice rebarnog luka. Normalno dobija jednu četvrtinu srčanog minutnog volumena preko hepatične arterije i portalne vene pri čemu se iz krvi ekstrahuje 40 do 50% kiseonika.^{3,4} To je razumljivo obzirom na mnoštvo funkcija koje ima u organizmu:³⁻⁶

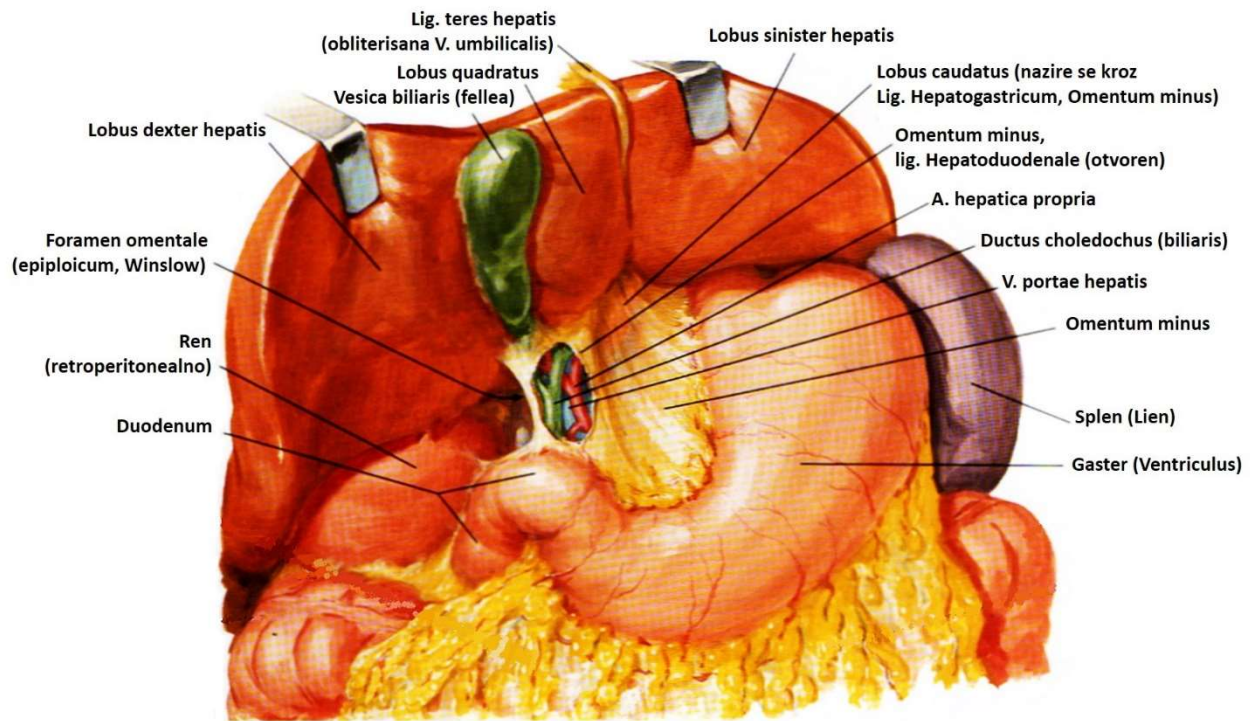
- a) klirens, metabolizam i ekskrecija endo i ksenobiotika
- b) sinteza biološki važnih materija (faktori koagulacije, albumini,...)
- c) metabolizam proteina, ugljenih hidrata, lipida (intermedijarno mesto)
- d) sinteza žuči
- e) metabolizam hema kod odraslih
- f) stvaranje endokrinih substanci, aktiviranje i deaktiviranje hormona
- g) imuna uloga i uloga u inflamatornom odgovoru

Obavija je visceralni peritoneum (Glisson-ova kapsula), koji u vidu fibroznih septi ulazi u parenhim jetre oko žučnih i krvnih sudova. Zadnje-gornji subdijafragmalni deo uz hepatične vene i donju šuplju venu (area nuda) nije pokriven peritoneumom.

Peritoneum formira odgovarajuće strukture između jetre i okolnih organa: a. omentum minus (lig. hepatogastricum i lig. hepatoduodenale), b. lig. falciforme hepatis (lig. teres hepatis), c. lig. coronarium hepatis (lig. triangulare hepatis dexter et sinister).

Gornja površina jetre je preko subfreničnog prostora i dijafragme u odnosu sa plućnom i srčanom maramicom i srcem, dok je donja površina jetre u kontaktu sa duodenumom, kolonom, desnim nadbubregom i bubregom, jednjakom i želucem (Slika 2).

Slika 2. Odnos jetre i okolnih struktura



1.2.2. SAVREMENA ANATOMIJA JETRE

Poznavanje anatomije jetre je glavni uslov za njeno dalje proučavanje, dijagnostiku i svakako operativno lečenje. Ona se može posmatrati kao: a. klasična morfološka (topografska) anatomija koja se zasniva na ligamentarnim strukturama jetre, b. funkcionalna anatomija na osnovu distribucije portnih trijada i hepatičnih vena, c. realna anatomija definisana ultrasonografski i kompjuterskom tomografijom te savremenim post-procesingom. Treba imati u vidu pojedine specifičnosti kao što je dvostruki funkcionalni i nutritivni krvotok jetre (portna vena i hepatične arterije), organizacija jetrinog parenhima, strukture hepatocita i bilijarni drenažni sistem. Jetra ima dva anatomiska aspekta, topografski i funkcionalni, koji odgovara savremenom hirurškom pristupu.^{3,4}

1.2.2.1 TOPOGRAFSKA (MORFOLOŠKA) ANATOMIJA

Morfološka anatomija jetre određena je peritonealnim refleksijama koje jetru pripajaju za trbušni zid, dijafragmu i abdominalne organe. Postoje tri grupe ligamenata, lig. falciforme hepatis, lig. coronarium dexter i sinister i omentum minus. Lig. falciforme hepatis pripaja jetru za trbušni zid od dijafragme do pupka, sa lig. teres hepatis u svom dorzalno-ventralnom delu (obliterisana v. umbilicalis). Lig. coronarium dexter i sinister u kontinuitetu sa falciformnim ligamentom povezuje dijafragmu sa jetrom. Lateralni delovi prednjeg i zadnjeg lista spajaju se i čine lig.

triangulare dexter et sinister. Ovičava regiju area nuda u blizini VCI neposredno ispod dijafragme. Omentum minus pruža se između jetre, duodenuma i male krivine želuca. Sastoji se iz lig. hepatogastricum i lig. hepatoduodenale. Lig. hepatoduodenale sadrži portnu venu, hepatičnu arteriju, holedohus i predstavlja prednju ivicu foramem epiploicum Winslowi.

Jetra se sastoji iz dva glavna i dva akcesorna lobusa. Lig. falciforme i lig. teres hepatis dele jetru na manji lobus sinister (levo od ligamenta) i veći lobus dexter (desno od ligamenta). Na visceralnoj strani jetre uočava se transverzalna hilarna fisura (porta hepatis) koja čini zadnju liniju desnog lobusa jetre. Ispred transverzalne hilarne fisure se nalazi lobus quadratus (kvadratni režanj), ograničen levo umbilikalnom fisurom i desno ložom žučne kese. Iza transverzalne hilarne fisure je lobus caudatus Spigeli (repati režanj).

1.2.2.2 FUNKCIONALNA (HIRURŠKA) ANATOMIJA

Distribucija većih grana vaskularno-bilijarnih vodova jetre ne odgovara jasno morfološkoj anatomiji. U odnosu na hirurški pristup postoje tri sistema klasifikacije anatomije jetre: a. segmentni ili lobarni (američki), b. sektorski (francuski), c. glisonijanski.

Svaki se bazira na raspodeli portnih pedikla i lokalizaciji hepatičnih vena. Hepatične vene dele jetru nezavisno od portnih trijada (pedikla). Svaka fisura naziva se scizurom, a između lobusa ne postoji vidljiva granica lobarne anatomije. Scizure koje odgovaraju hepatičnim venama zovu se portne scizure, a one koje sadrže portni pedikl hepatične. Desnom portnom scizurom pruža desna hepatična vena, a levom portnom scizurom leva hepatična vena. Treba naglasiti da je leva portna scizura lokalizovana unutar levog lobusa jetre tj. da ona nije isto što i umbilikalna fisura gde se nalazi portni pedikl. Uprkos tome, i umbilikalna fisura je od značaja jer se u njenoj funkciji medijalni sektor deli na dva segmenta (III, IV).

a. SEGMENTNI – LOBARNI (AMERIČKI) SISTEM

Najčešće primenjivan sistem u SAD (Healey, Schroy), zasniva se na distribuciji grana venskoarterijskih-bilijarnih vodova u funkciji glavne portne scizure tzv. Cantlie-ove linije. Ova linija ide spređa od sredine lože žučne kese ulevo i pozadi ka levoj ivici donje šuplje vene. Pravi ugao od 75% u horizontalnoj ravni otvoren ulevo i odgovara pravcu pružanja srednje hepatične vene. Deli jetru na dva dela (desnu i levu jetru) sa nezavisnom arterijskom i venskom (portnom) vaskularizacijom i bilijarnom drenažom. Jetra se deli na 4 segmenta (areae). Desnu jetru čini: seg. anterus - subseg.V (napred) i subseg.VIII (pozadi), i seg. posterius - subseg.VI (napred) i subseg.VII (pozadi). Levu jetru čini: seg. mediale - subseg.IV (prednji deo kvadratusa), i seg. laterale-subseg.II (zadnji deo levog lobusa) i subseg.III (prednji deo levog lobusa). Veći deo lobusa caudatusa (subseg.I) pripada medijalnom segmentu leve jetre, iako se širi i u desnu jetru.

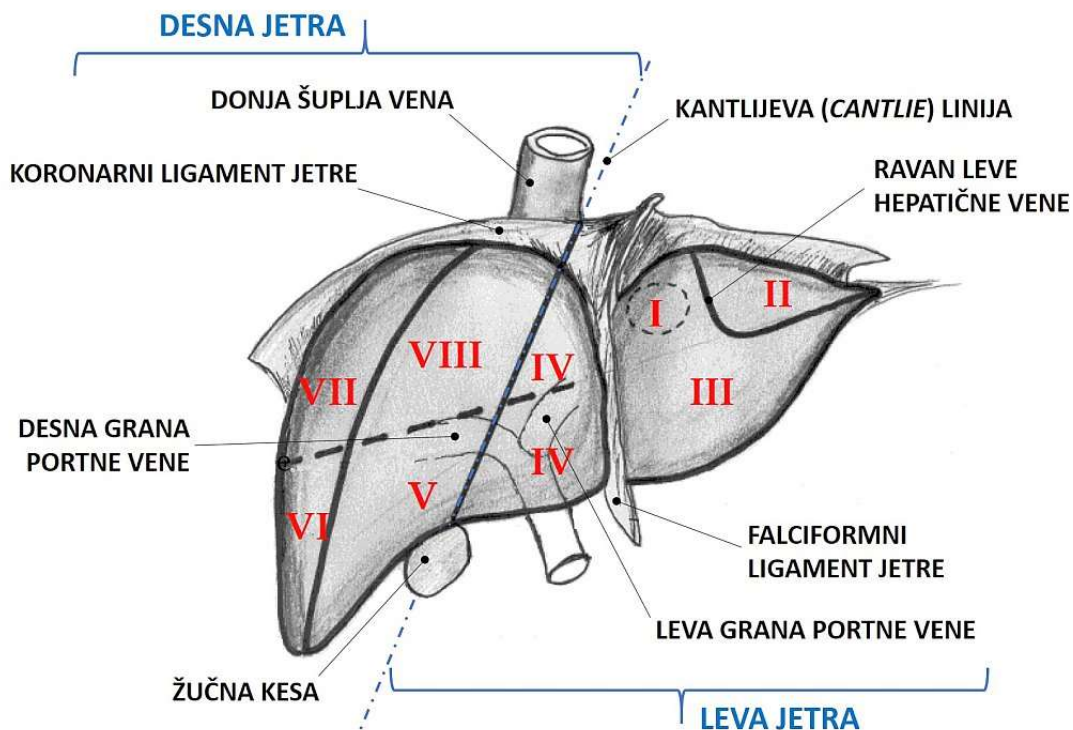
Segmenti se dele na odgovarajuće subsegmente što odgovara pojmu segmenta u Francuskom sektorskom sistemu, gde pojam sektora odgovara segmentu u Američkoj (anglosaksonskoj) klasifikaciji.

b. SEKTORSKI (FRANCUSKI) SISTEM

Francuski sektorski sistem (C. Couinaud) se najviše primenjuje. Oslanja se na portnu, arterijsku i bilijarnu anatomiju slično Američkom lobarnom sistemu, ali više uvažava jetrinu vensku drenažu i kaudatni lobus. Deli jetru na 4 (četiri) sektora odnosno 8 (osam) segmenata. Tri hepatične vene dele jetru na četiri sektora pri čemu desnu jetru čine četiri, a levu tri segmenta. Desna jetra ima: sektor anteromediale (anteriorus)- seg.V (napred) i seg.VI (napred), i sektor posterolaterale (posteriorus)- seg.VII (pozadi) i seg.VIII (pozadi). Leva jetra ima: sektor mediale (anteriorus)- seg.III (prednji deo levog lobusa) i seg.IV (prednji deo kvadratusa), i sektor laterale (posteriorus)- seg.II (zadnji deo levog lobusa). Spigel-ov lobus caudatus (seg.I) ima potpuno nezavisnu distribuciju portnih ogranaka od strane obe grane portne vene, hepatične arterije, kao i sopstvene hepatične venske sudove koji se direktno ulivaju u donju šuplju venu. On je autonomni segment u Francuskom sistemu (Slika 3).

Segmenti Francuskog anatomskog klasifikacionog sistema odgovaraju subsegmentima u Američkom, odnosno sektori u Francuskom odgovaraju segmentima u Američkom sistemu.

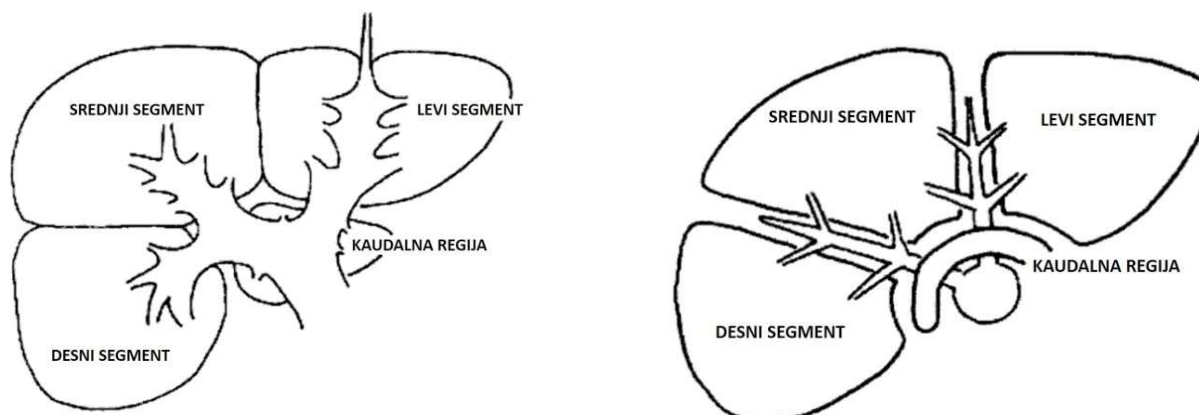
Slika 3. Segmenta podela jetre prema Couinaud-u



c. GLISONIJANSKI SISTEM

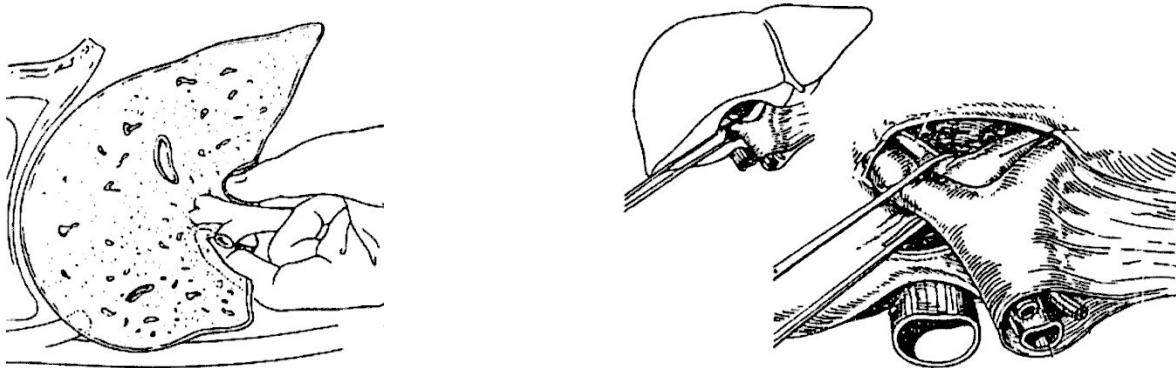
Ovaj sistem segmentacije (K. Takasaki) jetre bazira se na principu račvanja portne trijade koja se nalazi u sastavu Glisonijanskog pedikla čije glavno stablo predstavlja hepatoduodenalni ligament. U predelu hilusa jetre Glisonijanski pedikl račva se na levu i desnu primarnu granu, da bi se desna primarna grana odmah račvala na sekundarne grane, dok leva primarna grana nastavlja kroz parenhim jetre kao sekundarna. Tako se primarne grane i njihove račve nalaze van parenhima jetre, a sekundarne i sve ostale u parenhimu. U jetrinom tkivu javljaju se tercijarne grane kojih ima 6-8 na svaku sekundarnu. Duže sekundarne grane daju više tanjih grana, a kraće sekundarne grane manji broj debljih grana. Na osnovu ovakve distribucije, tri sekundarne grane dele jetru na tri jednaka segmenta (levi, srednji i desni) od kojih svaki predstavlja 30% parenhima jetre. Lobus caudatus ima sopstvene portne trijade iz primarnih grana i čini 10% preostalog jetrinog parenhima (Slika 4).

Slika 4. Glisonijanska podela na tri segmenta jetre i kaudalni predeo



U ovako segmentiranoj jetri, desna hepaticna vena nalazi se između desnog i srednjeg segmenta u desnom intersegmentalnom planu, a između srednjeg i levog segmenta u levom intersegmentalnom planu je srednja hepaticna vena. Lobus caudatus drenira se iz više kraćih vena direktno u donju šuplju venu. Granice između segmenata su parakavalni uglovi: prednji (između levog segmenta i lobusa caudatusa) i lateralni (između desnog segmenta i lobusa caudatusa) (Slika 5).

Slika 5. Operativni pristup i preparisanje glisonijanskih pedikla



Svaki segment se u skladu deobe tercijarnih grana deli na konusne jedinice, čija je baza usmerena ka površini jetre, a vrh ka hilusu. Konusna jedinica kojoj odgovara tercijarna grana Glisonijanskog stabla je istovremeno najmanji resektabilni deo jetre.

Glisonijanski sistem obezbeđuje resekcije jetre transsekcijom Glisonijanskog pedikla, odnosno segmentne resekcije transsekcijom sekundarnih pedikla, a subsegmentne resekcije transsekcijom tercijarnih pedikla. U toku ovih resekcionih procedura od znatne koristi je intraoperativna primena ultrazvuka (Slika 6, Tabela 1).

Slika 6. Sekundarno i tercijalno granjanje pedikla i resekcija na bazi Glisonijanskog sistema



Tabela 1. Klasifikacija segmenata jetre

<u>Lobarni (segmentni, američki)</u>	<u>Sektorski (francuski)</u>	<u>Glisonijanski</u>
Desni lobus	Desni posteriorni	Desni segment
		S6
	S7	Srednji segment
	Desni anteriorni	
S5		
S8		
Levi lobus	Levi medijalni	Levi segment
		S4
	Levi lateralni	
		S3
S2		
Kaudatni predeo		Kaudatni deo
	S1	

1.2.3. VASKULARIZACIJA JETRE

1.2.3.1. PORTNA VENA

Portna vena (VP) je nosilac funkcionalnog krvotoka jetre. Donosi krv iz creva, pankreasa, slezine i obezbeđuje $\frac{3}{4}$ potreba krvi jetre. Promera je 1-3cm, dužine 5-8cm. Nastaje iza glave pankreasa od v. mesenterica superior i v. lienalis, kao i prethodno pridodate v. mesenterica inferior. Potom se pruža naviše i udesno iza bulbusa duodenuma, do nivoa L2, najčešće iza holedohusa i hepatične arterije u hepatoduodenalnom ligamentu. Iza portne vene pruža se donja šuplja vena. Pritoke VP su: v. gastrica sinistra et dextra, vv. paraumbilicales, v. umbilicalis (fetus). U predelu porte hepatis deli se na dve grane, levu i desnu. Leva grana je duža i čine je pars transversus koji odgovara s. medius odnosno s. IV jetre i pars umbilicalis koji skreće u umbilikalnu fisuru, snabdevajući s. II, III, delom s. IV, odnosno s. laterale i delom s. medius. Desna grana je kraća i deli se na dva dela, prednji za s. anterieus i zadnji za s. posterius. Intrahepatična distribucija portnih grana odgovara interlobarnim i interlobularnim venulama do sinusoidnih kapilara. Sistem portne vena pravi brojne veze sa sistemskim venama preko svojih pritoka. U normalnim

okolnostima portosistemske anastomoze su bez značaja, ali u slučaju razvoja portne hipertenzije kolateralna cirkulacija postaje izražena (Slika 7).⁷⁻¹⁰

Glavna anatomska varijacija je prisustvo tri stabla portne vene (10%), pri čemu je dodatno stablo segmentna (sektorska) grana desnog stabla portne vene.

1.2.3.2. HEPATIČNA ARTERIJA

Intrahepatični arterijski sistem paralelan je portnim grančicama, dok se ekstrahepatično znatno razlikuje od portne distribucije. Iz truncus- a coeliacus- a, grane abdominalne aorte dužine 1-3cm, nastaje a. gastrica sinistra, a. hepatica communis i a. lienalis. A. hepatica communis grana se na a. gastroduodenalis i a. hepatica propria-u.

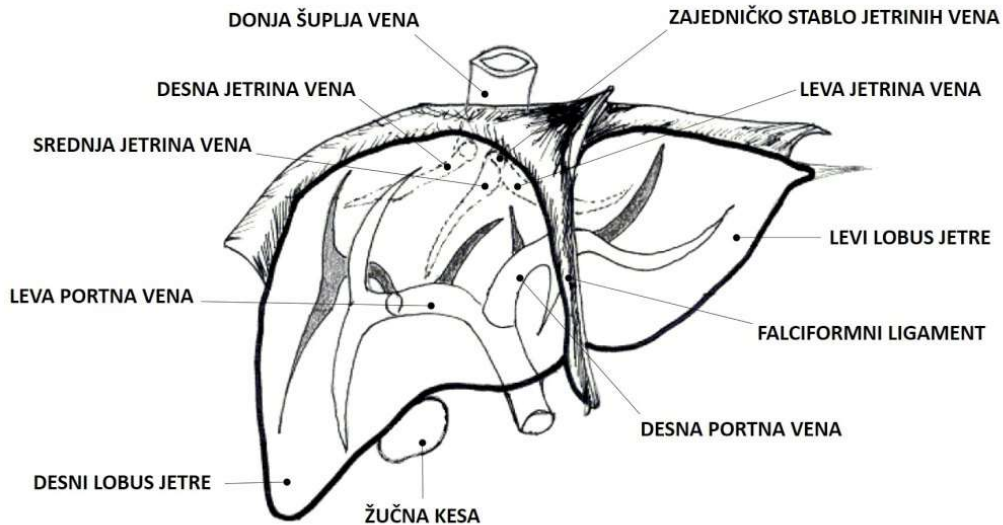
A. hepatica propria je nosilac nutritivnog krvotoka jetre. Pruža se kroz hepatoduodenalni ligament iznad portne vene i levo od hloedohusa, dajući dve bočne grane na svom putu: a. gastrica dextra- u i a. cystica- u. U predelu porte hepatis, hepatična arterija deli se na levu i desnu granu. Intrahepatično prate portnu distribuciju do nivoa sinusoida.

Najčešće varijacije hepatičnog arterijskog sistema su: leva grana hepatične arterije potiče od a. gastrica sin., odvajanja desne grane i glavnog stabla hepatične arterije od a. mesenterica sup. (ne od tr. coeliacusa što je uobičajeno), pomoćna desna hepatična arterija (uvek od a. mesenterica sup.), desna grana hepatične arterije koja se pruža iza portne vene (a ne ispred), izražen vijugav tok desne ekstrahepatične grane hepatične arterije (S luk, puzavica), cistična arterija potiče od a. gastroduodenalis ili leve ili glavnog stabla hepatične arterije (a ne od desne grane), dupla a. cystica (jedna od desne grane a. hepaticae druga od glavnog stabla a. hepaticae ili akcesorne desne hepatične arterije) i sl.^{3,4,7-10}

1.2.3.3. HEPATIČNE VENE

Venska drenaža jetre omogućena je hepatičnim venama koje se ulivaju u donju šuplju venu. Ekstrahepatični tok hepatičnih vena je kratak. Postoje tri hepatične vene: leva, srednja i desna. Leva hepatična vena projektuje se u levoj scizuri obezbeđujući drenažu seg. II i III (s. laterale sin.). Projekcija srednje hepatične vene odgovara Cantleovoj liniji tj. portnoj fisuri, drenirajući seg. IV, delimično VIII i III (s. medius sin. i deo s. medius dex.). Desna, najveća je u projekciji desne scizure, drenira seg. V,VI,VII, delimično VIII (deo s. medius dex. i s. laterale dex.). Srednja i leva hepatična vena spajaju se u 80% slučajeva pre ulivanja u donju šuplju venu. Postoji više sitnih vena koje direktno iz desnog lobusa mogu drenirati vensku krv u donju šuplju venu. Lobus caudatus ima sopstvenu vensku drenažu u donju šuplju venu. Ovo je od značaja kod tromboze hepatičnih vena radi uspostavljanja kolateralne cirkulacije (Slika 7).⁷⁻¹⁰

Slika 7. Sistem vene porte i hepatičnih vena



1.2.4. BILIJARNI SISTEM JETRE

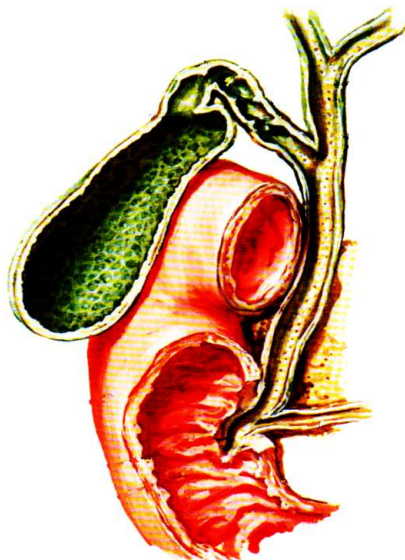
Sistem kanala koji odvođe žuč, oko 500-1500ml dnevno, iz jetre u duodenum predstavlja bilijarni drenažni sistem. Čine ga dva dela: intrahepatični i ekstrahepatični deo.

Intrahepatični deo bilijarnog drenažnog sistema počinje od hepatocita čije membrane formiraju male kanale zvane canaliculi biliferi. Oni se spajaju formirajući ductule bilifere Heringi i ductule bilifere interlobulares (smeštene u Kiernanovim prostorima) prateći segmentalnu anatomiju i vaskularizaciju. U daljem distalnom toku bilijarnog sistema mnogo je veći stepen varijabilnosti. Sektorski vodovi za desni lobus jetre su prednji - za seg. V i VIII i zadnji – za seg. VI i VII. Sektorski vodovi za levi lobus jetre su lateralni- za seg. II i medijalni- za seg. III i IV. Lobus caudatus ima sopstvene žučne vodove koji se ulivaju u oba duktusa hepaticusa (80%), ili samo u levi hepaticus (15%).

Ekstrahepatični žučni vodovi pružaju se izvan jetre unutar hepatoduodenalnog ligamenta. Mogu biti glavni i sporedni. Glavni ekstrahepatični žučni vodovi su d. hepaticus dexter i sinister, d. hepaticus communis i d. choledochus. D.choledochus nastavlja tok d. hepaticus communis-a nakon ulivanja d. cysticususa, dužine oko 7cm. Na njemu se mogu razlikovati proksimalni (hilarni i supraduodenalni) i distalni (pankreatični) deo. U nivou papilla major duodeni sa d. pancreaticus major Wirsungi formira ampulla-u hepatopancreatica Vateri.

D. hepaticus communis i d. choledohus se obično u hirurgiji i hirurškoj anatomiji nazivaju zajednički ili glavni žučni vod (slika 8).^{3,4}

Slika 8. Bilijarni sistem



Sporedne ekstrahepatične žučne vodove čine d. cysticus i vesica fellea. Na njoj se razlikuju: fundus, corpus, collum uz recessus Hartmani. Canales Luschka su mali akcesorni kanali koji se direktno ulivaju u žučnu kesu iz jetre.

1.2.5. INERVACIJA JETRE

Inervacija jetre potiče od hepatičnog plexusa. Distenzija kapsule jetre i žučne kese dovodi do pojave bola koji se propagira prema desnoj lopatici i ramenu vlaknima trećeg i četvrtog cervikalnog živca.^{3,4}

1.2.6. LIMFNI SISTEM JETRE

Limfni sudovi jetre polaze od presinusoidnih Disseovih prostora drenirajući limfu postepeno u sve veće limfne sudove i usmerivši je ka limfnim nodusima hilusa jetre, kao i celijačnog i kavalnog predela. Iz ovih limfnih nodusa limfa odlazi u cisternu hili i d. thoracicus.

U slučaju nekih oboljenja (ciroza jetre, venookluzivne bolesti, glikogenoza) dolazi do poremećaja u propustljivosti sinusoida čime se remeti protok limfe i sadržaj proteina što je bitno u smislu nastanka ascitesa.^{3,4}

1.3. CIROZA JETRE

1.3.1. DEFINICIJA

Ciroza jetre je krajnji stadijum različitih hroničnih oboljenja jetre. Karakteriše je difuzno nodularno remodelovanje normalne arhitekture jetre i formiranja brojnih fibroznih septuma koji odvajaju nove grupe hepatocita (u obliku čvorova). Stvara se fibrozno tkivo, na račun normalnih hepatocita. Hepatociti se regenerišu ali nepravilno. Time se remeti njihova funkcija ali i cirkulacija kroz parenhim jetre. Giroza je krajnji stadijum sekvence normalna jetra – hronična inflamacija – fibroza - ciroza.¹¹

Termin ciroza jetre nije jasno definisan jer nije lako postaviti njenu dijagnozu. Funkcija jetre je dugo vremena kompenzovana. Termin rana ciroza se koristi kada je stanje ciroze ili progresija fibroze dokumentovana klinički i histološki. *End-stage cirrhosis* (krajnji stadijum ciroze) je termin koji funkcionalno najbolje opisuje stanje uznapredovale terminalne ciroze. U krajnjem stadijumu ciroze javljaju se komplikacije koje se teško rešavaju. Sam razvoj ciroze i promena izgleda parenhima su često vrlo specifični za određeni etiološki uzrok njenog nastanka. Na patohistološkom preparatu kod primarne bilijarna ciroze, portna zona pokazuje umereni stepen inflamatorne (limfocitne) infiltracije. Prisutna je hepatična arterija ali su odsutni interlobularni duktusi. U slučaju ciroze alkoholne etiologije postoji centrolobularna skleroza, interlobularna arterija i interlobularni duktus nedostaju. Girozu uzrokovanu hepatitisom C, karakterišu limfocitni agregati.¹²

Podela ciroze se vrši na osnovu patohistološkog nalaza. Na osnovu mikroskopskih nalaza definisani su scoring sistemi.^{12,13}

Ciroza jetre je ozbiljan socio-medicinski problem a podaci iz SAD govore tome u prilog. Giroza i hronična insuficijencija jetre su 2002. godine u SAD bili 12. uzrok smrti što je ukupno 27.257 smrtnih ishoda odnosno 9.5 na 100,000 sa blagom dominacijom muškog pola.¹⁴ U SAD se godišnje ostvari više od 360.000 hospitalizacija zbog ciroze jetre.¹⁴

1.3.2. ETIOLOGIJA, SIMPTOMI I KOMPLIKACIJE

Pored morfoloških promena, dolazi i do promena u cirkulaciji. Formira se šant između aferentnih (v. *porta* i *aa. hepaticae*) i eferentnih krvnih sudova (vv. *hepaticae*).¹⁵ Protok krvi kroz jetru je jedan od glavnih faktora koji određuje njenu funkciju. To je parametar koji se menja sa bolešću. Dobar protok nije uvek i znak dobre funkcije jetre. Iz tog razloga se moraju razlikovati dva osnovna pojma vezana za protok krvi kroz jetru. Prvo je “ukupni” protok, koji predstavlja ukupnu količinu krvi koja u datom vremenu prođe kroz jetru. Drugi je “efektivni” protok koji nije uvek proporcionalan “ukupnom” protoku. “Efektivni” protok predstavlja količinu krvi koja je u datom vremenu u kontaktu sa jetrinim parenhimom radi izmene substrata i metabolita. On je važan kako

za normalan metabolizam jetre, tako i za odstranjivanje lekova i toksina. Kod zdravih osoba “ukupni” protok je veoma blizak “efektivnom”. Međutim, kod osoba sa cirozom jetre, “efektivni” protok je smanjen, a razlika u odnosu na “ukupni” protok je povećana (intrahepatički šant).

Kod bolesnika u grupi C prema Child-Pugh (CP) skoru, “ukupni” protok je statistički značajno smanjen u odnosu na zdrave osobe (1257 + 105 ml/min nasuprot 1707 + 76 ml/min).¹⁶

Etiološki faktori za nastanak ciroze jetre su brojni.^{17,18} Pojedinačni ili multifaktorijalni uzroci dovode do ciroze a danas su najznačajniji konzumiranje alkohola, hronična hepatitis C virusna infekcija i gojaznost koja je povezana sa ne-alkoholnom steatoznom bolesti jetre (NAFLD) ranije označena kao ne-alkoholni steatohepatitis (NASH) (Tabela 2).^{19,20} NAFLD postaje sve značajniji uzrok ciroze jetre a faktori rizika su gojaznost, dijabetes, hipertrigliceridemija i nagli gubitak telesne težine posle jejunoilealne anastomoze.²¹ Od bolesnika koji su HCV pozitivni, 20-30% će u narednih 5 do 15 godina razviti cirozu.²²

Cirozu jetre karakterišu brojni funkcionalni poremećaji, odnosno mnogobrojne komplikacije. Stvara se začarani krug koji vodi u progresivno pogoršanje stanja bolesnika. Jedan funkcionalni poremećaj dovodi do drugog koji inicira treći i tako dalje. Simptomi ciroze jetre su veoma brojni i raznovrsni. Hiponatriemija dovodi do simptoma encefalopatije, a poremećaj protoka krvi kroz jetrin parenhim do portne hipertenzije i posledično do varikoziteta jednjaka.^{23,24} Bolesnici sa cirozom jetre imaju veći morbiditet od zaraznih bolesti u odnosu na osobe bez ciroze (podložnost infekcijama).²⁵ Trombocitopenija je uobičajena pojava kod bolesnika sa cirozom jetre i najčešće se objašnjava hipersplenizmom i povećanim uništavanjem trombocita u slezini. Pored toga, do trombocitopenije dovode i prisutna antitela na trombocite, kao i smanjeno postojanje trombopoetina.²⁶

Komplikacije ciroze su na neki način i simptomi. Nastaju i pojačavaju se kako bolest napreduje. Ascites, krvarenje iz variksa jednjaka, portna hipertenzija, encefalopatija su komplikacije koje se javljaju različitim intenzitetom, u zavisnosti od etiološkog faktora. Najozbiljnija komplikacija je nastanak hepatocelularnog karcinoma (HCCa) kod 21% bolesnika.²⁷ Prve komplikacije ciroze jetre se javljaju u periodu između 14 i 194 meseci od pozitivnih virusoloških analiza.²⁷

1.3.3. DIJAGNOZA

U zavisnosti od etiologije, ciroza jetre ima i različite kliničke i biohemijske karakteristike. U slučaju primarne bilijarne ciroze (PBC) povećan je nivo gGT i alkalne fosfataze (ALP). Biohemijski i koagulacioni parametri se menjaju u zavisnosti od napredovanja bolesti. Povećane su i vrednosti imunoloških parametara IgG, IgM AMA i ANA.²⁸ Zlatni standard za dijagnozu fibroze i ciroze jetre je biopsija i histološko ispitivanje dobijenog uzorka. Međutim, u pojedinim situacijama nije pouzdana i ne može se bezbedno izvesti. Zato su razvijeni razni neinvazivni testovi za procenu stepena fibroze i ciroze koji se danas sve više koriste a broj biopsija se

smanjuje. To su biohemijski markeri. U tu svrhu se koriste glikoprotein hijaluronska kiselina, laminin i ljudski hrskavični glikoprotein, prokolageni, kolagenaze i njihovi inhibitori, citokini kao što je transforming faktora rasta, tumor nekroza faktor, itd. Indirektni pokazatelji fibroze jetre su i parametri njene funkcije. Kombinujući različite funkcionalne parametre, dinamičke i statičke, dolazimo do algoritama za procenu stepena fibroze. Tu spadaju kombinacije protrombinskog vremena, gGT i Apolipoproteina A1. Odnos AST(GOT) i ALT(GPT) veći od 1 je test i pokazatelj ciroze.²⁹ Razvijeni su brojni laboratorijski testovi, ali njihova upotrebna vrednost još nije potvrđena. Uvođenje ovih testova u kliničku praksu je ipak spor proces.

Tabela 2. Etiologija ciroze jetre

Ciroza jetre – uzroci (%)

Alkohol (60-70%)

Bilijarna opstrukcija (5-10%)

 Bilijarna atrezija

 Kongenitalne bilijarne ciste/neonatalni hepatitis

 Cistična fibroza

Primarna ili sekundarna bilijarna ciroza

Hronični hepatitis B ili C (10%)

Hemohromatoza (5-10%)

Ne-alkoholna steatozna bolest jetre – NAFLD* (10%)

Ređi uzroci:

Autoimuni hronični hepatitis

Lekovi i toksini

Urođene bolesti metabolizma (Wilsonova bolest, porfirija i dr)

Idiopatske (sarkoidoza, idiopatske portna fibroza, i dr)

Infekcije (bruceloza, ehinokokoza i dr)

Vaskularne abnormalnosti (Osler-Weber-Rendu, i dr)

Veno-okluzivna bolest

* u porastu

U proceni stepena oštećenja jetre u uznapredovaloj cirozi koriste se testovi funkcije jetre, kao i skoring sistemi (CP i MELD). Kroz skoring sisteme pratimo i posebne funkcije jetre (sintetsku, kliničko stanje, i dr).³⁰⁻³² U jednoj multicentričnoj nacionalnoj studiji italijanskih autora stepen

oštećenja funkcije jetre kod bolesnika sa cirozom jetre izražen kroz CP skoring imao je sledeći odnos: CP stadijum A je imalo 55,9% bolesnika, CP B: 27%, a CP C stadijum 17,1% bolesnika.

Pored laboratorijskih testova, za dijagnostikovanje ciroze jetre koriste se ultrazvuk (uključujući i fibrosken), kompjuterska tomografija, magnetna rezonanca i biopsija, mada su oni u ranom stadijumu ciroze manje korisni.²⁹

1.3.3.1. Child – Pugh Skor (CPS)

Ovaj skor se dokazao u velikom broju prediktivnih studija o funkciji jetre. Prvobitno je bio namenjen za procenu rizika kod bolesnika sa portnom hipertenzijom koji se podvrgavaju hirurškom porto-kavalnom šantu. CPS je još uvek značajan za određivanje stepena težine oboljenja jetre, selekciju kandidata sa cirozom jetre za transplantaciju, hiruršku resekciju jetre. Prediktor je postoperativnog ishoda elektivnih hepatobilijarnih i nehepatobilijarnih hirurških intervencija kod bolesnika sa insuficijencijom jetre. Ovaj skor objedinjuje procenu stepena encefalopatije, količinu ascitesa, nivo bilirubina, nivo albumina i vrednost protrombinskog vremena (Tabela 3). Na osnovu dobijenog zbira, skora, određuje se procenat rizika za nastanak postoperativnog mortaliteta.^{30,31}

Tabela 3. Child-Pugh skor

Parametar/Skor	1	2	3
Encefalopatija	Nema	Blaga konfuzija	Sopor, koma
Ascit	Nema	Mali	Umeren
Bilirubin umol/l	17-34	35-51	> 51
Albumin g/l	>35	28-35	< 28
Protrombinsko vreme (s) duže od [1] kontrolnog [2]	1-4	4-6	> 6

Grupa A: blago oštećenje, 5 do 6 bodova, 5% rizik; Grupa B: umereno oštećenje, 7 do 9 bodova, 10% rizik; Grupa C: teško oštećenje, ≥10 bodova, >50% rizika

1.3.3.2. MELD Skor (Model for End Stage Liver Disease)

MELD skor se sve češće pominje kao skor koji treba da zameni CPS. Njegova prvobitna namena je bila da predvidi preživljavanje bolesnika posle transjugularnog intrahepatičnog portosistemskog šanta (TIPS). Danas se koristi u određivanju težine hronične insuficijencije jetre, određivanju pravog trenutka za transplantaciju, kao pomoć pri pravljenu rang listi i davanju prioriteta za transplantaciju jetre. Ovaj skor se izračunava na sledeći način:^{30,32}

$$\text{MELD} = 9,6 \log_e(\text{kreatinin mg/dl}) + 3,8 \log_e(\text{bilirubin mg/dl}) + 11,2 \log_e(\text{INR}) + 6,4$$

Tako npr. 10% bolesnika sa HCCom čiji je MELD skor 20 odnosno 15% bolesnika čiji je skor 24, će umreti u roku od tri meseca, ako se ne izvrši transplantacija.^{30,32} Ako bolesnici nisu transplantirani, pri novom računanju skoringa posle tri meseca, dodaje im se 10% bodova od prethodnog zbira, iz razloga što značajan procenat bolesnika sa HCCom u stanju kompenzovane ciroze ima nizak MELD skor i time ne predstavljaju prioritetnu populaciju bolesnika za transplantaciju. U takvim okolnostima dolazi do progresije bolesti kada transplantacija prestaje da bude opcija.

MELD skor je loš pokazatelj posttransplantacionog preživljavanja koje zavisi od velikog broja drugih faktora, a ne samo od stanja recipijenta.^{32,33} Iako se čini da je CP skor bolji jer uzima u obzir i encefalopatiju, ascites i albumine, treba imati u vidu da su to varijable koje u velikoj meri zavise od terapije. Ne moraju biti povezane isključivo sa funkcijom jetre.^{30,32,33}

Primena MELD skoringa kao prediktora postoperativnog mortaliteta kod resekcija jetre bolesnika sa cirozom je moguća. Bolesnici sa MELD skorom ≥ 9 , odnosno 11, pokazuju veći rizik za nastanak postoperativne insuficijencije jetre i smrtni ishod.^{30,33} Konkretni podaci su prikazani u radu Northup-a i saradnika, gde je procenjen rizik za postoperativni mortalitet kod bolesnika sa cirozom za sve operacije osim za transplantaciju.³³ Tridesetodnevni mortalitet od 5% je zabeležen kod MELD skora od 10. Za skor veći od 20, za svaku jedinicu mortalitet se povećava za 2%. Za skor ispod 20 za svaku jedinicu skora, povećava se vrednost mortaliteta za 1%.³³

1.3.4. TERAPIJA

Terapija ciroze je danas usmerena ka ciljanom delovanju tj. antifibrinogeno. Slično kao i antikancerska terapija, kada se deluje samo protiv jedne određene vrste ćelija. U slučaju ciroze jetre, ključno je delovati na fibrinogeni proces. To se postiže pomoću specifičnih nosača za ćeliju. U osnovi je rana dijagnoza, detekcija bolesnika sa cirozom jetre, monitoring i individualizovana terapija. Potrebno je kvantifikovati cirozu jetre, fibrinogenezu i na kraju karcinom. Bolesnike pratimo do krajnjeg stadijuma bolesti kada je potrebna transplantacija. Terapija ovih bolesnika je dugotrajna.³⁴

Prva dekompenzacija ciroze jetre je indikacija za transplantaciju. Kriterijumi za transplantaciju bolesnika sa cirozom jetre su alkoholna ciroza koja ne odgovara na terapiju, HCV i HBV ciroza, primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući holangitis, hepatocelularni karcinom unutar tzv. Milanskih kriterijuma. Svaki od ovih kriterijuma ima i svoja ograničenja, na primer za hepatocelularni karcinom je ograničenje da nema makrovaskularne invazije i širenje van jetre.³⁵ Cirozom izmenjena jetra ima izmenjenu funkciju. Veliki broj bolesnika sa tumorima jetre ima i cirozu, što otežava njihov oporavak posle resekcije. Preoperativna procena funkcije ovog organa je važan deo preoperativne pripreme.³⁵

1.4. RADIOFREKVENTNA ENERGIJA I RESEKCIJA JETRE

Resekcija jetre je hirurška procedura povezana sa velikim izazovima zbog rizika od masivnog krvarenja tokom transekcije parenhima i komplikovane bilijarne i vaskularne anatomije jetre. Istorijski razvoj hirurških tehnika resekcije jetre uglavnom je fokusiran na borbu protiv krvarenja tokom transekcije. Pre osamdesetih godina XX veka, resekcija jetre je bila praćena stopom mortaliteta od 10–20%, a uobičajeni uzrok operativnog mortaliteta bio je iskrvarenje.³⁶⁻³⁸ U današnje vreme, bolnička stopa mortaliteta za resekciju jetre iznosi 5% ili manje u visoko specijalizovanim centrima.³⁹⁻⁴⁴ Iako je danas bolja selekcija bolesnika u pogledu evaluacije funkcionalne rezerve jetre⁴⁵, smanjenje gubitka krvi i time potrebe za perioperativnom transfuzijom predstavljaju drugi važan faktor za bolji perioperativni ishod.^{43,44} Prekomerni gubitak krvi i perioperativna transfuzija ne samo da povećavaju rizik od operativnog morbiditeta i mortaliteta, već ugrožavaju dugoročno preživljavanje bolesnika posle resekcije jetre kod maligne bolesti zbog toga što posledična imunosupresija dovodi do većeg rizika od recidiva tumora.^{42,45} Smanjenje potrebe za perioperativnom transfuzijom posle resekcije jetre kod bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom (HCC) doprinelo je poboljšanju dugoročnog preživljavanja ovih bolesnika.⁴⁶

Digitoklazija, (odvajanje parenhima jetre tokom tupe disekcije prstima) ili drobljenje parenhima klemom su standardne tehnike transekcije parenhima jetre. Tokom poslednjih 20 godina, tehnološka dostignuća su dovela do razvoja specifičnih instrumenata za transekciju jetre, kao što su ultrazvučni disektor, Water jet, harmonijski skalpel, Ligasure i TissueLink. Druga dostignuća u operativnoj tehnici doprinela su smanjenju gubitka krvi tokom transekcije jetre.⁴⁷ Ovde spadaju bolja delineacija transekcijske ravni uz upotrebu intraoperativnog ultrazvuka, i bolja kontrola protoka krvi u jetru, i iz nje. Okluzija dovodnog hepatičnog krvotoka i anestezija pod niskim centralnim venskim pritiskom široko se koriste za smanjenje krvarenja iz sudova koji dopremaju krv i hepatičkih vena duž linije transekcije.

Veći gubitak krvi tokom resekcije jetre povećava perioperativni morbiditet i mortalitet.^{39,43} Istovremena masivna transfuzija krvi ima snažno dejstvo na postoperativnu stopu komplikacija i povezana je sa lošijom prognozom posle operacije i kada se radi o hepatocelularnom karcinomu i kolorektalnim metastazama u jetri.^{39,40,42,43,48-51} Intraoperativno krvarenje tokom resekcije jetre može da nastane tokom mobilizacije jetre, disekcije biliovaskularnih struktura ili transekcije parenhima jetre.

Nema anatomskih ravni u jetri kroz koje bi se mogla obaviti beskrvna transekcija jetre. Značajno krvarenje iz presečene površine jetre tokom transekcije se ne može izbeći i mora se efikasno kontrolisati. Za kontrolu intraoperativnog gubitka krvi tokom transekcije parenhima jetre najčešće se koriste sledeće metode: (1) pretransekcijska hirurška tehnika koja privremeno utiče na dovod krvi u jetru (Pringlov manevar) – okluzija dovoda krvi u jetru i izlaska krvi iz nje

(klemovanje krvnih sudova jetre) i anestezija u uslovima niskog centralnog venskog pritiska, i (2) hirurške tehnike za transekciju parenhima jetre – procedure transekcije, upotreba posebnih instrumenata (instrumenti koji koriste različite vrste energije), kao i površinski hemostatski agensi.

Kontrola dotoka krvi u jetru i izlaska iz nje omogućava hirurgu da obavi resekciju jetre na polju značajno smanjene vaskularizacije (ishemična zona) uz smanjeni morbiditet i mortalitet. Glavni nedostatak ovih procedura je što su povezane sa pojavom teške insuficijencije zbog povrede nastale ishemijom i reperfuzijom kod bolesnika koji pate od težih oboljenja jetre, pa je upotreba ovih metoda vremenski ograničena.⁵⁰ Bolesnici sa marginalnom funkcijom jetre su izuzetno osetljivi na izmene u dovodu krvi u jetru, posebno tokom produženih perioda, pa se posledice ne mogu uvek sa sigurnošću predvideti.

Mehanizam povrede koja nastaje kod ishemije praćene reperfuzijom koji uključuje i smrt hepatocita, još nije u potpunosti razjašnjen. Prekid krvotoka u jetri dovodi do tople ishemije i posledične disfunkcije mitohondrija, gubitka intraćelijske jonske hemostaze i povrede ćelija.⁵² S druge strane, reperfuzija, kao oksidativni stres, dovodi do: (1) nastanka reaktivnih kiseoničkih jedinjenja, (2) rane aktivacije Kupfferovih ćelija, (3) mikrovaskularnog poremećaja bez ponovnog uspostavljanja protoka (4) aktivacije neutrofila.^{53,54} Krajnji rezultat je apoptoza i nekroza hepatocita.

Intermitentno klemovanje vene porte i protektivna pripremna ishemija mogu da ublaže stepen povrede izazvane ishemijom praćenom reperfuzijom i mogu da produže trajanje ishemije.⁵⁵ Oslabljeni kapacitet jetre za regeneraciju može da umanjuje efikasnost ovih procedura.^{56,57}

Hirurške tehnike za bezbednu transekciju parenhima jetre zasnivaju se na dva principa: (1) razdvajanju mekog parenhima jetre od krvnih sudova i bilijarnih vodova, i (2) obavljanje naknadne, definitivne hirurške hemostaze. Anatomska, segmentno orijentisana resekcija jetre olakšava ovu vrstu transekcije parenhima jer linija spajanja susednih segmenata jetre predstavlja „granicu između dva sliva“, i ima značajno manji broj krvnih sudova. Sa standardnim operativnim tehnikama, segmentno orijentisana resekcija jetre po pravilu smanjuje perioperativni mortalitet i morbiditet.³⁹ Ključno pitanje je da li je uvek neophodno da se koriste anatomske granice između segmenata za transekciju jetre, posebno kada se operišu male, multiple, bilateralne metastaze kolorektalnog karcinoma čiji se recidiv može očekivati ili kada je zbog kompromitovane funkcije jetre potrebno obaviti minimalnu resekciju. Štaviše, metastaze mogu da prelaze intersegmentne barijere, i zahvate manji deo susednih segmenata. Obavljanje segmentno-orijentisane resekcije jetre kao standardne procedure neizostavno žrtvuje veći volumen funkcionalnog parenhima jetre i može, posebno kod bolesnika sa minimalnom preostalom funkcijom jetre, da dovede do insuficijencije jetre.

Weber⁵⁸ je detaljno opisao princip i proceduru beskrvne resekcije jetre korišćenjem radiofrekventne energije. Ova procedura je poznata kao originalna Habibova radiofrekventna tehnika beskrvne resekcije jetre „u dva kruga“.

Koncept indukcije intracelularne agitacije jona visokofrekventnom električnom strujom koja dovodi do visoke temperatura i koagulacione nekroze u tumorima jetre nije nov, i on je osnova za tumorsku ablaciju pomoću radiofrekventne energije.^{59,60} Nepokriveni vrh elektrode (CoolTip®), budući da se aktivno hladi vodom, nije izvor provodne toplote. Jonska agitacija u tkivu jetre koja se neposredno nastavlja jedno na drugo, frikcijom izaziva visoku temperaturu. Kod resekcije jetre uz pomoć radiofrekventne energije novina je to što je koagulacija normalnog parenhima jetre mnogo brža od koagulacije tumorskog tkiva. Brzo zagrevanje normalnog tkiva jetre dovodi do desikacije i vezivanja kolagena, što dovodi do skupljanja tkiva i trajnog „zavarivanja“ svih vaskularnih i bilijarnih grana. Ovaj princip je osnova tehnike koju su opisali Weber i Habib.⁵⁸ Tkivo jetre, uz liniju resekcije, prethodno se koaguliše višestrukim uvođenjem elektrode punom dubinom, čime se stvara „avaskularna“ tkivna ravan. Razdvajanje jetre duž ove jasno vidljive „avaskularne“ tkivne ravni hirurškim skalpelom je praktično beskrvno i nije potrebno klemovanje ni ulaznih, ni izlaznih krvnih sudova.

Sekvencijalna procedura naizmjenične koagulacije i presecanja manje količine koagulisanog jetrenog parenhima poznata je kao „Beogradska tehnika“ i primenjuje se od januara 2002. godine. Ona se zasniva se na principu desikacije i koagulacije jetrenog tkiva upotrebom RF energije a prvi su je opisali Weber i Habib.⁵⁸ Originalna tehnika ovih autora podrazumeva da se prvo formira zona koagulisanog jetrenog parenhima koja se potom preseca bez mogućnosti promene pravca resekcije. Ključna razlika „Beogradske tehnike“ je u načinu na koji se koristi elektroda. Umesto da se elektroda plasira kroz celu debljinu parenhima jetre duž resekcione linije i retrahuje tokom koagulacije i desikacije, elektroda se koristi na način sličan korišćenju ultrasoničnog disektora. Manipulacija elektrodom na ovaj način omogućava da se resekcija jetre obavlja tako da se štedi preostali zdrav parenhim jetre, uz vrlo usku marginu resekcije od 3-5mm. Ravan transekcije jetre se ne koaguliše unapred, i njen oblik i pravac se mogu menjati tokom razdvajanja jetre uzimajući u obzir i lokaciju, i veličinu kao i oblik i raširenost tumora. Ova tehnika je detaljno opisana u literaturi.^{61,62}

Perioperativni gubitak krvi nije povezan sa tehnikom transekcije parenhima. Ovo je prevashodno posledica odvajanja adhezija sa prethodnih kolorektalnih operacija i otežane mobilizacije jetre.

U radu Milićevića i saradnika nije bilo ni značajnijeg gubitka krvi zbog transekcije parenhima jetre (srednji gubitak 6,6 ml, maksimalni 70 ml).⁶² Značajniji gubitak krvi nije bio povezan sa obimom resekcije jetre, već sa već navedenim adhezijama i otežanom mobilizacijom jetre (srednji gubitak 132,9 ml, maksimalni 900 ml). Ukupno 76 (84,5%) operisanih bolesnika nije primilo transfuziju krvi. Samo njih 14 (15.5.0%) primilo je transfuziju krvi (srednji volumen transfuzije 397 ml; najčešće 310 ml). Detaljna analiza je otkrila da je 10 od ovih 14 bolesnika primilo manje od 310 ml krvi (srednja vrednost 277 ml; najčešće 310 ml) kao i da indikaciju za

transfuziju nije davao hirurg, već ordinirajući anesteziolog koji nije detaljno poznao proceduru resekcije uz pomoć radiofrekventne energije. Samo kod 4 (3,1%) bolesnika u seriji navedenih autora postojala je prava indikacija za transfuziju krvi, i oni su primili više od 2 jedinice krvi (srednja vrednost 700 ml). Nije bilo statistički značajne razlike između bolesnika koji su podvrgnuti manjim ili većim resekcijama u odnosu na indikaciju za transfuziju krvi.⁶² Samo je 1 bolesnik sa cirotičnom jetrom primio transfuziju krvi.

Tehnika sekvencijalnog koagulisanja, pa transekcije parenhima jetre ima nekoliko prednosti: (a) radiofrekventna energija se primenjuje pod direktnom kontrolom oka i time se mogu izbeći povrede vitalnih struktura u jetri; (b) vitalne strukture se mogu ligirati čime se smanjuje vreme transekcije i količina aplikovane energije i ona se svodi na minimum; (c) resekcija jetre može da se proširi i da se uključi i devitalizovani parenhim jetre, ako ga ima; (d) ivica koagulisane jetre i transekcione ravni je minimalna, debljine od samo nekoliko milimetara; (e) identifikacija segmentnih pedikla tokom transekcije je olakšana, pa je moguće segmentno klemovanje; (f) procedura se može koristiti i kod cirotične jetre; (g) ako se neizolovanim vrhom elektrode pažljivo manipuliše, i izbegava produženi kontakt, rad oko donje šuplje vene i portne vene je bezbedan (h) atipične i tipične resekcije jetre mogu bezbedno da se izvrše bez potrebe za klemovanjem krvnih sudova i stvaranjem avaskularne zone.⁶²

1.4.1. TEHNIKA RADIOFREKVENTNE RESEKCIJE JETRE

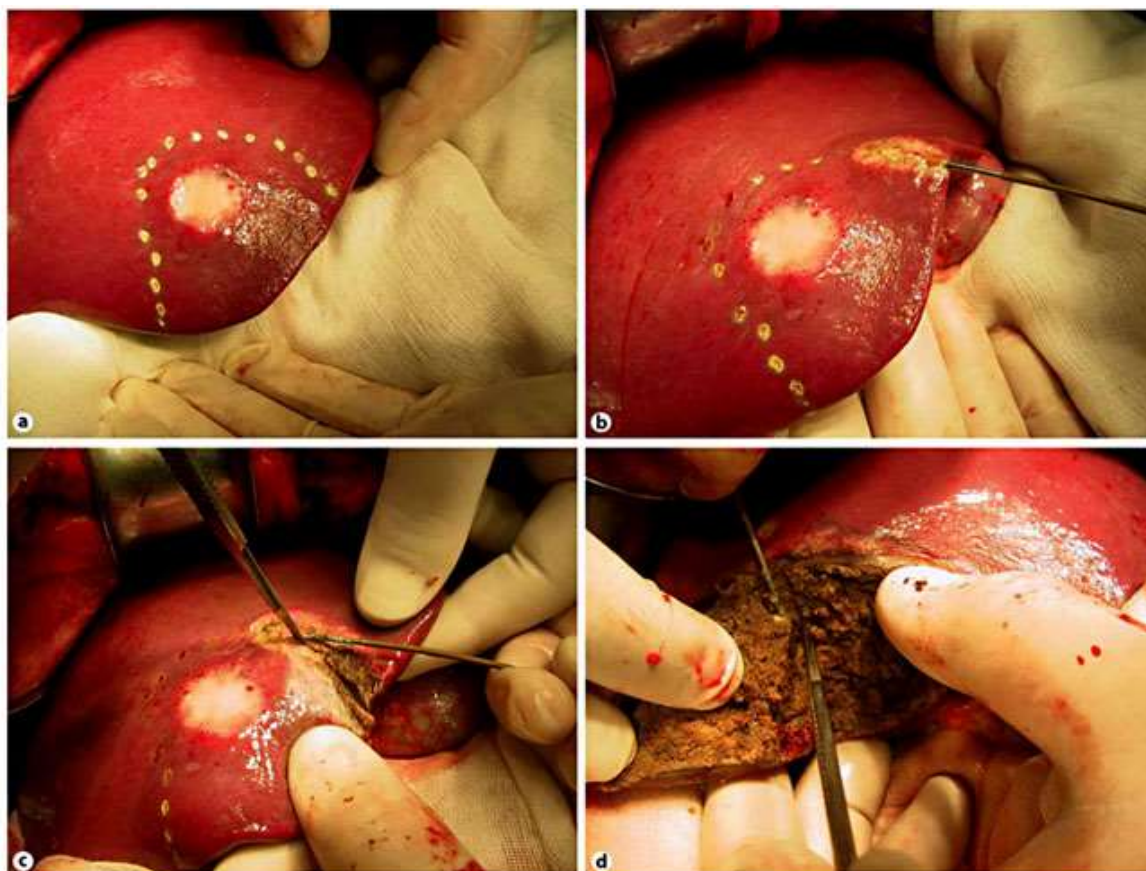
Po uvođenju bolesnika u opštu endotrahealnu anesteziji trbušna duplja se otvara gornjom medijalnom laparotomijom sa desnim sagitalnim produžetkom (J incizija) bez otvaranja dijafragme.⁶² Razdvajaju se intra-abdominalne adhezije i falciformni ligament. Peritonealna šupljina se detaljno eksploriše u cilju dijagnostike eventualnog ekstrahepatičkog širenja malignog procesa i lokalnog recidiva kod bolesnika koji je već bio operisan zbog maligne bolesti. Uvek se koristi Thompsonov retraktor kako bi se obezbedila dobra preglednost jetre. Bolesnik se postavlja u anti-Trendelenburgov položaj (glava podignuta za 15°). Na standardni način se mobilise lobus jetre u kome se nalazi tumor u meri koja je neophodan za nameravanu resekciju, izbegavajući nepotrebnu mobilizaciju i manipulaciju jetrom.

Intraoperativni ultrazvuk, uz bimanuelnu palpaciju, uvek se radi u cilju određivanja tačnog položaja, obima i broja tumorskih promena, kao i njihovog položaja u odnosu na hepatične vene i glisonove pedikle. Gornja i donja površina jetre se obeleže dijatermijom u cilju određivanja dela parenhima koji će biti resecirani.

Privremena okluzija ulaznih i izlaznih krvnih sudova jetre, anestezija sa niskim centralnim venskim pritiskom i površinski hemostatski agensi nisu potrebni za radiofrekventnu transekciju parenhima jetre.

Transekcija jetre se započinje uvođenjem celog neizolovanog vrha elektrode u parenhim jetre. Vrh elektrode se uvodi paralelno sa površinom jetre, 2-3 mm ispod kapsule jetre i duž označenih linija. Radiofrekventna energija se aplikuje brzo povećavajući izlaznu snagu na maksimum, čime se, kada koristimo iglu sa 30mm aktivnim vrhom electrode, postiže približno 30mm dugačak i 6mm širok cilindar bledeg, devitalizovanog tkiva jetre za manje od 10 sekundi. Koagulativna desikacija se nastavlja pravcem naviše, od uvedenog neizolovanog vrha elektrode, do površine jetre čime se boja jetre menja u bledu. Pošto se dobije ovaj cilindar desikovanog tkiva jetre, a elektroda je još uvek na mestu, ovo potpuno devitalizovano tkivo se razdvaja hirurškim skalpelom kroz do neizolovanog vrha elektrode (Slika 9).⁶²

Slika 9. Tehnika resekcije jetre primenom radiofrekventne energije **a)** posle ultrazvučnog pregleda planirana linija resekcije se označi dijatermijom **b)** elektroda se potom plasira horizontalno i aktivira **c)** kako dejstvo elektrode napreduje koagulisana površina se seče skalpelom **d)** plan disekcije se otvara postepeno i pod kontrolom oka.



Ovaj ciklus koagulacije i sečenja se može opisati kao proces stvaranja cilindra koagulisano i desikovanog tkiva jetre dužine 30mm i širine 6-8 mm aplikovanjem radiofrekventne energije

kroz neizolovani vrh elektrode koji se uvodi u parenhim jetre, a potom se koagulirano tkivo razdvaja hirurškim skalpelom i/ili makazama. U suštini, ovaj neizolovani vrh elektrode se koristi na isti način kao i ultrasonični disektor. Odvajanje parenhima jetre se uvek radi u pravcu od intaktne ili isečene površine jetre u masu jetre, i sa anteriornog ka posteriornom aspektu jetre. Transekcija parenhima jetre se postiže u sekvencijalnim ciklusima koagulacije i sečenja, pod direktnom kontrolom oka nezavisno od toga da li se radi anatomski ili neanatomski resekcija jetre.

Dobijene ivice resekcije se sastoje od koaguliranog i desikovanog (potpuno dehidriranog) praktično zavarenog tkiva jetre. Budući da su mali krvni sudovi zatvoreni tokom multiplih brzih sekvencijalnih ciklusa koagulacije i ekscizije, operativno polje je praktično beskrvno. Ova tehnika omogućava da se sve relevantne intraparenhimske strukture mogu identifikovati bez prethodnog termičkog oštećenja.

Kada se resekcija jetre obavlja zbog metastaza kolorektalnog karcinoma, sekvencijalna tehnika koagulacije i ekscizije pomoću aplikacije radiofrekventne energije olakšava neanatomski, ograničene, poštedne resekcije jetre, bez obzira na to da li su ravni transekcije ravne ili zakrivljene. Koagulacija i razdvajanje parenhima jetre počinje u tački koja je najbliža pretpostavljenom pravcu priliva krvi.

Transekcijska ravan se oblikuje u skladu sa položajem tumora u odnosu na hepatične vene i glisonove pedikle, uz poštedu najvećeg mogućeg dela nezahvaćenog parenhima jetre.

Kada se resekcija jetre obavlja zbog hepatocelularnog karcinoma, prednost se daje segmentno orijentisanoj, anatomskoj resekciji jetre, kad god je to moguće. Po intraoperativnoj ultrazvučnoj eksploraciji, identifikuje se zahvaćeni pedikl, i prilazi mu se kroz hepatektomiju tehnikom sekvencijalne koagulacije i ekscizije. Ovaj pedikl se privremeno klemuje, procenjuje se označena zona, i ako je zadovoljavajuća, prelazi se na transekciju jetre vođenjem igle koja oslobađa radiofrekventnu energiju duž demarkacione linije korišćenjem tehnike sekvencijalne koagulacije i ekscizije uz minimalni gubitak krvi.

1.5. MULTIMODALNO LEČENJE BOLESNIKA SA HEPATOCELULARNIM KARCINOMOM

1.5.1. UVOD

Globalno, učestalost hepatocelularnog karcinoma (HCC) svrstava ovaj tumor na peto mesto po učestalosti s tim da se u nekoliko proteklih godinama registruje kontinuiran porast u zemljama Evrope, SAD i Japana.⁶³ Ovaj karcinom karakteriše loša prognoza i treći je po učestalosti smrtnog ishoda povezanog sa malignom bolešću.^{63,64} U Evropi je 2008. godine dijagnostikovano 65.000 novih slučajeva uz mortalitet od oko 60.000 dok je danas na svetskom nivou broj novootkrivenih oko 745.000 godišnje uz mortalitet koji je skoro identičan ovom broju.⁶⁵ Najznačajniji faktori rizika za razvoj HCCa su hronična virusna infekcija (hepatitis B (HBV) i C (HCV)), ne-alkoholni steatohepatitis (NASH), konzumiranje alkohola i ekspozicija aflatoksinu.⁶⁵

U 80–90% slučajeva HCC se razvija na terenu ciroze jetre nezavisno od etiologije bolesti mada su najznačajniji faktori HBV, HCV, hemohromatoza i alkoholna ciroza.⁶⁵ Bolesnici sa cirozom jetre su opterećeni godišnjom incidencom razvoja HCCa od oko 3–5%.⁶⁶ Lečenje bolesnika sa HCCom zahteva multimodalni pristup budući da se radi o vrlo kompleksnoj kategoriji bolesnika koji istovremeno imaju dve bolesti – cirozu jetre i karcinom.

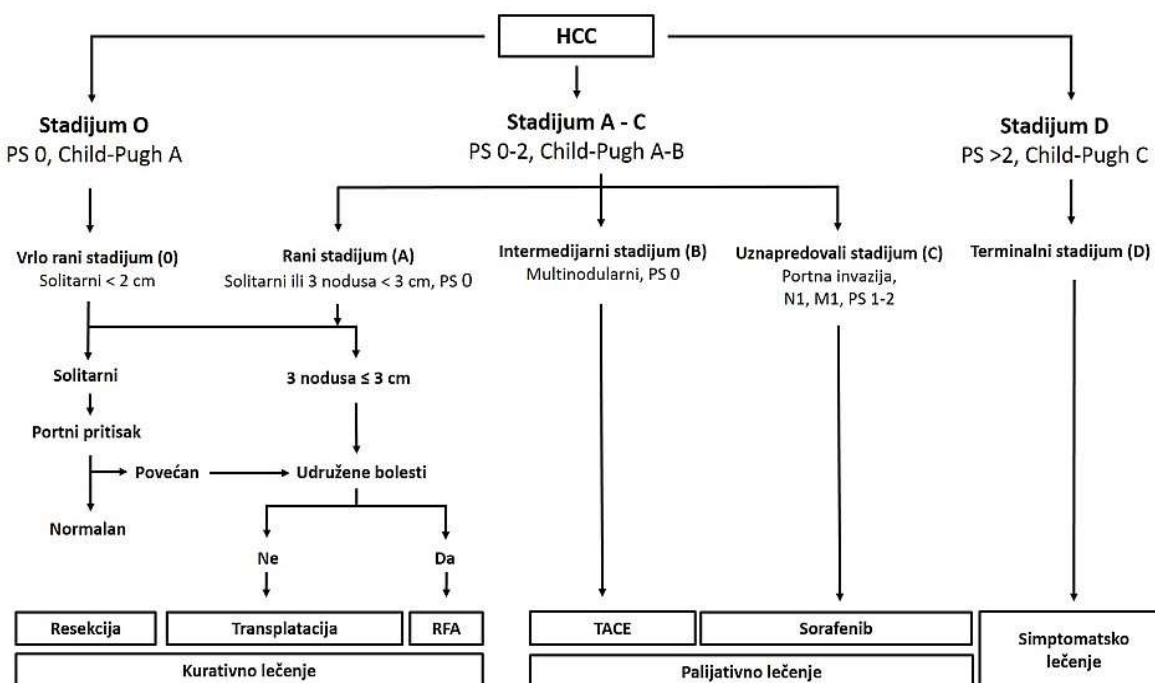
1.5.2. STAŽIRANJE BOLESTI

Danas je u zapadnom svetu preovladao sistem stažiranja bolesti prema Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) klasifikaciji (Slika 10). Ovo je istovremeno sistem stažiranja, prognoze i alokacije određenog modaliteta lečenja definisanom stadijumu bolesti. Ovaj najčešće primenjivan sistem stažiranja bolesti za bolesnike sa HCCom i cirozom jetre preporučen je od Evropske i Američke asocijacije za proučavanje jetre (EASL i AASLD).^{65,66,67} Njegova pouzdanost je potvrđena u različitim kliničkim studijama.⁶⁵ Pored ovog sistema postoje i drugi kao što su 7. TNM klasifikacija prema *American Joint Committee on Cancer*; Okuda sistem; francuski scoring system; CLIP klasifikacija (*Cancer of the Liver Italian Program*); CUPi skor (*Chinese University Prognostic Index*) i JIS skor (*Japan Integrated Staging*).⁶⁵⁻⁶⁸

EASL i AASLD u svojim preporukama nedvosmisleno podržavaju BCLC klasifikaciju jer ovaj sistem stažiranja objedinjava i prognozu i specifičnu terapiju za određeni stadijum bolesti.⁶⁵ BCLC klasifikacija se bazira na prognostičkim kriterijumima (stadijum tumora, funkcija jetre, performance status) i na varijablama zavisnim od terapije koje su dobijene na osnovu kohortnih i randomizovanih kliničkih studija.⁶⁵ Međutim, i BCLC klasifikacija ima svoja ograničenja koja su predstavljena u Tabeli 4.

U kliničkoj praksi vodič predstavlja preporuku za određenu terapijsku odluku, ali se može desiti da u određenom kliničkom kontekstu vodič ne pruža najbolji terapijski pristup za svakog konkretnog bolesnika. Iz tih razloga lečenje bolesnika treba da bude individualizovano a ne usko bazirano na direktivi vodiča i svakako treba da uključi rad jednog multidisciplinarnog tima.⁶⁹

Slika 10. BCLC sistem stažiranja



1.5.2.1. BCLC STADIJUM 0

Stadijum 0 je definisan prisustvom solitarnog tumora promera do 2 cm u dijametru bez metastaza ili vaskularne invazije kod bolesnika sa Child A cirozom i dobrim performance statusom. Kod ovog stadijuma terapijske opcije su resekcija jetre i radiofrekventna ablacija (RFA). Resekcija jetre sa kurativnom namerom obezbeđuje 5-godišnje preživljavanje kod 40-70% bolesnika.^{65,70} Učestalost metahronog HCCa tri godine posle resekcije je oko 50% a posle pet godina je preko 70%.⁷⁰

Alternativni terapijski modalitet je RFA koja je izvodiva u oko 90% slučajeva, sa kompletnom lokalnom kontrolom bolesti kod 99% bolesnika i 5-godišnjim preživljavanjem od 68.5%.⁷¹

Iako transplantacija jetre eliminiše displastični potencijal cirotične jetre tj obezbeđuje izlečenje osnovne bolesti uklanjanjem cirotične jetre ona nije prva terapijska opcija u ovom stadijumu bolesti zbog velikog opterećenja liste čekanja na transplantaciju. Za vreme čekanja na donorsku jetru dolazi do progresije bolesti čime bolesnici gube status kandidata a u tim okolnostima su rezultati lečenja primenom drugih terapijskih modaliteta značajno lošiji. Iz tih razloga transplantacija jetre ne pruža nikakvu terapijsku korist.⁷²

Tabela 4. Ograničenja BCLC sistema stažiranja (prema Graf D i saradnici⁷³)

No	BCLC sistem stažiranja:
1)	ne uvažava lokalizaciju tumora koja je ključna za određivanje resektabilnosti,
2)	ne uvažava etiologiju ciroze,
3)	baziran je na varijablama merenim u trenutku postavljanja dijagnoze a koje se mogu promeniti u kasnijem toku bolesti,
4)	ne uvažava mogućnost transplantacije za bolesnike Child C ciroze sa HCCom van Milanskih kriterijuma,
5)	ne razmatra kontraindikacije za TACE,
6)	preporučuje resekciju jetre za bolesnike sa solitarnim tumorom u odsustvu portne hipertenzije u vrlo ranom (BCLC 0) i ranom stadijumu (BCLC A), bez obzira što portna hipertenzija verovatno ne utiče na preživljavanje ovih bolesnika,
7)	preporučuje resekciju jetre za bolesnike u vrlo ranom (BCLC 0) i ranom stadijumu (BCLC A), ipak resekcija jetre daje dobre rezultate i kod selektovanih bolesnika više uznapređovalog BCLC stadijuma,
8)	ne uvažava mogućnost kombinovane terapije niti definiše terapijske sekvence,
9)	podrazumeva vrlo heterogenu populaciju bolesnika u intermedijarnom stadijumu (BCLC B) uvažavajući ograničenja vezana za tumor i funkciju jetre,
10)	ne razmatra druge terapijske mogućnosti sem sorafeniba kod selektovanih bolesnika sa uznapređovalim stadijumom C i performance statusom 1,
11)	nije preporučen sistem stažiranja za bolesnike koji nemaju cirozu jetre.

1.5.2.2. BCLC STADIJUM A

Stadijum A (rani stadijum) je definisan prisustvom solitarnog tumora veličine od 2–5 cm ili prisustvom 3 tumorska nodusa pojedinačnog dijametra do 3 cm (tzv. Milanski kriterijumi) kod bolesnika Child A/B ciroze i performance statusa 0. Bolesnike u ovom stadijumu karakteriše 5-godišnje preživljavanje od 50–70% posle transplantacije jetre, resekcije jetre ili RFA.^{65,74}

BCLC A bolesnici sa Child A cirozom imaju vrlo ograničenu korist ukupnog preživljavanja ako su lečeni transplantacijom jetre u odnosu na resekciju ili RFA. To upućuje na zaključak da ovi bolesnici nisu optimalna grupa bolesnika za transplantaciju. Tim više kada se ima u vidu koliko je broj donora ograničen.⁷² Bolesnici sa HCCom, a koji nisu kandidati za transplantaciju imaju

bolju prognozu ukoliko je funkcija jetre očuvana što se karakteriše odsustvom relevantne portne hipertenzije i hiperbilirubinemije.⁷⁵

1.5.2.3. BCLC STADIJUM B

Stadijum B (intermedijarni stadijum) karakterišu bolesnici sa multinodularnim HCCom koji ne ispunjavaju Milanske kriterijume ali nemaju udaljene metastaza i vaskularnu invaziju a čiji je performance status 0. Skoro 20% bolesnika sa HCCom pripada ovoj grupi sa 2-godišnjim preživljavanjem od oko 50% i medijanom preživljavanja od 16 meseci kod nelečenih bolesnika.^{76,77}

Terapijska opcija kod ove grupe bolesnika je transarterijska hemoembolizacija kao selektivna tehnika kojom se u jetru ubrizgavaju hemoterapijska sredstva na specijalnim nosačima leka.

Pored TACE ovi bolesnici se mogu lečiti i primenom nove tehnike koja se sve češće ispituje u različitim kliničkim studijama a to je interna radioembolizacija (SIRT) kojom se izvor zračenja (male partikule) selektivno ubrizgava u deo parenhima jetre u kome se nalazi tumor.⁷⁸

TACE produžava život ovih bolesnika do medijane od 20 meseci mada postoje i kliničke studije koje ukazuju na preživljavanje čija je medijana od 34 do 48 meseci.^{79,80}

Ovako velike razlike u preživljavanju bolesnika su posledica činjenice da se radi o vrlo heterogenoj populaciji bolesnika u pogledu ograničenja vezanih za tumor i za funkciju jetre a svakako da i razvoj TACE tehnika ima svoj uticaj.

1.5.2.4. BCLC STADIJUM C

Stadijum C (uznapredovali stadijum) karakteriše ekstrahepatično širenje bolesti (limfne žlezde ili udaljene metastaze) ili makrovaskularna invazija (segmentna ili portna) ili prisustvo simptomatske bolesti (performance status 1–2). Nelečeni bolesnici imaju medijanu preživljavanja od oko 6 meseci.⁸¹

Sorafenib predstavlja standardnu terapiju bolesnika BCLC C stadijuma koji obezbeđuje poboljšanje ukupnog preživljavanja.⁸² Strogo odabrana grupa ovih bolesnika sa minimalnim ekstrahepatičnim širenjem može imati korist od lokoregionalne terapije (TACE/SIRT ili RFA) u kombinaciji sa sorafenibom, budući da većina bolesnika (75%) umire zbog dekompenzacije jetre i intrahepatične progresije tumora a samo mali broj bolesnika umire zbog metastatske bolesti.⁸³

1.5.2.5. BCLC STADIJUM D

Stadijum D (terminalni stadijum) karakterišu bolesnici sa Child C cirozom van transplantacionih kriterijuma ili bolesnici sa vrlo lošim performance statusom (PS 3–4). Medijana preživljavanja ove grupe bolesnika je oko 3 meseca.^{67,76} a terapijska opcija je simptomatsko lečenje⁶⁵, mada vrlo

selektovana grupa bolesnika sa Child C cirozom i ograničenim tumorom koji je u okviru ili na granici Milanskih kriterijuma može biti lečena i transplantacijom jetre.⁸⁴

1.5.3. RESEKCIJA JETRE

Hirurško lečenje i to R0 resekcija jetre je primarna terapijska opcija kod bolesnika sa HCCom u uslovima kada nema ciroze jetre niti udaljenih metastaza. Ali samo 5–15% bolesnika sa HCCom ima “normalan” parenhim jetre bez znakova ciroze.^{65,85,86}

Dok se HCC kod bolesnika sa cirozom najčešće otkrije relativno rano zbog redovnog skrininga ili kontrolnih pregleda, kod bolesnika sa neizmenjenim parenhimom jetre bolest ostaje dugo asimptomatska te se u trenutku postavljanja dijagnoze bolest prezentuje tumorom većih dimenzija (preko 10cm).^{87,88} Međutim, jedini kurativni vid lečenja ovih bolesnika je je resekcija jetre kada je moguće ukloniti i do 70-80% parenhima jetre. Nasuprot njima, bolesnici sa cirozom jetre moraju imati najmanje 40% rezidualnog volumena u cilju očuvanja funkcije jetre, tako da predviđanje budućeg rezidualnog volumena jetre (FLR) ima veliki značaj za postoperativni morbiditet i mortalitet.

Trodimenzionalno merenja volumena jetre na osnovu multidetektor kompjuterske tomografije (MDCT) i upotreba postprocesing softvera su postali metoda izbora za određivanje budućeg rezidualnog volumena jetre (FLR) posle resekcije.

U slučaju potrebe za resekcijom većeg volumena jetre moguća je primena portno venske embolizacije (PVE) koja predstavlja efikasno sredstvo za izazivanje hipertrofije ne-embolisanog dela jetre. U idealnim kliničkim situacijama PVE može postići porast FLR od 20-46% posle 2-8 nedelje.^{89,90} Zbog toga, kod bolesnika sa nedovoljnim FLR PVE predstavlja važan prvi korak koji može da obezbedi kasniju resekciju potrebnog volumena jetre.

Druga mogućnost koja obezbeđuje uticaj na FLR ali samo u izuzetnim okolnostima je in situ transekcija parenhima jetre kombinovana sa podvezivanjem grane portne vene čime se obezbeđuje značajna hipertrofija dela parenhima sa prohodnim sistemom portne vene. Ovo je hirurška strategija koja podrazumeva 2 operativna zahvata u situacijama kada je potrebno ukloniti značajno veliki volumen tkiva jetre.^{91,92} Ali važno je razumeti da ova procedura nije zamena za PVE. Ona se može primeniti kod bolesnika čiji je FLR izuzetno mali. Dugoročni rezultati hirurškog lečenja bolesnika sa HCCom u odsustvu ciroze pružaju 5-godišnje preživljavanje bez recidiva bolesti od 50% a najznačajniji prognostički faktori su status resekcione margine, vaskularna invazija i gradus tumora.^{86,93,94}

Posle kurativne resekcije oko 50% bolesnika razvija recidiv bolesti unutar perioda od 2 godine. Ukoliko se radi o intrahepatičnom recidivu bolesnike treba lečiti novom resekcijom koja daje iste rezultate kao i inicijalna resekcije a transplantaciju treba razmatrati samo u izuzetnim slučajevima kada je recidiv tumora neresektabilan.⁹⁵

Hirurško lečenje tj. resekcija jetre je indikovana kod onih bolesnika sa cirozom i HCCom kod kojih je prognoza bolesti determinisana dominantno tumorom a ne samom cirozom. Međutim i u idealnim okolnostima često su kod ovih bolesnika moguće samo ograničene resekcije jetre. Ikai i saradnici su prikazali 5-godišnje preživljavanje od 45% u seriji 6.785 bolesnika sa cirozom i HCCom lečenih resekcijom jetre.⁹⁶ Stope preživljavanja od 60% posle 5 godina mogu se postići kod bolesnika sa Child A cirozom i tumorom promera od 2 cm.⁹⁵ Recidiv posle resekcije se kod bolesnika sa cirozom javlja u 80% bolesnika unutar perioda od 5 godina^{65,70}, kada je re-resekcija retko kada moguća.

Slabost BCLC klasifikacije je činjenica da se resekcija jetre preporučuje isključivo kod bolesnika sa solitarnim tumorom u odsustvu portne hipertenzije. Međutim novija istraživanja pokazuju da portna hipertenzija možda i nema značajan uticaj na preživljavanje bolesnika lečenih resekcijom jetre⁹⁷ i da ovu metodu lečenja možemo ponuditi pažljivo selektovanoj grupi bolesnika koji imaju viši stadijum prema BCLC klasifikaciji.⁹⁸

1.5.4. TRANSPLANTACIJE JETRE

Transplantacija jetre (LT) je vid lečenja koji obezbeđuje uklanjanje tumora ali i okruženja u kome se tumor razvija tj cirotično izmenjene jetre. Iz tih razloga LT je najbolji kurativni vid lečenja. Pa ipak kod bolesnika BCLC stadijuma A sa Child–Pugh A cirozom ona pruža mali benefit ukupnog preživljavanja u poređenju sa resekcijom ili RFA. U tim okolnostima LT nije najoptimalniji vid lečenja kada se zna da je broj donora vrlo ograničen.⁷²

Prva LT je obavljena 1963. godine a kako bi se prevazišao problem ograničenog broja donora Raia i saradnici su prvi promovisali LT od živih davaoca (LDLT).⁹⁹ Pre nego što su Mazzaferro i saradnici identifikovali pretransplantacione karakteristike tumora poznate kao “Milanski kriterijumi” koji predviđaju povoljan ishod posle LT, preživljavanje bolesnika primenom ove metode lečenja bilo je izuzetno loše (od 18% to 40%).^{100,101} Veličina tumora i broj tumorskih nodusa (pojedinačni tumor dijametra do 5 cm ili 3 tumora pojedinačnog dijametra do 3 cm) obezbeđuju dugoročan ishod lečenja bez recidiva a posle sprovedene LT.

Tumorska infiltracija limfnih žlezda i krvnih sudova povezana je sa visokom stopom recidiva i za ove bolesnike LT je kontraindikovana. Iako su predikcioni kriterijumi za nastanak recidiva posle LT postali precizniji broj bolesnika sa smrtnim ishodom koji čekaju na transplantaciju jetre ostaje vrlo visok. Bolesnici sa HCCom koji imaju nizak MELD skor najčešće imaju progresiju bolesti dok čekaju na LT. Iz ovih razloga je regulatorno telo (*United Network of Organ Sharing*) izmenilo strategiju za bolesnike sa HCCom¹⁰² tako da bolesnici čiji se tumor nalazi unutar Milanskih kriterijuma automatski dobijaju dodatne MELD poene kako bi se izjednačila šansa za transplantaciju jetre bolesnicima sa i bez HCCa.

Kalifornijski univerzitet u San Francisku (UCSF) je pokazao da HCC bolesnici sa solitarnim tumorom dijametra do 6.5cm ili 3 tumora ukupnog dijametra do 8cm imaju sličan ishod lečenja kao i bolesnici koji ispunjavaju Milanske kriterijume.¹⁰³ Više studija je potvrdilo ove rezultate tako da 5-godišnje preživljavanje ovih bolesnika iznosi 60% do 80%.^{104,105} U zemljama u kojima se na transplantaciju čeka više od 6 meseci porastao je interes za LDLT. Više studija je pokazalo

da je 5-godišnje preživljavanje kod LDLT oko 80% što je komparabilno sa stopom preživljavanja posle LT.^{106,107}

1.5.5. RADIOFREKVENTNA ABLACIJA I PERKUTANA INSTILACIJA ALKOHOLA

Više od 25 godina lokalna ablacija ranog HCCa predstavlja prvu terapijsku liniju bolesnika koji nisu kandidati za resekciju jetre. Postoje različite tehnike lokalne ablacije tumora počev od perkutane instilacije alkohola (PEI) sa ultrazvučnim ili CT navođenjem gde se tumorska nekroza postiže ćelijskom dehidratacijom i denaturacijom proteina. Dalje, radiofrekventna ablacija (RFA) dovodi do termalne ablacije putem visokofrekventne naizmenične struje (u opsegu od 350–500 kHz). I RFA se izvodi postavljanjem malih elektroda u tumor ultrazvučnim ili CT navođenjem.¹⁰⁸ Istorijski, PEI je prva ablaciona tehnika koja je uvedena u kliničku praksu sa kompletnim odgovorom u 90% tumora manjih od 3cm a sa porastom dijametra tumora (od 3–5cm) smanjuje se procenat tumora sa kompletnim odgovorom (postoji kod 75%). Ukoliko je dijametar tumora veći od 3m PEI je povezana sa visokom stopom recidiva (43%). Kod bolesnika sa Child A cirozom i ranim stadijumom HCCa PEI karakteriše 5-godišnje preživljavanje od 47–53%.¹⁰⁹

Danas je RFA standardna terapija za ovu kategoriju bolesnika budući da su randomizovane kliničke studije pokazale njenu superiornost u odnosu na PEI. Iako je 5 randomizovanih kliničkih studija demonstriralo superiornost RFA u odnosu na stopu kompletnog lokalnog odgovora samo 3 od 5 studija je pokazalo benefit u odnosu na ukupno preživljavanje.¹¹⁰ Tri RCT su poredile RFA i resekciju jetre kod bolesnika sa HCCom. Chen i saradnici su pokazali da je 3-godišnje ukupno preživljavanje bilo 71.4% posle RFA i 73.4% posle resekcije kod bolesnika sa solitarnim HCCom dijametra ≤ 5 cm. Međutim, RFA je bila praćena manjim brojem komplikacija, manjim bolom i kraćom hospitalizacijom.¹¹¹ Huang i saradnici u studiji na 230 bolesnika sa HCCom (unutar Milanskih kriterijuma) pokazali su da je 5-godišnje preživljavanje bilo 54.8% za RFA grupu a 75.7% za grupu sa resekcijom jetre.¹¹² Feng i saradnici su uključili 168 bolesnika sa HCCom (solitarni tumor manji od 4cm i do 2 tumorska nodusa) i randomizovali ih u 2 grupe po 84 bolesnika za RFA i resekciju. Trogodišnje ukupno preživljavanje bilo je 74.8% kod bolesnika tretiranih resekcijom i 67.2% u grupi RFA.¹¹³ Meta-analiza je pokazala da je u slučaju multinodularnih tumora resekcija superiorna u odnosu na RFA ako se posmatra ukupno preživljavanje. U slučaju solitarnih tumora dijametra do 2cm slično ukupno preživljavanje daje i RFA i resekcija jetre. Više ne-randomizovanih studija je prikazalo stopu kompletne ablacije od 80–100% za HCC ≤ 3 cm, 50–80% za HCC od 3–5cm, i 25% za HCC od 5cm.^{71,114,115} RFA sama ili u kombinaciji sa TACE može predstavljati neoadjuvantni terapijski modalitet za bolesnike koji su unutar Milanskih kriterijuma a nalaze se na listi za transplantaciju. Primena ovih metoda lečenja ima za cilj da spreči progresiju bolesti i smanji broj bolesnika koji time gube status kandidata.^{116,117}

1.5.6. DRUGE LOKO-REGIONALNE TERAPIJSKE OPCIJE

1.5.6.1. High-intensity focused ultrasound ablation (HIFA – ultrazvučna fokusirana ablacija visokog intenziteta)

HIFU koristi ultrazvučne talase frekvence od 0.8–3.5 MHz koje emituje ekstrakorporalni emiter stvarajući ultrazvučni talas visoke energije koji generiše temperaturu od 55 °C čime se postiže nekroza tumora. HIFU je neinvazivna perkutana procedura testirana na bolesnicima sa HCCom.¹⁰⁸ Wu i saradnici su prikazali rezultate kombinovane terapije TACE i HIFU koja dovodi do naglašenog antitumorskog efekta i komparabilnog preživljavanja u poređenju sa izolovanom TACE u kohorti od 55 bolesnika sa uznapredovalim HCCom.¹¹⁸ Slični rezultati su prikazani u drugim studijama i meta-analizama.^{119,120}

1.5.6.2. Laserom-indukovana termalna ablacija (LITT)

Kod LITT ablacije, perkutano pozicionirana optička vlakna prenose laserski snop u tretirani tumor indukujući koagulacionu nekrozu.¹⁰⁸ U retrospektivnoj multicentričnoj studiji na 432 HCC bolesnika sa cirozom jetre (80% sa solitarnim tumorom, 20% sa 2 ili 3 tumora) medijana preživljavanja je bila 47 meseci.¹²¹ Druga multicentrična studija na 520 bolesnika sa HCCom pokazala je kompletan odgovor kod 60% tumora nezavisno od njihove veličine, a 81% kod tumora manjih od 3 cm.¹²²

1.5.6.3. Mikrotalasna ablacija (MWA)

Mikrotalasna ablacija je vid termalne destrukcije tumora koja nastaje kao posledica indukcije naizmeničnog električnog polja. Prvo se odgovarajuće antene perkutano uvedu u tumorsku masu a potom se aktivira mikrotalasna energija koja dovodi do termalne destrukcije.¹⁰⁸ U retrospektivnoj studiji Liang i saradnika 288 bolesnika sa HCCom promera 3.75 +/- 1.58cm lečeno je ovom metodom i postignuto je 5-godišnje preživljavanje kod 51% bolesnika.¹²³ I drugi autori su imali slične rezultate kada je dijametar tumora bio između 3 i 5 cm (5-godišnje preživljavanje od 46.5%), međutim sa povećanjem dijametra tumora od 5 do 8 cm, 5-godišnje preživljavanje je smanjeno na 13.1%.¹²⁴

1.5.6.4. Stereotaksična zračna terapija (SBRT)

Stereotaksična zračna terapija je postala izvodiva i bezbedna tehnika za fokalni HCC kao rezultat tehnološkog napretka zračne terapije jetre.¹²⁵ Bujold i saradnici su publikovali rezultate studija faze I i II za HCC bolesnike koji nisu bili kandidati za lokoregionalnu terapiju.¹²⁶ Lokalna kontrola bolesti u prvoj godini je postignuta kod 87% bolesnika mada je toksičnost gradusa 3 i više bila prisutna kod 30% bolesnika.¹²⁶ Pojedine studije su ukazale da SBRT može biti dobra terapijska opcija za bolesnike koji čekaju na transplantaciju (“bridging” terapija)¹²⁷ ili alternativa za RFA sa odličnom lokalnom kontrolom bolesti od 93% posle 1-2 godine.¹²⁸

1.5.7. Transkateterska terapija

Transkateterska terapija se sprovodi interventnom vaskularno-radiološkom procedurom kojom se transarterijski u parenhim jetre pozicionira kateter. Kroz katere se aplikuje hemoterapijsko sredstvo (transarterijska hemoembolizacija – TACE) ili partikule koje su emiteri zračenja (selektivna interna radijaciona terapija - SIRT).

1.5.7.1. Transarterijska hemoembolizacija

Transarterijska hemoembolizacija (TACE) je interventna vaskularno-radiološka procedura namenjena lečenju bolesnika sa neresektabilnim HCCom (BCLC B, intermedijarni stadijum). Ova procedura obezbeđuje medijanu preživljavanja od 20 meseci a u nekim studijama čak i do 48 meseci^{79,80} što je značajno više u odnosu na najbolju simptomatsku terapiju. Efekat kateterski vođene TACE je baziran na kombinovanju loko-regionalne hemoterapije (LRHT) i devaskularizacije tumora. Iako ne postoje definisane smernice i vodiči za primenu TACE postoje napori da se poveća efikasnost ove terapije a da se smanje neželjeni efekti.

“Klasična” TACE terapija podrazumeva aplikaciju emulzije hemoterapeutika i lipiodola čime se kombinuje efekat embolizacije i leka koga prenosi nosač. U kliničkoj praksi koriste se i potentnija embolizaciona sredstva kao što su polivinil alkohol (PVA) ili želatinske partikule, autologni krvni tromb, hidrofilne ili trisakrilne mikrosfere. Za LRHT koriste se lekovi epirubicin, doxorubicin, mitomycin C, carboplatin ili cisplatin.¹²⁹ Ne postoji definisan standard u izboru embolizacionog materijala, hemoterapijskog sredstva, kombinacije hemoterapeutika niti njihove doze u odnosu na telesnu težinu ili volume tumora.

Mikropartikule sfernog oblika postižu homogeniju embolizaciju kapilarne vaskulature tumora što za posledicu ima brže postizanje nekroze.¹²⁹ Pre nekoliko godina u praksu su uvedene partikule koje nose i otpuštaju lek (tzv. drug eluting beads - DEBs) i koriste se kao embolizaciono sredstvo a istovremeno nose različita hemoterapijska sredstva (DEB-TACE); DEBs su potentni nosači leka a istovremeno obezbeđuju trajnu okluziju krvnih sudova. Jedina studija i to randomizovana prospektivna studija koja je direktno poredila DEB-TACE i “klasični” TACE nije uspela da pokaže superiornost jedne od tehnika u evaluaciji tumorskog odgovora 6 meseci posle početka tretmana.¹³⁰ S druge strane retrospektivna studija Guiu i saradnika pokazala je da DEB-TACE prati 6 puta veći rizik od nastanka komplikacija u odnosu na “klasični” TACE.¹³¹ Bonomo i saradnici su pokazali da embolizacija bez primene hemoterapeutika (TAE) daje komparabilne rezultate kao i “klasični” TACE.¹³² Međutim, dve druge studije nisu potvrdile ovaj nalaz.^{133,134}

Apsolutna kontraindikacija za TACE terapiju je resektabilni tumor, dekompenzovana ciroza jetre (Child–Pugh ≥ 8) praćena ikterusom, kliničkom encefalopatijom i refraktornim ascitesom. Druge apsolutne kontraindikacije su velika tumorska masa koja zauzima volume oba lobusa jetre, kompletna tromboza portne vene ili hepatofugalni tok krvi, sistemska infekcija i nekontrolisana koagulopatija. Tehničke kontraindikacije takođe mogu biti prisutne kao što je arteriovenska fistula. Relativne kontraindikacije su delimična tromboza portne vene, granična funkcija jetre, transjugularni intrahepatični portosistemiški šant (TIPPS), povišen bilirubin, srčana ili bubrežna insuficijencija, loš performance status, prisustvo ekstrahepatične bolesti i značajna trombocitopenia ili leucopenia.¹³⁵

1.5.7.2. Selektivna interna radijaciona terapija (SIRT)

Selektivna interna radijaciona terapija (SIRT) koristi kao radionuklide najčešće beta emitere Yttrium-90 – vezane za staklene mikrosfere (TheraSpheres®, 20–30 µm) ili mikrosfere bazirane na smoli (SIRSpheres®, 20–60 µm) koji se transkateterski ubrizgavaju u hepatičnu arteriju. Kao i TACE, SIRT predstavlja palijativnu terapijsku proceduru. Najčešće se SIRT primenjuje kod bolesnika sa ekstenzivnom bolesti kod kojih TACE više nije indikovano. Najčešće se radi o bolesnicima sa velikim ili multifokalnim tumorima. SIRT takođe može biti indikovano i kod bolesnika sa trombozom portne vene.¹³⁶

Retrospektivna studija Salem i saradnika na 245 bolesnika sa HCCom koji su bili lečeni TACE ili SIRT terapijom pokazala je medijanu preživljavanja od 20.5 meseci za SIRT i 17.5 meseci za TACE¹³⁷ ali ova razlika nije imala statističku značajnost. Međutim razlika je pokazana za period do progresije bolesti koja je za SIRT bila 13.3 meseca a za TACE 8.4 meseca. Dve druge retrospektivne studije su pokazale sličan rezultat.^{138,139}

Kontraindikacije za SIRT su kompromitovana funkcija jetre i ekstrahepatični šantovi koji ne mogu biti rešeni embolizacijom. Plućno šantovanje je karakterističan neželjeni efekat SIRT terapije uzrokovan malom dimenzijom mikrosfera. Opšte je prihvaćeno da kumulativna plućna doza od 30 Gy ne bi smela da se premaši tokom SIRT.¹⁴⁰ Uzimajući sve u obzir SIRT može biti terapijska opcija za multifokalni HCC.¹³⁸

1.5.8. Sistemska terapija

Jedina odobrena sistemska terapija za bolesnike sa HCCom BCLC C stadijuma koja obezbeđuje bolje preživljavanje je oralni multi-tirozin-kinazni inhibitor sorafenib. U velikoj, duplo slepoj, placebo kontrolisanoj studiji faze III – SHARP studija (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) koja je sprovedena u zapadnim zemljama ispitivani lek - sorafenib je produžio medijanu preživljavanja od 7.9 meseci u placebo grupi do 10.7 meseci u tretiranoj grupi (HR= 0.69; 95% CI:0.55–0.87; p=0.00058).⁸² Vreme do progresije bolesti je poboljšano primenom ovog leka od 2.8 meseci do 5.5 meseci a što je verifikovala nezavisna grupe radiologa. Rezultate ove studije potvrdila je druga velika studija faze III tzv. Azijsko-Pacifička studija sa medijanom ukupnog preživljavanja od 6.5 meseci u grupi koja je primala sorafenib naspram 4.2 meseca u placebo grupi (HR 0.68; 95% CI: 0.50–0.93; p = 0.014).¹⁴¹ Obe studije su potvrdile da se sorafenib dobro podnosi. U SHARP studiji ozbiljni neželjeni efekti (AE) su u sorafenib grupi bili prisutni kod 52% bolesnika naspram 54% u placebo grupi, mada su AE 3. stepena bili češći u sorafenib grupi: hand-foot sindrom (8%), dijareja 8%, hipertenzija 2% i abdominalni bol⁸², što potpuno odgovara učestalosti AE u Azijsko-Pacifičkoj studiji. Prekid terapije je u SHARP studiji konstatovan kod 38% bolesnika u sorafenib grupi a 37% u placebo grupi.

Vrlo važna GIDEON - prospektivna, otvorena, opservaciona, multicentrična studija IV faze je sprovedena sa ciljem da evaluiira bezbednost primene sorafeniba kod bolesnika sa HCCom u realnim okolnostima. Analiza rađena tokom sprovođenja studije u 2011. godini pokazala je medijanu preživljavanja od 10.3 meseci za bolesnike sa Child A cirozom i 4.8 meseci za bolesnike sa Child B cirozom.¹⁴¹ Broj i kvalitet AE u ovoj studiji je bio komparabilan sa AE u SHARP i Azijsko-Pacifičkoj studiji.

GIDEON studija je poredila bezbednost primene sorafeniba između bolesnika sa Child A i B cirozom, ali su bolesnici sa Child B cirozom češće prekidali terapiju u odnosu na bolesnike sa Child A cirozom (38% naspram 24%). Iz tog razloga nije moguće izvesti ni konačan zaključak o bezbednosti primene sorafeniba kod bolesnika sa Child B cirozom. Ne postoje kontrolisane studije koje bi poredile ukupno preživljavanje između bolesnika sa Child B cirozom tretiranih sorafenibom i najboljom simptomatskom terapijom. Stoga, nije moguće dati jasnu preporuku za primenu sorafeniba kod bolesnika sa Child B cirozom.¹⁴²

Važno je naglasiti da je većina bolesnika u SHARP i Azijsko-Pacifičkoj studiji imalo Child A cirozu (SHARP studija 95%; Azijsko-Pacifička studija 97%) te na osnovu ovih studija ne možemo izvesti zaključak i preporuka za bolesnike sa Child B cirozom. Postoje kohortne studije koje pokazuju sličan bezbednosni profil za primenu sorafeniba kod bolesnika sa Child B cirozom, ali ovi bolesnici imaju značajno manje ukupno preživljavanje u poređenju sa bolesnicima sa Child A cirozom, što je posledica kompromitovane funkcije jetre.^{143,144}

Ograničene studije faze II i neke retrospektivne studije ukazale su na pozitivne efekte kombinovane terapije sorafenibom i TACE u pogledu preživljavanja do progresije bolesti i kontroli bolesti¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ uz dobro podnošenje kombinovanog terapijskog režima. Velika randomizovana studija faze II - SPACE, koja je uključila 307 bolesnika BCLC-B stadijuma nije pokazala prednost kombinovane terapije u odnosu na preživljavanje bolesnika sa HCCom, što se delom može objasniti i određenim nedostacima same studije.¹⁴⁸ Međutim, druge studije koje se bave ovom problematikom su u toku i rezultati se očekuju u narednim godinama.¹⁴⁹⁻¹⁵²

U zaključku, sorafenib je indikovano za bolesnike sa HCCom i Child A cirozom BCLC C stadijuma; za bolesnike koji imaju progresiju tokom loko-regionalnih terapijskih modaliteta i za bolesnike sa minimalnim ekstrahepatičnim širenjem kod kojih se primenjuje kombinovana terapija (loko-regionalna plus sorafenib).

Najnoviji podaci dobijeni iz STORM studije pokazuju da adjuvantna primena sorafeniba posle resekcije jetre ili loko-regionalnih terapijskih modaliteta ne pruža dodatni benefit kada je u pitanju ukupno preživljavanje bolesnika sa HCCom i cirozom jetre.

Zaključak o multimodalnom lečenju bolesnika sa HCCom:

- BCLC sistem stažiranja određuje terapijski modalitet za definisani stadijum bolesti ali zbog svojih ograničenja lečenje bolesnika treba da bude individualizovano za svakog konkretnog bolesnika uz uvažavanje multidisciplinarnog pristupa.
- Kod bolesnika sa HCCom koji nemaju cirozu jetre niti udaljene metastaze hirurško lečenje tj R0 resekcija predstavlja terapiju izbora. Kod bolesnika sa cirozom jetre resekcija je moguća za bolesnike sa Child A cirozom BCLC stadijuma 0 i A.
- Bolesnici sa HCCom koji ispunjavaju “Milanske kriterijume” predstavljaju grupu bolesnika kod kojih je indikovana transplantacija jetre.

- Terapija izbora za bolesnike sa neresektabilnim HCCom je loko-regionalna: TACE i SIRT su palijativne transarterijske interventne terapijske procedure za bolesnike u intermedijarnom stadijumu (BCLC B) i kompenzovanom funkcijom jetre.
- Sorafenib je standardna sistemska terapija za uznapredovali stadijum bolesti (BCLC C).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su sledeći:

1. Utvrditi izvodljivost velikih resekcija jetre kod bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom na terenu cirotično imenjene jetre određivanjem postoperativnog morbiditeta i mortaliteta
2. Odrediti preoperativne, intraoperativne i patohistološke prognostičke parametre povezane sa najvećim preživljavanjem
3. Ispitati postoperativni oporavak funkcije cirotične jetre primenom statičkih i dinamičkih testova
4. Odrediti regenerativni potencijal cirotične jetre merenjem nivoa TNF α i IL6 u prvih 48h posle resekcije jetre

3. METOD

3.1. Tip studije:

Kohortna studija delom retrospektivna delom prospektivna realizovana na Klinici za digestivnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u periodu od novembra 2001. godine do novembra 2012. godine.

Studija je odobrena od Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

3.2. Ispitanici

Bolesnici sa histološki potvrđenim hepatocelularnim karcinomom operisani na Prvoj hirurškoj klinici u periodu od novembra 2001. do novembra 2012. godine primenom radiofrekventne resekcije jetre kod kojih je urađena velika resekcija (resekcija 3 i više segmenata). U navedenom periodu obrađeno je 116 bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom.

Kriterijumi za uključivanje: Bolesnici sa hepatocelularnim karcinomom (sa ili bez ciroze) kod kojih je urađena velika resekcija jetre.

Isključni kriterijumi: Bolesnici sa mešovitim hepatocelularnim/holangiocelularnim karcinomom, bolesnici kod kojih je infiltrisana donja šuplja vena, glavno stablo portne vene i bolesnici sa ekstrahepatičnim širenjem bolesti.

3.3. Hirurška tehnika

Po uvođenju bolesnika u opštu endotrahealnu anesteziji trbušna duplja se otvara gornjom medijalnom laparotomijom sa desnim sagitalnim produžetkom (J incizija) bez otvaranja dijafragme. Razdvajaju se intra-abdominalne adhezije i falciformni ligament. Peritonealna šupljina se detaljno eksploriše u cilju dijagnostike eventualnog ekstrahepatičkog širenja malignog procesa i lokalnog recidiva kod bolesnika koji je već bio operisan zbog maligne bolesti. Uvek se koristi Thompsonov retraktor kako bi se obezbedila dobra preglednost jetre. Bolesnik se postavlja u anti-Trendelenburgov položaj (glava podignuta za 15°). Na standardni način se mobilise lobus jetre u kome se nalazi tumor u meri koja je neophodan za nameravanu resekciju, izbegavajući nepotrebnu mobilizaciju i manipulaciju jetrom. Intraoperativni ultrazvuk, uz bimanuelnu palpaciju, uvek se radi u cilju određivanja tačnog položaja, obima i broja tumorskih promena, kao i njihovog položaja u odnosu na hepatične vene i glisonove pedikle. Gornja i donja površina jetre se obeleže dijatermijom u cilju određivanja dela parenhima koji će biti reseciran.

Privremena okluzija ulaznih i izlaznih krvnih sudova jetre, anestezija sa niskim centralnim venskim pritiskom i površinski hemostatski agensi nisu potrebni za radiofrekventnu transekciju parenhima jetre. Transekcija jetre se započinje uvođenjem celog neizolovanog vrha elektrode u parenhim jetre. Vrh elektrode se uvodi paralelno sa površinom jetre, 2-3 mm ispod kapsule jetre i duž označenih linija. Radiofrekventna energija se aplikuje brzo povećavajući izlaznu snagu na maksimum, čime se, kada koristimo iglu sa 30mm aktivnim vrhom electrode, postiže približno 30mm dugačak i 6mm širok cilindar bledog, devitalizovanog tkiva jetre za manje od 10 sekundi. Koagulaciona desikacija se nastavlja pravcem naviše, od uvedenog neizolovanog vrha elektrode, do površine jetre čime se boja jetre menja u bledu. Pošto se dobije ovaj cilindar desikovanog tkiva jetre, a elektroda je još uvek na mestu, ovo potpuno devitalizovano tkivo se razdvaja hirurškim skalpelom skroz do neizolovanog vrha electrode. Ovaj ciklus koagulacije i sečenja se može opisati kao proces stvaranja cilindra koagulisano i desikovanog tkiva jetre dužine 30mm i širine 6-8 mm aplikovanjem radiofrekventne energije kroz neizolovani vrh elektrode koji se uvodi u parenhim jetre, a potom se koagulisano tkivo razdvaja hirurškim skalpelom i/ili makazama. U suštini, ovaj neizolovani vrh elektrode se koristi na isti način kao i ultrasonični disektor. Odvajanje parenhima jetre se uvek radi u pravcu od intaktne ili isečene površine jetre u masu jetre, i sa anteriornog ka posteriornom aspektu jetre. Transekcija parenhima jetre se postiže u sekvencijalnim ciklusima koagulacije i sečenja, pod direktnom kontrolom oka nezavisno od toga da li se radi anatomski ili neanatomski resekcija jetre. Krvni sudovi većeg dijametra se podvezuju kako bi se smanjila količina isporučene RF energije.

Radiofrekventna resekcija je rađena Cool-tip™ (Valleylab, Tyco) water - cooled, single, RF tumor ablation elektrodom povezanom sa 480 - kHz 200 - watt generatorom (Valleylab Cool - tip™ RF System). Elektroda od 17 - gauge (4.5 -Fr), dugačka 10 ili 20 cm, sa neizolovanim vrhom dužine 1 ili 3 cm.

3.4. Instrumenti merenja

U studiji su korišćeni sledeći instrumenti merenja: demografski podaci, anamnestički podaci, perioperativni parametri (ASA skor, broj tumorom zahvaćenih segmenata, veličina tumora, broj reseciranih segmenata, trajanje operacije/resekcije, resecirana površina, perioperativna nadoknada krvi, postoperativna hospitalizacija u danima), patohistološke karakteristike tumora, laboratorijske analize, vrednosti lidokainskog testa (preoperativno, 3. i 7. postoperativnog dana), vrednosti nivoa TNF α i IL6 u serumu (preoperativno i 1, 6, 12, 24, 48h postoperativno) i tkivu jetre (isečak tumora, isečak tkiva uz tumor, isečak tkiva udaljenog od tumora uzet na početku resekcije/pojedinačni tkivni uzorak do 1cm³), postoperativni morbiditet (prema Clavienovom sistemu stažiranja) i mortalitet razvrstani u grupe u odnosu na tip operacije, status osnovne bolesti jetre (ciroza jetre) i Child-Pugh status.

Tabela 5. Klasifikacija hirurških komplikacija (prema Dindo D et al¹⁵³)

<i>Gradus</i>	<i>Definicija</i>
Gradus I	Svako odstupanje od normalnog postoperativnog toka bez potrebe za farmakološkim ili hirurškim tretmanom, endoskopskom ili radiološkom intervencijom. Dozvoljeni terapijski režimi su: lekovi kao antiemetici, antipiretici, analgetici, diuretici, elektroliti, i fizioterapija. Ovde spada i infekcije rane.
Gradus II	Zahteva farmakološki tretman lekovima koji su drugačiji od navedenih u gradusu I. Totalna parenteralna ishrana i transfuzija krvi takođe spada u ovu grupu.
Gradus III	Zahteva hirurški, endoskopski ili radiološki tretman
Gradus IIIa	Intervencije za koje nije potrebna opšta anestezija
Gradus IIIb	Intervencija pod opštom anestezijom
Gradus IV	Komplikacije koje ugrožavaju život (uključujući i komplikacije u centralnom nervnom sistemu), potreban je tretman u jedinici intenzivnog lečenja.
Gradus IV a	Disfunkcija jednog organa (uključujući dijalizu)
Gradus IVb	Multiorganska disfunkcija
Gradus V	Smrt bolesnika
Sufiks „d—	Ako bolesnik ima komplikacije u trenutku otpusta (ima neku vrstu invaliditeta)

3.4.1. Određivanje nivoa TNF-a i IL-6 na proteinskom nivou

Tkivo jetre dobijeno biopsijom je izmereno i zamrznuto na -80°C . Zamrznuta tkiva (0.1 g) su homogenizovana u RIPA bufferu (20 mM TRIS-HCl (pH=7.5), 150 mM Na Cl, 1 mM EDTA, 1.0% Triton X-100, 0.5% Nonidet P-40, 0.25% Na-deoxycholate, i 1mM Na-ortovanadat) sa 10 $\mu\text{g/ml}$ inhibitora proteaze (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri). Homogenati su centrifugovani na 13 000 G 30 min na 4°C , supernatanti su sačuvani, a proteinska koncentracija je određena korišćenjem micro-Lowry assay¹⁵⁴ adaptiranog za mikropločice. Kvantitativno određivanje TNF- α i IL-6 proteina je obavljeno ELISA (Ready-SET-Go, eBioscience, San Diego, USA) prema uputstvu proizvođača. Svi uzorci su rađeni u duplikatu, a srednja vrednost je prikazana.

Koncentracija citokina u tkivu jetre je određena odnosom: [koncentracija citokina u tkivu jetre (pg/mL)] / [ukupna koncentracija protein u tkivu jetre (mg/mL)].

3.4.2. Određivanje genske ekspresije TNF-a i IL-6

Evaluacija genske ekspresije IL-6 i TNF α obavljena je pomoću RT-PCR. Za određivanje ukupne RNK tumorsko tkivo je lizirano korišćenjem Tri REAGENT® BD kit (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA). Sinteza cDNK iz ukupne RNK (2 μ g) je izvedena korišćenjem slučajnih prajmera i MultiScribe™ reverzne transkriptaze od High-Capacity cDNK Reverse Transcription Kit (50 U / μ L, Applied Biosystems, CA, USA). Sekvenca PCR prajmera i veličina dobijenih PCR proizvoda za IL-6 gena (GenBank ID: NM_000600.3), TNF α gen (GenBank ID: HK201306.2) i gen b-globin (GenBank ID: V00500.1) su dati u Tabeli 6. PCR reakcije (krajnja zapremina 25 μ L) su sadržale 12,5 μ L TakMan Universal Master Mix, 200 ng cDNK i 10 pmol prajmera. PCR je izvedena korišćenjem sledećeg programa za IL-6 i TNF α : 95 ° C tokom 5 min, 35 ciklusa na 95 ° C tokom 1 min, 60 ° C tokom 1 min, 72 ° C tokom 30 sekundi i 7 minuta na 72 ° C; i za beta-hemoglobini: 95 ° C tokom 10 min, 39 ciklusa na 95 ° C tokom 30 sekundi, 55 ° C tokom 1 min, 72 ° C tokom 30 sekundi i 10 min na 72 ° C. Prisustvo, veličina i količina pojačanog PCR proizvoda je analizirana na 2% agarozu / EtBr gelu sa markerima molekulske težine (O'Gene Ruler 100 bp DNK Ladder, Fermentas). Kvantifikacija PCR opsega je izvedena nakon normalizacije u b-globin signalu koristeći Image Studio Lite v4.0 (LI-COR Biosciences). Rezultati su predstavljeni grafikonom koji odgovara PCR traci. Konačne slike i grafikoni su pripremljeni korišćenjem Adobe Photoshop v10.0 (Adobe Systems Incorporated, CA, USA) i GraphPad Prism V5.04 (GraphPad Software).

Tabela 6. Sekvence PCR prajmera i veličine odgovarajućih PCR proizvoda

Gen	GenBank Accession No.	Primer sekvenca (5'-.....-3')	PCR product size (bp)
IL-6	NM_000600.3	ATGAACTCCTTCTCCACAAGCGC	628
		GAAGAGCCCTCAGGCTGGACTG	
TNFα	HQ201306.2	CGGGACGTGGAGCTGGCCGAGGAG	355
		CACCAGCTGGTTATCTCTCAGCTC	
β-globin	V00500.1	GAAGAGCCAAGGACAGGTAC	268
		CAACTTCATCCACGTTCCACC	

3.5. Statistička analiza

U cilju izvođenja neophodnih statističkih testiranja, korišćen je statistički programski paket SPSS for Windows (18.0).

Na početku istraživanja sve varijable opisane su klasičnim deskriptivnim metodama statistike. Atributivna obeležja opisana su apsolutnim i relativnim brojevima a numerička merama centralne tendencije (aritmetička sredina (X_{sr}) i medijana (MED)) i merama varijabiliteta (standardna devijacija (SD), minimalna i maksimalna vrednost). Prikaz dobijenih rezultata dat je tabelarno i grafički.

Za poređenje atributivnih obeležja posmatranja korišćen je Pirson-ov test (tablice kontingencije) ili Fišer-ov test. Izbor testova za analizu numeričkih obeležja posmatranja vršen je zavisno od prirode njihove raspodele koja je ispitivana korišćenjem Kogloromov–Smirnov-og testa. U slučaju normalne raspodele podataka za testiranje razlike između dve grupe ispitanika korišćen je t-test dok je kod neparametarskih podataka korišćen *Mann-Whitney U* test.

Kaplan Majer-ovim krivama preživljavanja praćen je ishod kod ispitanika sa HCCom. Cox-ovom regresionom analizom ispitivani su prediktori preživljavanja.

Gračna vrednost za prihvatanje radne hipoteze postavljena je na $p < 0.05$.

4. REZULTATI

4.1. OPŠTI PODACI

Analizom je obuhvaćeno 116 bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom kod kojih je primenjena radiofrekventna resekcija jetre na Klinici za bolesti digestivnog sistema Kliničkog centra Srbije u vremenskom periodu od novembra 2001. do novembra 2012. godine. U navedenom periodu kod 41 bolesnika urađena je velika resekcija (resekcija 3 i više segmenata). Od toga 20 bolesnika je imalo cirozu jetre a 21 bolesnik je bio bez ciroze. (Tabela 7)

Tabela 7. Distribucija bolesnika prema statusu ciroze jetre

	N	%
da	20	48,8
Ciroza ne	21	51,2
Ukupno	41	100,0

Distribucija bolesnika prema polu prikazana je u tabeli 8.

Tabela 8. Distribucija bolesnika prema polu

		Pol		Ukupno
		muski	zenski	
Ciroza da	N	13	7	20
	%	65,0%	35,0%	100,0%
Ciroza ne	N	15	6	21
	%	71,4%	28,6%	100,0%
Ukupno	N	28	13	41
	%	68,3%	31,7%	100,0%

Nema statistički značajne razlike između grupa ($X^2=0,196$; $p=0,658$).

U odnosu na starost bolesnika nije nađena statistički značajna razlika u posmatranim grupama bolesnika ($t=1,606$; $p=0,118$) (Tabela 9).

Tabela 9. Distribucija bolesnika prema starosti

Ciroza	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
da	20	65,05	6,917	66,00	51	77
ne	21	59,95	12,698	65,00	21	73
Ukupno	41	62,44	10,488	66,00	21	77

U grupi bolesnika sa cirozom jetre najznačajniji etiološki faktor je hronična hepatitis B virusna infekcija (Tabela 10) a najveći broj bolesnika je imao Child A cirozu (Tabela 11).

Tabela 10. Učestalost etioloških faktora u grupi bolesnika sa cirozom jetre

		Etiologija ciroze				Ukupno	
		Hep B	Hep C	alkoholna	metabolicka		
Ciroza	da	N	12	6	1	1	20
		%	60,0%	30,0%	5,0%	5,0%	100,0%
Ukupno		N	12	6	1	1	20
		%	60,0%	30,0%	5,0%	5,0%	100,0%

Tabela 11. Child status u grupi bolesnika sa cirozom jetre

		Child status		Ukupno	
		A	B		
Ciroza	da	N	12	8	20
		%	60,0%	40,0%	100,0%
Ukupno		N	12	8	20
		%	60,0%	40,0%	100,0%

Nije nađena statistični značajna razlika između dve posmatrane grupe ispitanika u pogledu segmentne lokalizacije tumora (osim za segment V u korist bolesnika bez ciroze) (Tabela 12), veličine tumora (Tabela 13) i broja tumora (Tabela 14).

Tabela 12. Segmentna lokalizacija tumora

		Ciroza				p vrednost
		da		ne		
		N	%	N	%	
Seg1	ne	20	100,0%	19	90,5%	0,488
	da	0	0,0%	2	9,5%	
Seg2	ne	13	65,0%	17	81,0%	0,249
	da	7	35,0%	4	19,0%	
Seg3	ne	12	60,0%	18	85,7%	0,063
	da	8	40,0%	3	14,3%	
Seg4	ne	14	70,0%	13	61,9%	0,585
	da	6	30,0%	8	38,1%	
Seg5	ne	10	50,0%	3	14,3%	0,014
	da	10	50,0%	18	85,7%	
Seg6	ne	11	55,0%	8	38,1%	0,278
	da	9	45,0%	13	61,9%	
Seg7	ne	10	50,0%	9	42,9%	0,647
	da	10	50,0%	12	57,1%	
Seg8	ne	7	35,0%	10	47,6%	0,412
	da	13	65,0%	11	52,4%	

Tabela 13. Veličina tumora

Ciroza	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
da	20	133,50	84,044	105,00	50	400
ne	21	130,48	61,092	125,00	40	250
Ukupno	41	131,95	72,274	120,00	40	400

Nema statistički značajne razlike između grupa ($Z=-0,406$; $p=0,685$).

Tabela 14. Broj tumora

		Broj tumora				Ukupno	
		1	2	3	4		
Ciroza	da	N	16	3	1	0	20
		%	80,0%	15,0%	5,0%	0,0%	100,0%
Ciroza	ne	N	17	1	2	1	21
		%	81,0%	4,8%	9,5%	4,8%	100,0%
Ukupno		N	33	4	3	1	41
		%	80,5%	9,8%	7,3%	2,4%	100,0%

Nema statistički značajne razlike između grupa ($Z=-0,094$; $p=0,925$).

U odnosu na status resekcione margine (R status) i težinu preparata nije nađena statistički značajna razlika između bolesnika sa cirozom i bez ciroze jetre kod kojih je urađena velika resekcija. (Tabele 15 i 16)

Tabela 15. Status resekcione margine

		PH jetre – R status		Ukupno	
		R0	R1		
Ciroza	da	N	12	8	20
		%	60,0%	40,0%	100,0%
	ne	N	16	5	21
		%	76,2%	23,8%	100,0%
Ukupno		N	28	13	41
		%	68,3%	31,7%	100,0%

Nema statistički značajne razlike između grupa ($X^2=1,240$; $p=0,265$).

Tabela 16. Težina preparata

Ciroza	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
da	20	827,00	847,939	600,00	100	4000
ne	21	1293,10	1118,325	850,00	150	3500
Ukupno	41	1065,73	1011,181	750,00	100	4000

Nema statistički značajne razlike između grupa ($Z=1,423$; $p=0,155$).

Nije nađena statistički značajna razlika između dve grupe ispitanika u odnosu na zastupljenost dodatne operacije. (Tabela 17)

Tabela 17. Dodatna operacija

		Dodatna operacija		Ukupno	
		da	ne		
Ciroza	Da	N	6	14	20
		%	30,0%	70,0%	100,0%
	Ne	N	7	14	21
		%	33,3%	66,7%	100,0%
Ukupno	N	13	28	41	
	%	31,7%	68,3%	100,0%	

Nema statistički značajne razlike između grupa ($p=1,000$).

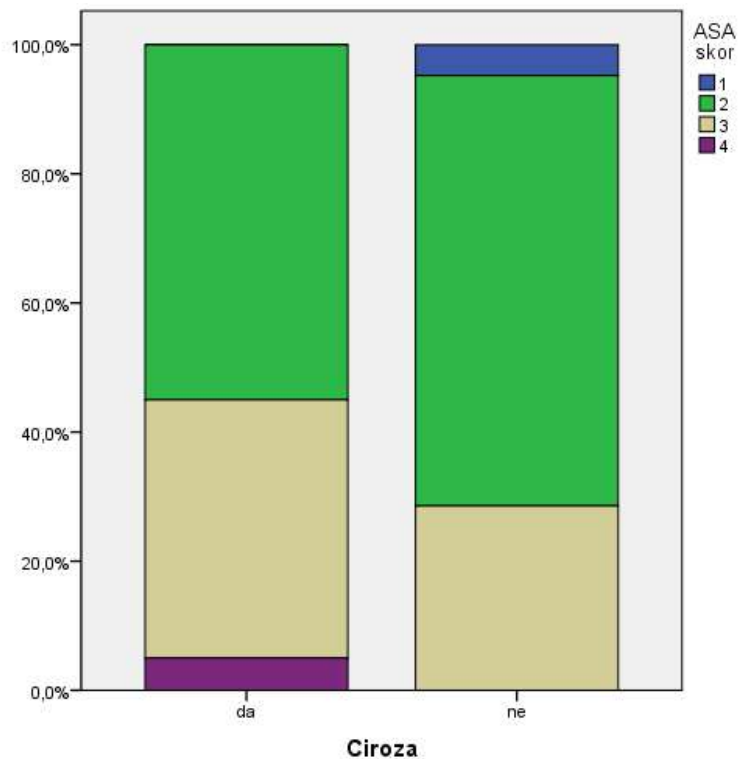
U odnosu na ASA skor nije nađena statistički značajna razlika. (Tabela 18, Grafikon 1)

Tabela 18. ASA skor

		ASA skor				Ukupno	
		1	2	3	4		
Ciroza	Da	N	0	11	8	1	20
		%	0,0%	55,0%	40,0%	5,0%	100,0%
	Ne	N	1	14	6	0	21
		%	4,8%	66,7%	28,6%	0,0%	100,0%
Ukupno	N	1	25	14	1	41	
	%	2,4%	61,0%	34,1%	2,4%	100,0%	

Nema statistički značajne razlike između grupa ($Z=-1,309$; $p=0,190$).

Grafikon 1. ASA skor



U odnosu na trajanje operacije i resekcije jetre nije nađena statistički značajna razlika između dve grupe ispitanika. (Tabele 19 i 20, Grafikon 2)

Tabela 19. Trajanje operacije

Ciroza	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
da	18	366,00	155,243	345,00	120	733
ne	20	355,25	71,146	360,00	180	480
Ukupno	38	360,34	117,056	360,00	120	733

Nema statistički značajne razlike između grupa ($Z=-0,220$; $p=0,826$).

Grafikon 2. Trajanje operacije

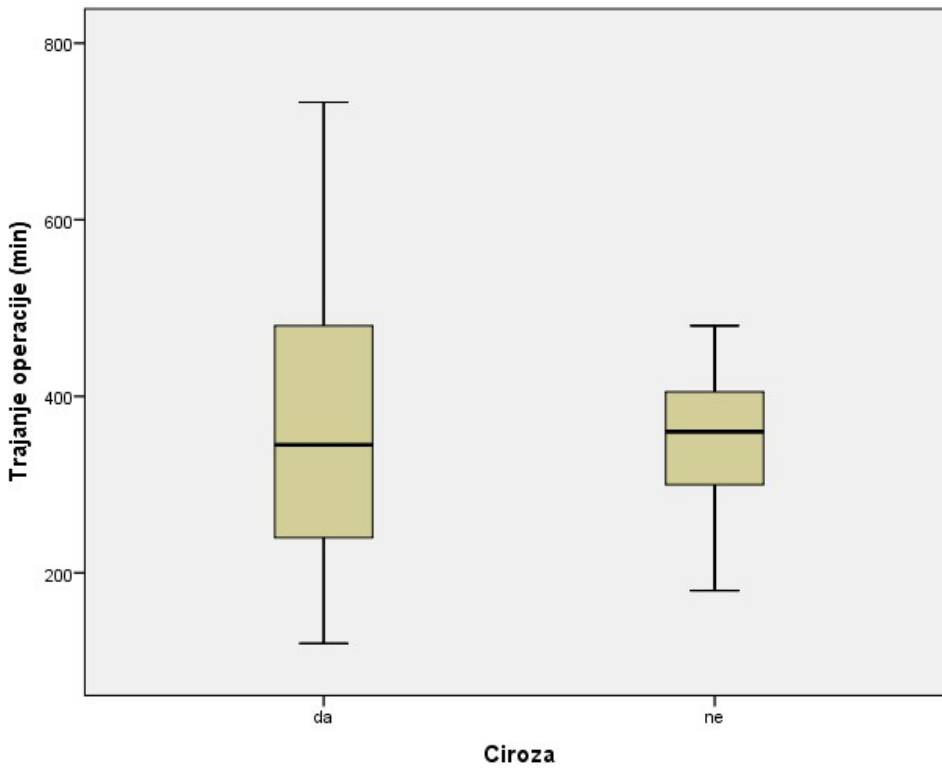


Tabela 20. Trajanje resekcije

Ciroza	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
da	19	110,16	110,055	90,00	20	548
ne	20	84,25	35,736	82,50	25	150
Ukupno	39	96,87	80,919	90,00	20	548

Nema statistički značajne razlike između grupa ($Z=-0,508$; $p=0,611$).

U odnosu na dužinu postoperativnog lečenja nije nađena statistički značajna razlika. (Tabela 21)

Tabela 21. Postoperativno lečenje

Ciroza	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maximum
da	20	17,35	9,292	17,00	2	42
ne	20	19,20	9,209	18,50	4	46
Ukupno	40	18,28	9,179	17,00	2	46

Nema značajne razlike između grupa ($p=0,432$).

4.2. REZULTATI PREŽIVLJAVANJA BOLESNIKA

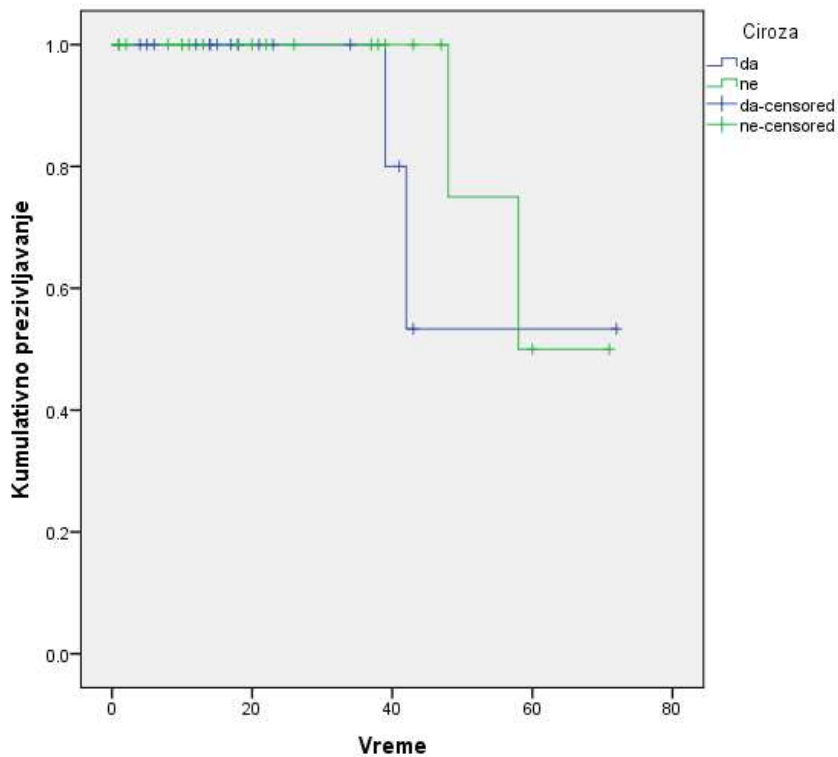
Ukupno prosečno preživljavanje iznosi 60,00 meseci (51,06-68,94), u grupi bolesnika sa cirozom je 57,40 (42,27-72,53), a u grupi bolesnika bez ciroze jetre je 62,00 (4,83-52,52). (Tabela 22, Grafikon 3)

Razlika između grupa nije statistički značajna ($X^2=0,787$; $p=0,375$).

Tabela 22. Ukupno preživljavanje

Ciroza	Total N	N ishoda	Cenzorisano	
			N	%
da	20	2	18	90.0%
ne	21	2	19	90.5%
Overall	41	4	37	90.2%

Grafikon 3. Ukupno preživljavanje



Iz ukupnog uzorka izdvojeno je 63 bolesnika sa cirozom jetre a unutar ove grupe posmatrane su dve populacije bolesnika – sa velikom i malom resekcijom jetre. Takođe nije nađena statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika između bolesnika sa cirozom jetre koji su imali veliku ili malu resekciju jetre. (Tabela 23, Grafikon 4)

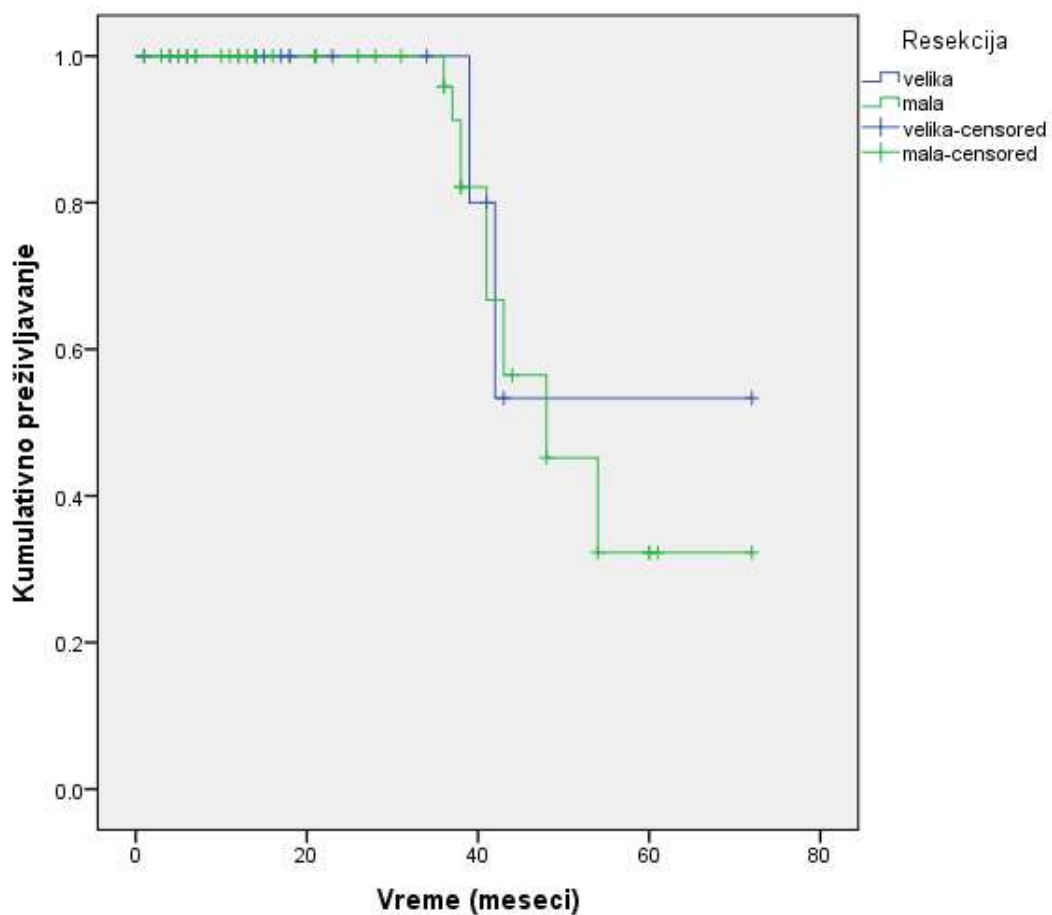
Tabela 23. Ukupno preživljavanje bolesnika sa cirozom jetre

Resekcija	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
velika	20	2	18	90.0%
mala	43	13	30	69.8%
Overall	63	15	48	76.2%

Resekcija	Aritmetička sredina			Median			
	A.S.	SE	95% IP	Median	SE	95% IP	
velika	57.400	7.720	42.269	72.531	.	.	.
mala	53.013	3.205	46.731	59.295	48.000	5.160	37.886 58.114
Ukupno	53.486	2.995	47.617	59.356	48.000	5.316	37.581 58.419

Nema značajne razlike između grupa ($X^2=0,125$; $p=0,724$).

Grafikon 4. Ukupno preživljavanje bolesnika sa cirozom jetre



4.3. KOMPLIKACIJE

U odnosu na učestalost postoperativnih komplikacija nema statistički značajne razlike između dve posmatrane grupe ispitanika. (Tabele 24 i 25, Grafikon 5)

Tabela 24. Učestalost postoperativnih komplikacija

		Komplikacije		Ukupno	
		ne	da		
Ciroza	da	N	5	14	19
		%	26,3%	73,7%	100,0%
	ne	N	3	18	21
		%	14,3%	85,7%	100,0%
Ukupno		N	8	32	40
		%	20,0%	80,0%	100,0%

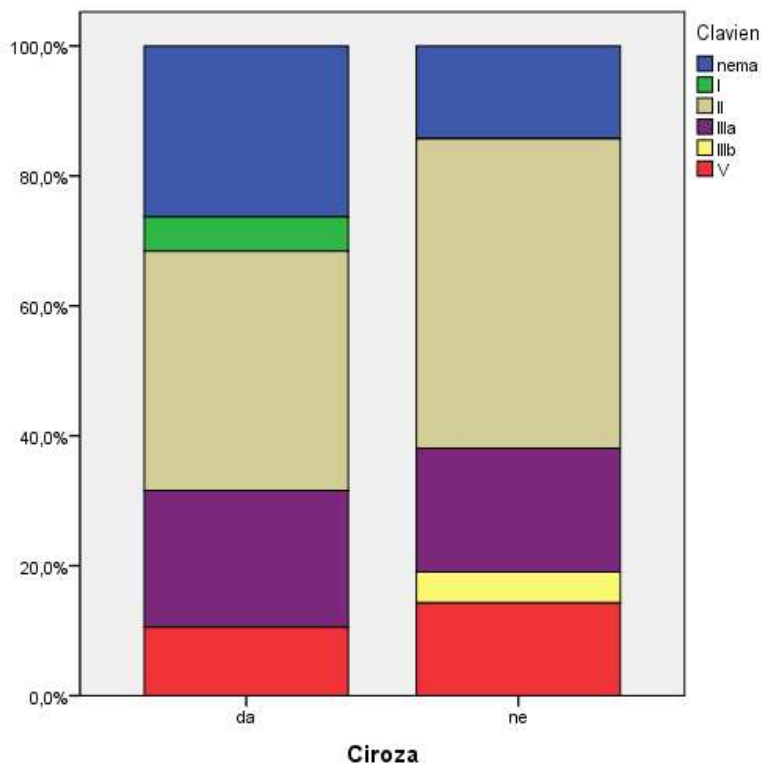
Nema statistički značajne razlike između grupa ($p=0,442$).

Tabela 25. Komplikacije prema Clavienovom sistemu stažiranja

		Clavien						Ukupno	
		nema	I	II	IIIa	IIIb	V		
Ciroza	da	N	5	1	7	4	0	2	19
		%	26,3%	5,3%	36,8%	21,1%	0,0%	10,5%	100,0%
	ne	N	3	0	10	4	1	3	21
		%	14,3%	0,0%	47,6%	19,0%	4,8%	14,3%	100,0%
Ukupno		N	8	1	17	8	1	5	40
		%	20,0%	2,5%	42,5%	20,0%	2,5%	12,5%	100,0%

Nema statistički značajne razlike između grupa ($X^2=0,867$; $p=0,376$).

Grafikon 5. Komplikacije prema Clavienuvom sistemu stažiranja



4.4. PERIOPERATIVNA NADOKNADA KRVI I ALBUMINA

U perioperativnom periodu kod 4 bolesnika je data nadoknada krvi, u grupi ciroza kod jednog bolesnika u količini od 127ml a u grupi bez ciroze kod 3 bolesnika sa maksimalnim volumenom od 980ml- (Tabela 26). U odnosu na zahtev za perioperativnom transfuzijom nije bilo statistički značajne razlike između posmatranih grupa. (Tabela 27, Grafikon 6) Nema statistički značajne razlike između nivoa hemoglobina pre i postoperativno između dve ispitivane grupe bolesnika. (Tabela 28, Grafikon 7)

Tabela 26. Volumen perioperativne nadoknade krvi

Ciroza	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
da	1	127,00	.	127,00	127	127
ne	3	501,33	414,711	274,00	250	980
Ukupno	4	407,75	386,896	262,00	127	980

Tabela 27. Perioperativna transfuzija

		Transfuzija		Ukupno
		da	ne	
Ciroza	da	N 1	19	20
	%	5,0%	95,0%	100,0%
Ciroza	ne	N 3	18	21
	%	14,3%	85,7%	100,0%
Ukupno	N	4	37	41
	%	9,8%	90,2%	100,0%

Nema statistički značajne razlike između grupa ($p=0,606$).

Grafikon 6. Perioperativna transfuzija

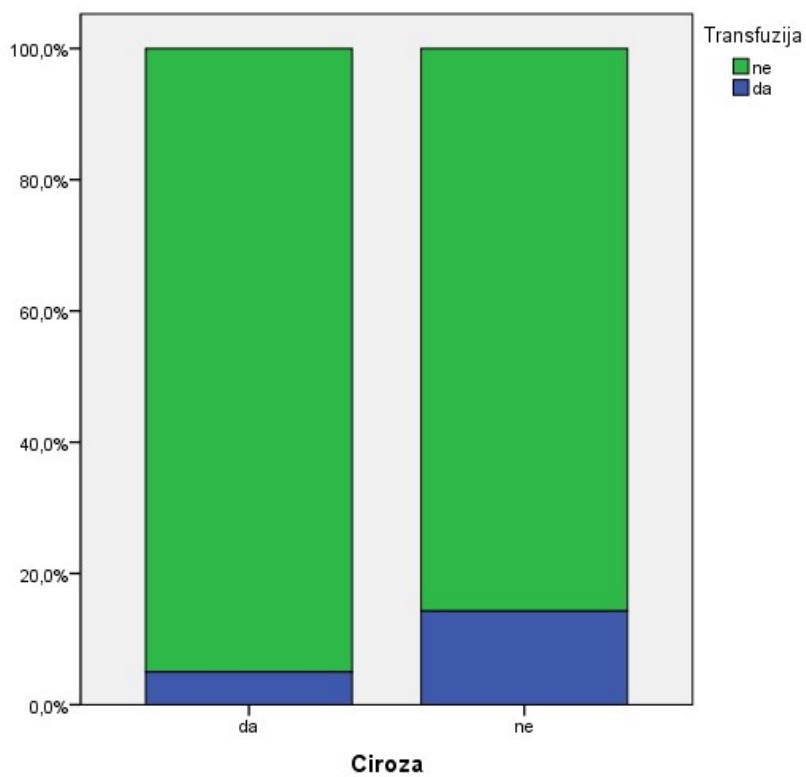


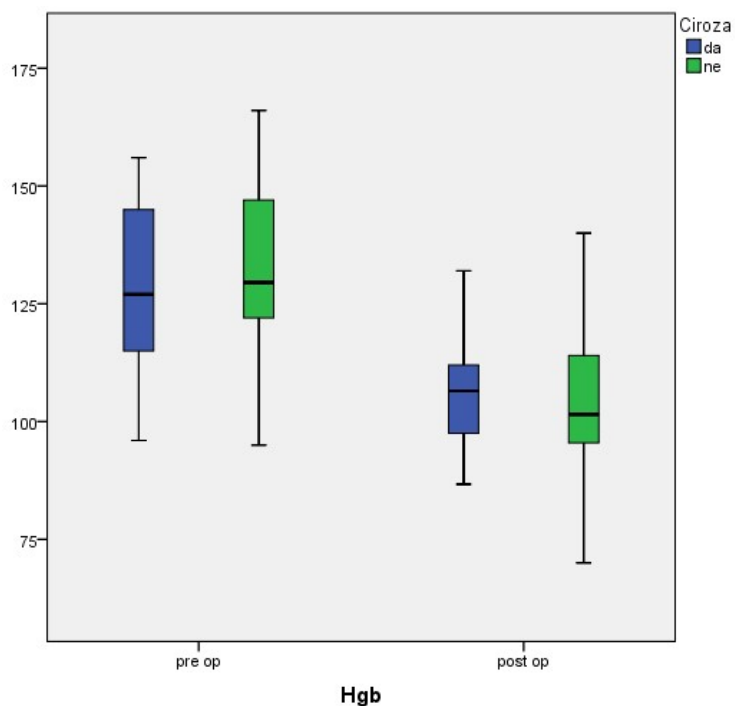
Tabela 28. Preoperativni i postoperativni nivo hemoglobina

Ciroza		N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
da	Hgb pre op	16	127,94	19,416	127,00	96	156
	Hgb post op	16	105,98	12,600	106,50	87	132
ne	Hgb pre op	20	132,40	17,896	129,50	95	166
	Hgb post op	20	104,51	15,716	101,50	70	140
Ukupno	Hgb pre op	36	130,42	18,452	129,50	95	166
	Hgb post op	36	105,16	14,236	102,00	70	140

Postoji statistički značajna razlika nivoa hemoglobina pre-posle kod svih pacijenata zajedno ($F=70,641$; $p<0,001$; $Eta^2=0,675$), ali nema statistički značajne interakcije između merenja (pre-posle) i grupe ($F=0,324$; $p=0,324$; $Eta^2=0,029$).

Naknadnim poređenjima je utvrđeno da nema značajne razlike između grupa u prvom merenju ($p=0,479$) a ni u drugom merenju ($p=0,769$). Ali postoji statistički značajna razlika između merenja unutar grupe ciroza ($p<0,001$) i bez ciroze ($p<0,001$).

Grafikon 7. Preoperativni i postoperativni nivo hemoglobina



U odnosu na postoperativnu nadoknadu albumina (broj bočica 20% albumina) postoji statistički značajna razlika između dve ispitivane grupe i to u korist bolesnika sa cirozom. (Tabela 29)

Tabela 29. Postoperativna nadoknada albumina

Ciroza	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
da	20	21,05	10,128	22,50	7	51
ne	17	15,41	12,535	14,00	2	50
Ukupno	37	18,46	11,493	16,00	2	51

Postoji statistički značajna razlika između grupa ($Z=-2,016$; $p=0,044$).

U postoperativnom periodu posmatajući ukupan uzorak samo je jedan bolesnik zahtevao reintervenciju i to u grupi bolesnika bez ciroze, ali bez statistički značajne razlike između dve posmatrane grupe ispitanika. (Tabela 30)

Tabela 30. Re-operacije

		Reoperacija		Ukupno	
		ne	da		
Ciroza	da	N	20	0	20
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Ciroza	ne	N	20	1	21
		%	95,2%	4,8%	100,0%
Ukupno		N	40	1	41
		%	97,6%	2,4%	100,0%

Nema statistički značajne razlike između grupa ($p=1,000$).

4.5. REZULTATI PROGNOŠTIČKIH PARAMETARA

Posmatrajući uzrast bolesnika kao nezavisni prognostički faktor nije nađena statistički značajna razlika učestalosti komplikacija između bolesnika starijih i mlađih od 70 godina niti u grupi sa cirozom jetre niti u grupi bez ciroze niti na nivou celog uzorka. (Tabela 31)

Nema značajne razlike u grupi sa cirozom ($p=0,631$), bez ciroze ($p=1,000$), kao ni u celoj grupi bolesnika ($p=1,000$).

Tabela 31. Komplikacije kod bolesnika starijih od 70 godina

Ciroza			Komplikacije		Ukupno	
			ne	da		
da	Starost =>70	ne	N	4	9	13
			%	30,8%	69,2%	100,0%
	Ukupno	da	N	1	5	6
			%	16,7%	83,3%	100,0%
ne	Starost =>70	ne	N	2	15	17
			%	11,8%	88,2%	100,0%
	Ukupno	da	N	1	3	4
			%	25,0%	75,0%	100,0%
Ukupno	Starost =>70	ne	N	3	18	21
			%	14,3%	85,7%	100,0%
	Ukupno	da	N	6	24	30
			%	20,0%	80,0%	100,0%
Ukupno	Starost =>70	ne	N	2	8	10
			%	20,0%	80,0%	100,0%
	Ukupno	da	N	8	32	40
			%	20,0%	80,0%	100,0%

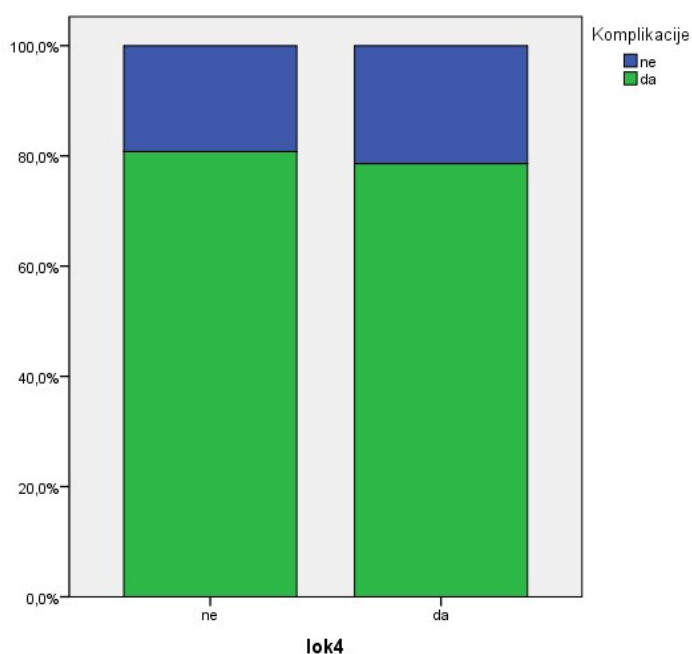
Resekcija IV segmenta (izolovana ili udružena sa resekcijom drugih segmenata jetre) nije bila povezana sa većom učestalošću komplikacija u odnosu na resekcije drugih segmenata jetre (Tabela 32, Grafikon 8).

Tabela 32. Učestalost komplikacija kod resekcije IV segmenta jetre

		Komplikacije		Ukupno	
		ne	da		
seg4	ne	N	5	21	26
		%	19,2%	80,8%	100,0%
	da	N	3	11	14
		%	21,4%	78,6%	100,0%
Ukupno		N	8	32	40
		%	20,0%	80,0%	100,0%

Nema značajne razlike između grupa ($p=1,000$).

Grafikon 8. Učestalost komplikacija kod resekcije IV segmenta jetre



Ako se posmatra Child status bolesnika u grupi sa cirozom jetre nema statistički značajne razlike učestalosti komplikacija između bolesnika Child A i Child B statusa. (Tabela 33)

Tabela 33. Učestalost komplikacija bolesnika Child A i Child B statusa ciroze

		Komplikacije		Ukupno	
		ne	da		
Child status	A	N	4	8	12
		%	33,3%	66,7%	100,0%
	B	N	1	6	7
		%	14,3%	85,7%	100,0%
Ukupno		N	5	14	19
		%	26,3%	73,7%	100,0%

Nema značajne razlike između grupa ($p=0,603$).

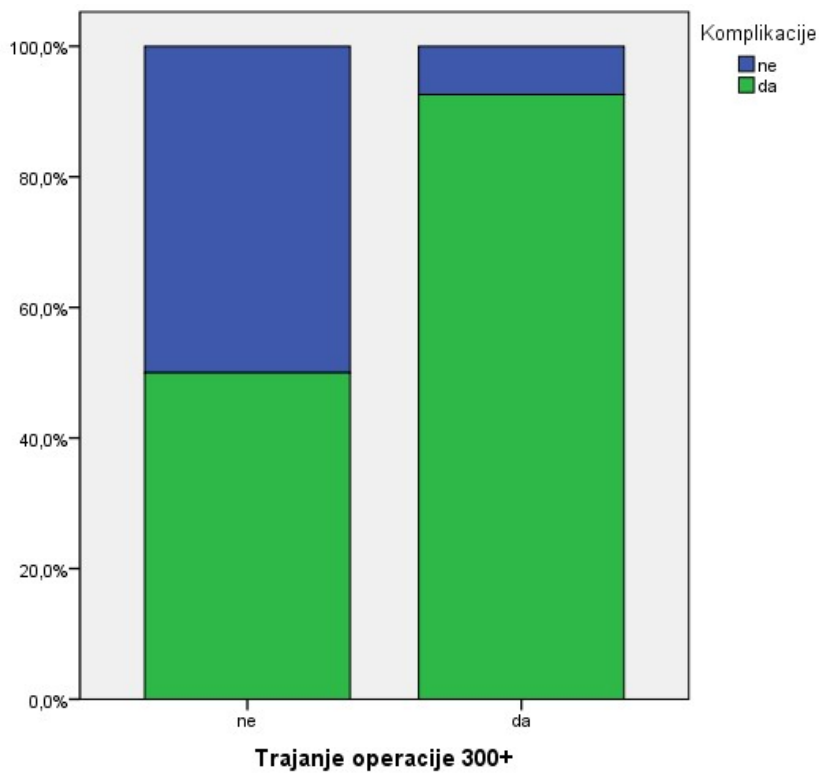
U odnosu na trajanje operacije postoji statistički značajna razlika između bolesnika čija je operacija trajala duže od 300 minuta u odnosu na bolesnike čija je operacija trajala kraće od naznačenog vremena (Tabela 34, Grafikon 9)

Tabela 34. Učestalost komplikacija u odnosu na dužinu trajanje operacije (300+minuta)

			Komplikacije		Ukupno
			ne	da	
Trajanje operacije 300+	ne	N	5	5	10
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	da	N	2	25	27
		%	7,4%	92,6%	100,0%
Ukupno	N	7	30	37	
	%	18,9%	81,1%	100,0%	

Postoji statistički značajna razlika između grupa ($p=0,009$).

Grafikon 9. Učestalost komplikacija u odnosu na dužinu trajanje operacije (300+minuta)



Ako se posmatra status resekcione margine i njen uticaj na ukupno preživljavanje nije nađena statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika R0 i R1 statusa margine. (Tabela 35, Grafikon 10)

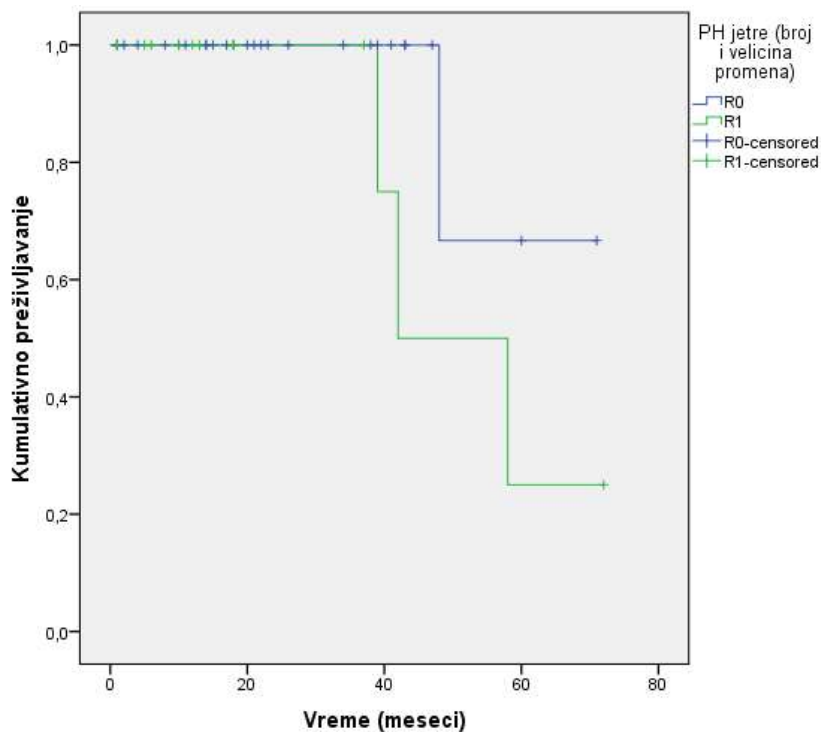
Tabela 35. Uticaj resekcione margine na ukupno preživljavanje

R status	Ukupno N	Smrtnih ishoda	Cenzurisano	
			N	%
R0	28	1	27	96,4%
R1	13	3	10	76,9%
Ukupno	41	4	37	90,2%

R status	A.S				Median				
	A.S.	SE	95% IP	Median	SE	95% IP	Median	SE	95% IP
R0	63,333	6,260	51,064	75,603
R1	52,750	6,627	39,760	65,740	42,000	9,500	23,380	60,620	
Ukupno	60,002	4,561	51,063	68,941	58,000

Razlika između grupa nije statistički značajna ($X^2=2,199$; $p=0,138$)

Grafikon 10. Uticaj resekcione margine na ukupno preživljavanje

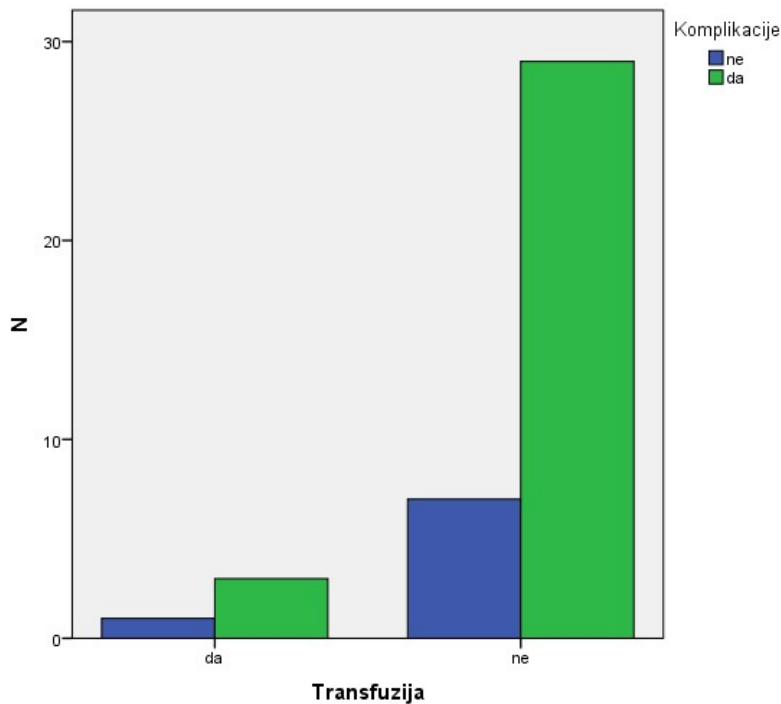


U odnosu na primenu perioperativne transfuzije nije nađena statistički značajna razlika učestalosti komplikacija između bolesnika koji su primili transfuziju i bolesnika kod kojih transfuzija nije data (nema značajne razlike između grupa $p=1,000$). (Tabela 36, Grafikon 11)

Tabela 36. Učestalost komplikacija u odnosu na perioperativnu transfuziju

		Komplikacije		Ukupno	
		ne	da		
Transfuzija	da	N	1	3	4
		%	25,0%	75,0%	100,0%
	ne	N	7	29	36
		%	19,4%	80,6%	100,0%
Ukupno		N	8	32	40
		%	20,0%	80,0%	100,0%

Grafikon 11. Učestalost komplikacija u odnosu na perioperativnu transfuziju



Nema ni značajne razlike u preživljavanju bolesnika koji su primili odnosno koji nisu primili perioperativnu transfuziju.

Tabela 37. Preživljavanje bolesnika u odnosu na perioperativnu transfuziju

Transfuzija	Ukupno N	Broj smrtnih ishoda	Cenzurisano	
			N	%
da	4	0	4	100,0%
ne	37	4	33	89,2%
Overall	41	4	37	90,2%

Razlika između grupa nije statistički značajna. ($X^2=0,905$; $p=0,314$)

4.6. STATIČKI I DINAMIČKI TESTOVI FUNKCIJE JETRE

U odnosu na serumski nivo bilirubina postoji statistički značajna razlika preoperativnih vrednosti ispitivanih grupa ali ona izostaje u postoperativnim vrednostima sedmog postoperativnog dana. (Tabela 38)

Tabela 38. Nivo bilirubina u serumu

	Ciroza	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
Bilirubin pre operacije	da	16	23,025	25,8688	14,850	6,8	115,0
	ne	21	12,633	3,3818	13,000	5,6	20,3
	Ukupno	37	17,127	17,6755	14,200	5,6	115,0
Bilirubin 7.pop	da	16	34,550	52,1208	20,550	12,0	228,0
	ne	21	45,271	59,4771	16,500	10,4	231,0
	Ukupno	37	40,635	55,9124	20,000	10,4	231,0
deltaBilirubin	da	16	11,525	28,6562	4,200	-16,4	113,0
	ne	21	32,638	59,5799	6,300	-3,3	215,2
	Ukupno	37	23,508	49,2615	5,700	-16,4	215,2

	Bilirubin pre operacije	Bilirubin 7.pop	deltaBilirubin
Z	-2,055	-,613	-,705
P vrednost	,040	,540	,481

U odnosu na nivo transaminaza u serumu postoji statistički značajna razlika vrednosti AST sedmog postoperativnog dana između dve posmatrane grupe ali nema razlike za vrednosti ALT u serumu. (Tabele 39 i 40)

Tabela 39. Nivo aspartat-aminotransferaze u serumu

	Ciroza	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
AST pre operacije	da	16	45,75	23,294	39,00	15	102
	ne	20	55,07	51,471	36,60	12	222
	Ukupno	36	50,93	41,143	36,60	12	222
AST 7. pop	da	16	44,13	32,137	36,00	2	141
	ne	20	129,55	178,280	61,00	23	721
	Ukupno	36	91,58	139,821	47,50	2	721
deltaAST	da	16	-1,63	45,619	-3,50	-70	126
	ne	20	74,48	195,958	20,40	-166	696
	Ukupno	36	40,66	152,343	8,00	-166	696

	AST pre operacije	AST 7. pop	deltaAST
Z	-,175	-2,341	-1,720
P vrednost	,861	,019	,086

Tabela 40. Nivo alanin-aminotransferaze u serumu

	Ciroza	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
ALT pre operacije	da	16	48,31	43,160	37,50	6	166
	ne	20	42,05	27,031	33,00	9	106
	Ukupno	36	44,83	34,712	33,00	6	166
ALT 7. pop	da	16	73,88	44,302	77,00	19	152
	ne	20	131,25	130,526	77,00	24	429
	Ukupno	36	105,75	104,527	77,00	19	429
deltaALT	da	16	25,56	65,047	24,00	-134	141
	ne	20	89,20	134,400	36,00	-40	372
	Ukupno	36	60,92	112,462	25,50	-134	372

	ALT pre operacije	ALT 7. pop	deltaALT
Z	-,064	-,765	-,844
P vrednost	,949	,444	,399

U odnosu na nivo gama glutamil-transferaze ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa. (Tabela 41)

Tabela 41. Nivo gama glutamil-transferaze u serumu

	Ciroza	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
GGT pre operacije	da	16	113,37	77,735	102,50	17	271
	ne	20	139,50	200,369	79,00	17	871
	Ukupno	36	127,89	156,709	89,50	17	871
GGT 7.pop	da	16	113,31	118,963	92,50	20	507
	ne	20	189,75	241,294	92,50	19	821
	Ukupno	36	155,78	197,878	92,50	19	821
deltaGGT	da	16	-,06	130,558	3,50	-225	375
	ne	20	50,25	275,480	3,00	-599	712
	Ukupno	36	27,89	221,687	3,00	-599	712

	GGT pre operacije	GGT 7.pop	deltaGGT
Z	-,701	-,239	-,685
P vrednost	,484	,811	,494

U odnosu na protrombinsko vreme razlika postoji statistički značajna razlika za preoperativne vrednosti. (Tabela 42)

Tabela 42. Protrombinsko vreme

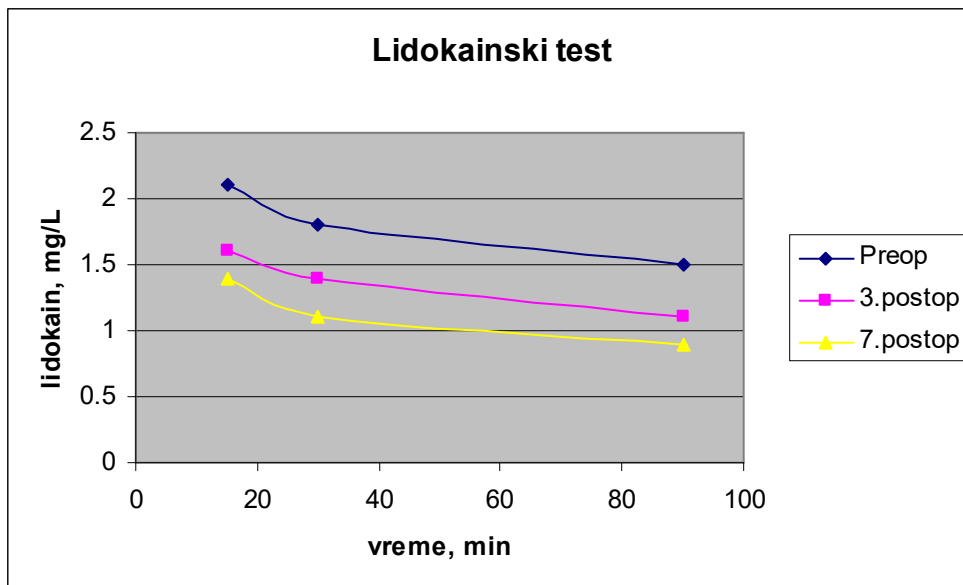
	Ciroza	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum
PT pre operacije	da	16	13,294	1,3897	12,900	10,9	16,7
	ne	21	12,514	1,0263	12,400	11,2	15,3
	Ukupno	37	12,851	1,2422	12,600	10,9	16,7
PT 7.pop	da	16	13,888	2,0562	13,800	10,4	19,0
	ne	21	14,957	3,8985	13,600	11,9	26,9
	Ukupno	37	14,495	3,2394	13,800	10,4	26,9
deltaPT	da	16	,594	1,5434	,350	-2,7	3,5
	ne	21	2,443	3,8890	1,500	-1,5	14,2
	Ukupno	37	1,643	3,2027	1,200	-2,7	14,2

	PT pre operacije	PT 7.pop	deltaPT
Z	-2,179	-,353	-1,994
P vrednost	,029	,724	,046

4.7. REZULTATI LIDOKAINSKOG TESTA KOD BOLESNIKA SA MALOM RESEKCIJOM

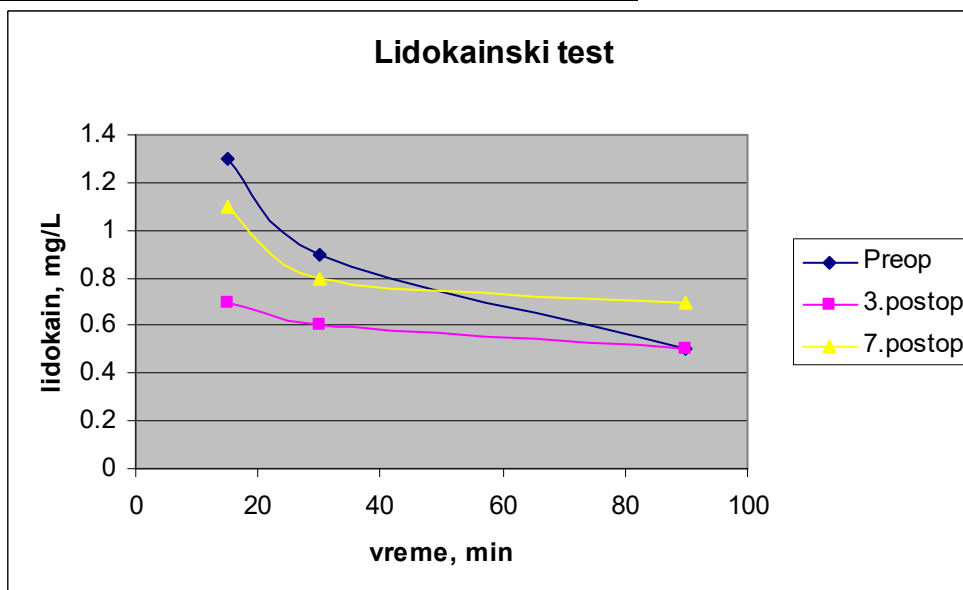
Grafikon 12. Bolesnik Š.D. 56 godina

Klinička dijagnoza	Komplikacije po Clavienu
Primarni tumor	IIIa



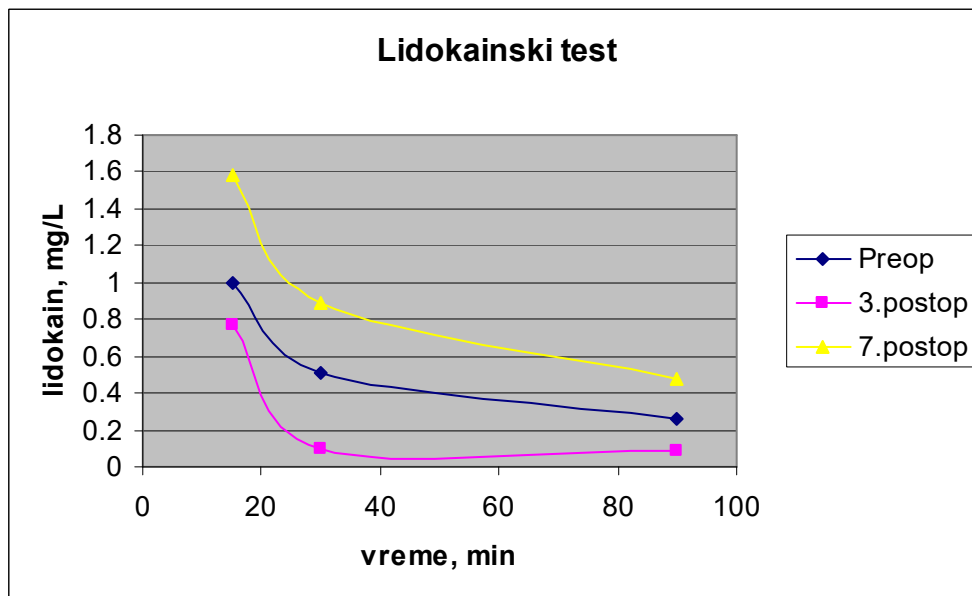
Grafikon 13. Bolesnik S.M. 64 godina

Klinička dijagnoza	Komplikacije po Clavienu
Primarni tumor	I



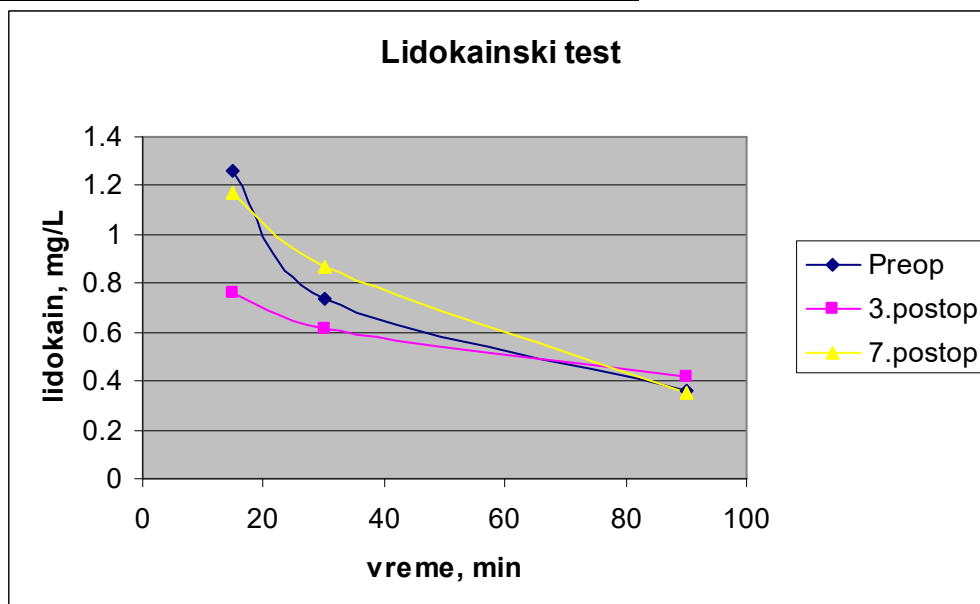
Grafikon 14. Bolesnik M.V. 67 godina

Klinička dijagnoza	Komplikacije po Clavienu
Primarni tumor	I



Grafikon 15. Bolesnik M.G. 59 godina

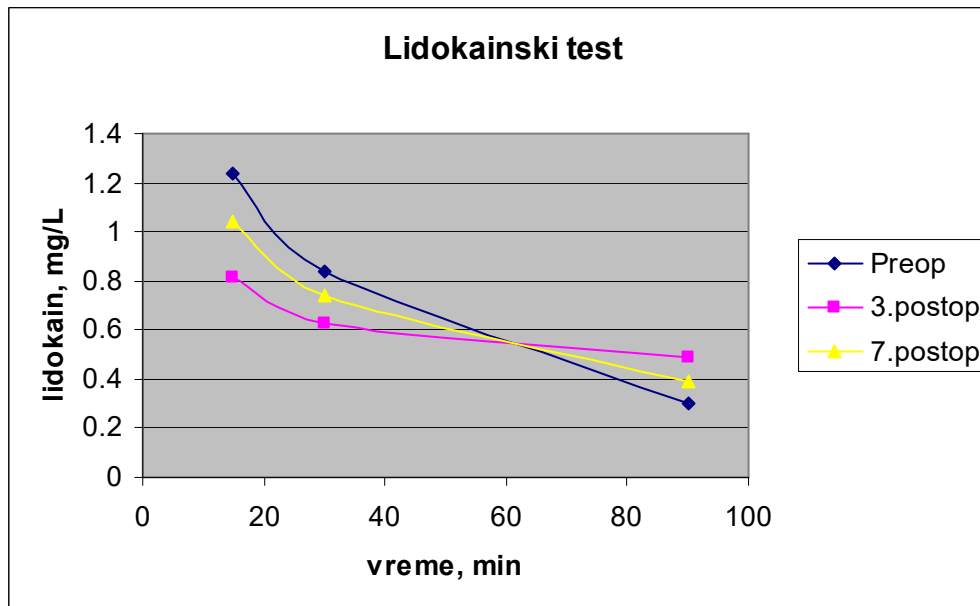
Klinička dijagnoza	Komplikacije po Clavienu
Primarni tumor	I



REZULTATI LIDOKAINSKOG TESTA KOD BOLESNIKA SA VELIKOM RESEKCIJOM:

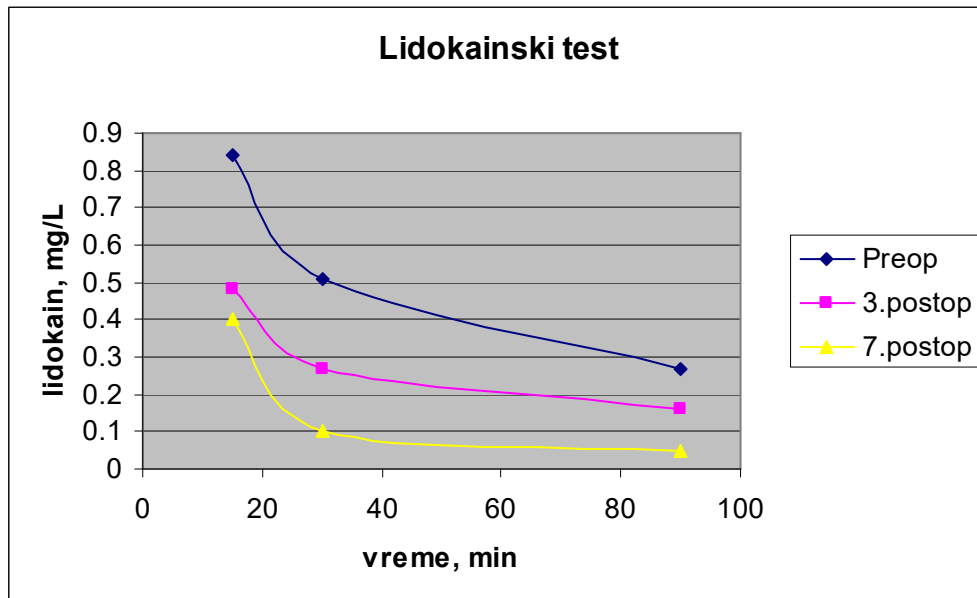
Grafikon 16. Bolesnik I.A. 73 godina

Klinička dijagnoza	Komplikacije po Clavienu
Primarni tumor	II



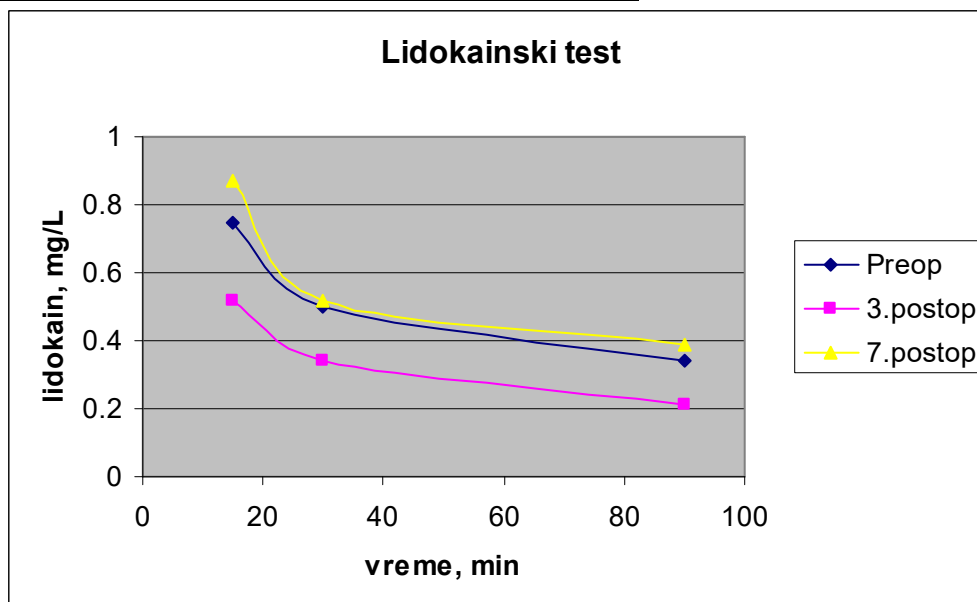
Grafikon 17. Bolesnik N.P. 67 godina

Klinička dijagnoza	Komplikacije po Clavienu
Primarni tumor	V



Grafikon 18. Bolesnik S.Ž. 57 godina

Klinička dijagnoza	Komplikacije po Clavienu
Primarni tumor	II



4.8. REZULTATI KLIRENSA LIDOKAINA KOD BOLESNIKA SA CIROZOM I BEZ CIROZE JETRE

Kod 6 bolesnika određen je klirens lidokaina (CL – L/h) i to kod tri bolesnika sa cirozom i kod tri bolesnika bez ciroze jetre. (Tabela 43)

Klirens lidokaina (CL) nije se menjao statistički značajno sa vremenom, ni u jednoj od posmatranih grupa ($p>1,000$). Trećeg postoperativnog dana, vrednosti klirensa lidokaina u obe grupe su bile niže od preoperativnih osim kod jednog bolesnika sa cirozom jetre, dok je sedmog dana vrednost klirensa odgovarala preoperativnim vrednostima osim kod dva bolesnika (po jedan sa cirozom i bez ciroze jetre). Statistički značajna razlika između bolesnika sa cirozom i bez ciroze jetre nije nađena. (Tabela 43)

Tabela 43. Klirens lidokaina kod bolesnika sa cirozom i bez ciroze jetre

		Ciroza					
		PREOP	3 POD CL	3 POD	7 POD	7 POD	
		CL L/h	L/h	% CL	CL L/h	% CL	
Bolesnik 1	da	79,89	87,17	109,10	46,15	57,76	
Bolesnik 2	da	43,31	37,99	87,72	44,40	102,52	
Bolesnik 3	da	32,94	27,74	84,20	32,56	98,83	
Bolesnik 4	ne	30,39	21,36	70,29	17,14	56,38	
Bolesnik 5	ne	45,10	28,67	63,57	41,23	91,41	
Bolesnik 6	ne	28,00	22,06	78,76	25,05	89,43	($p>1,000$)

PREOP – pre operativno, 3 POD – trećeg postoperativnog dana, 7 POD – sedmog postoperativnog dana

4.9. REZULTATI PARAMETARA REGENERACIJE JETRE IL6 I TNF α

NIVO IL-6 I TNF- α U SERUMU

Nivo IL6 i TNF α u serumu određivan je preoperativno (1) i postoperativno 1(2), 6(3), 12(4), 24(5) i 48 (6) sata posle završene resekcije jetre.

NIVO IL-6 U SERUMU

Postoji značajna razlika u nivou IL6 u vremenskim intervalima kod svih pacijenata zajedno ($X^2=69,626$; $p<0,001$). Ukoliko se analiziraju ispitivane grupe, razlika je značajna i u grupi sa cirozom jetre ($X^2=42,791$; $p<0,001$) i kod bolesnika bez ciroze ($X^2=29,409$; $p<0,001$). (Grafikon 19, Tabela 44)

Grafikon 19. Nivo IL6 u serumu kod bolesnika sa cirozom i bez ciroze jetre

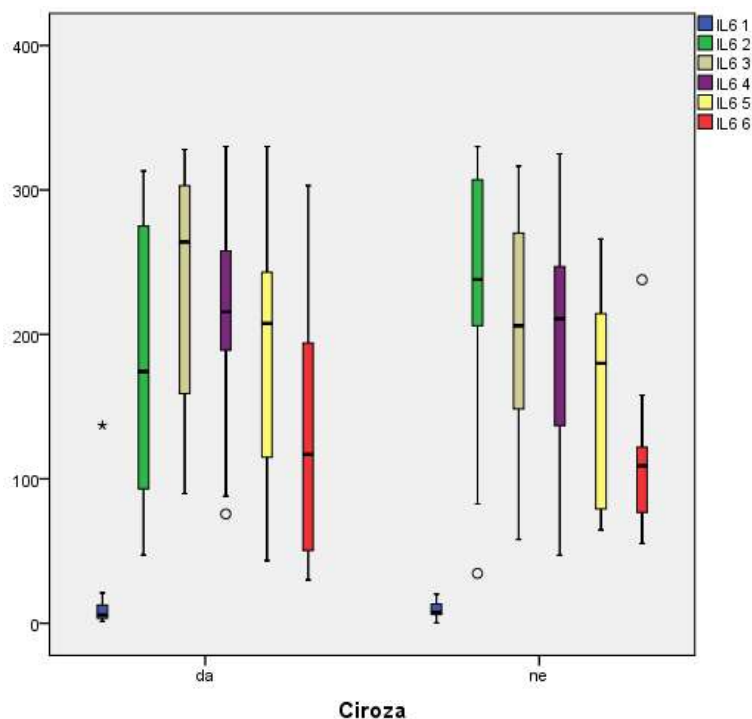


Tabela 44. Nivo IL6 u serumu kod bolesnika sa cirozom i bez ciroze jetre

		Ciroza						
		A.S.	SD	Median	Minimum	Maksimum	Perc. 25	Perc. 75
IL6 1	da	16.48	35.17	5.90	1.35	137.00	3.56	12.60
	ne	8.99	6.73	7.67	.28	20.20	6.10	13.36
IL6 2	da	174.35	93.39	174.20	47.20	313.10	93.00	275.00
	ne	226.18	106.24	238.00	34.54	329.90	206.00	307.00
IL6 3	da	233.94	81.23	264.00	89.70	328.00	159.00	303.00
	ne	205.92	89.58	206.00	58.10	316.50	148.40	270.10
IL6 4	da	208.40	73.85	215.60	75.70	330.00	189.00	257.70
	ne	198.54	90.35	210.80	47.10	325.00	136.80	247.00
IL6 5	da	186.03	84.89	207.55	43.40	330.00	115.00	243.00
	ne	157.32	72.82	180.00	64.70	266.00	79.20	214.30
IL6 6	da	130.71	83.38	117.00	30.00	303.00	50.40	194.00
	ne	115.21	55.02	109.00	55.20	237.80	76.70	122.00

Naknadnim poređenjima je utvrđeno između kojih merenja je razlika statistički značajna. (Tabela 45)

Postoji statistički značajna razlika u promeni ispitivanog parametra kod svih pacijenata zajedno ($F=36,468$; $p<0,001$), nema značajne razlike između grupa nezavisno od vremena ($F=0,085$; $p=0,774$), kao ni interakcije grupe i vremena ($F=1,305$; $p=0,297$), odnosno promena ispitivanog parametra u vremenu je slična u obe grupe.

Tabela 45. Analiza nivoa IL6 u definisanim vremenskim intervalima za svaku ispitivanu grupu

		(J) VREME					
		1	2	3	4	5	6
Ciroza	(I) VREME	p vrednost	P vrednost	P vrednost	P vrednost	P vrednost	P vrednost
da	1		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	2	<0.001		.480	.955	1.000	.842
	3	<0.001	.480		.510	.348	.005
	4	<0.001	.955	.510		.866	.017
	5	<0.001	1.000	.348	.866		.022
	6	<0.001	.842	.005	.017	.022	
ne	1		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	2	<0.001		1.000	1.000	.954	.481
	3	<0.001	1.000		1.000	.785	.240
	4	<0.001	1.000	1.000		.863	.304
	5	<0.001	.954	.785	.863		.701
	6	<0.001	.481	.240	.304	.701	

Postoji statistički značajna razlika u promeni ispitivanog parametra kod svih pacijenata zajedno ($F=36,468$; $p<0,001$), nema značajne razlike između grupa nezavisno od vremena ($F=0,085$; $p=0,774$), kao ni interakcije grupe i vremena ($F=1,305$; $p=0,297$), odnosno promena ispitivanog parametra u vremenu je slična u obe grupe. (Tabela 46)

Tabela 46. Analiza nivoa IL6 u definisanim vremenskim intervalima – poređenje između ispitivanih grupa

Index1	(I) Ciroza	(J) Ciroza	P vrednost
1	da	ne	.739
2	da	ne	.399
3	da	ne	.387
4	da	ne	.624
5	da	ne	.539
6	da	ne	.953

NIVO TNF- α U SERUMU

Nema statistički značajne razlike u vrednostima TNF α kod svih 6 merenja posmatrajući sve pacijente zajedno ($X^2=4,030$; $p=0,545$).

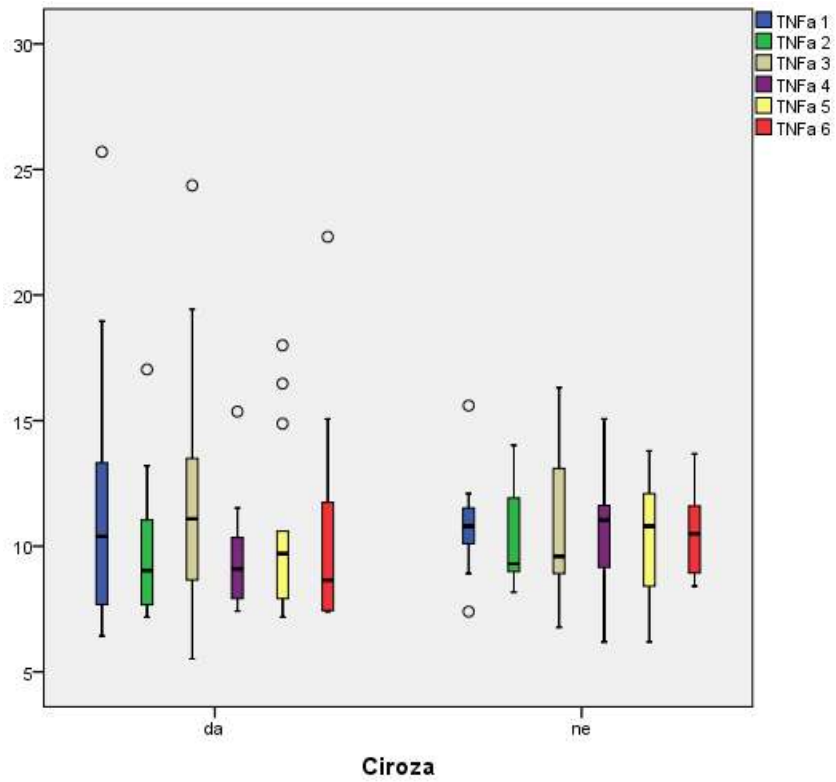
Ukoliko se analiziraju posebno ispitivane grupe, u grupi ciroza razlika takođe nije statistički značajna ($X^2=3,254$; $p=0,661$) kao ni u grupi bez ciroze ($X^2=2,177$; $p=0,824$). (Tabela 47, Grafikon 20)

Tabela 47. Nivo TNF α u serumu kod bolesnika sa cirozom i bez ciroze jetre

		Ciroza						
		A.S.	SD	Median	Minimu m	Maksimu m	Perc. 25	Perc. 75
TNFa 1	da	11.72	5.26	10.40	6.43	25.70	7.68	13.32
	ne	10.89	2.28	10.80	7.40	15.60	10.10	11.52
TNFa 2	da	9.75	2.68	9.04	7.18	17.04	7.67	11.04
	ne	10.49	2.08	9.30	8.17	14.02	8.99	11.92
TNFa 3	da	11.80	5.10	11.09	5.52	24.36	8.66	13.50
	ne	10.57	3.22	9.60	6.77	16.32	8.91	13.10
TNFa 4	da	9.49	2.16	9.09	7.42	15.36	7.92	10.34
	ne	10.41	2.73	11.04	6.19	15.07	9.16	11.63
TNFa 5	da	10.52	3.44	9.71	7.18	18.00	7.92	10.60
	ne	10.22	2.80	10.80	6.19	13.80	8.41	12.09
TNFa 6	da	10.42	4.18	8.65	7.40	22.32	7.44	11.74
	ne	10.49	1.78	10.50	8.41	13.68	8.94	11.60

Nema statistički značajne razlike u promeni ispitivanog parametra kod svih pacijenata zajedno ($F=0,743$; $p=0,599$), nema značajne razlike između grupa nezavisno od vremena ($F=0,042$; $p=0,840$), kao ni interakcije grupe i vremena ($F=0,474$; $p=0,792$), odnosno promena ispitivanog parametra u vremenu je slična u obe grupe.

Grafikon 20. Nivo TNF α u serumu kod bolesnika sa cirozom i bez ciroze jetre



IL6 I TNF α – PROTEINSKI NIVO

Za određivanje IL6 i TNF α na proteinskom nivou upotrebljeno je 16 uzoraka tkiva jetre uz resekcionu marginu i udaljeno od resekcione margine čiji su parametri prikazani u Tabeli 48.

Tabela 48. Karakteristike uzoraka tkiva u kojima je određivan proteinski nivo citokina

		Count	Table N %
Obim resekcije	velika	4	26.7%
	mala	12	73.3%
Ciroza	da	10	60.0%
	ne	6	40.0%
Etiologija	0	6	40.0%
	HBV	5	26.7%
	HCV	4	26.7%
	alkohol	1	6.7%
	metabolicka	0	0.0%

Nivo IL-6 u tkivu udaljenom od resekcione margine bio je veći u poređenju sa nivoom IL6 u tkivu uz resekcionu marginu kod 11 od 16 testiranih uzoraka (6 uzoraka sa cirozom 5 bez ciroze) (Tabela 49, Grafikon 21). Kod 4 uzoraka ovaj nivo je bio skoro identičan dok je kod 4 uzoraka nivo IL6 u tkivu udaljenom od resekcione margine bio niži od uzorka tkiva uz resekcionu marginu. Najviši nivo IL-6 izmeren je kod uzoraka br. 12 i 22 (jedan uzorak ciroza drugi bez ciroze) (Grafikon 21)

Ako se porede nivoi IL-6 i TNF α , nivo IL-6 je oko 2x i 1,5x viši u tkivu jetre uz i udaljeno od resekcione margine u odnosu na nivo TNF α .

Nivo TNF α u tkivu udaljenom od resekcione margine bio je veći u poređenju sa nivoom TNF α u tkivu blizu resekcione margine kod 6 od 16 testiranih uzoraka (5 uzoraka sa cirozom 1 bez ciroze) (Tabela 49, 50, Grafikon 22). Kod 2 uzoraka ovaj nivo je bio skoro identičan dok je kod 3 uzoraka nivo IL6 u tkivu udaljenom od resekcione margine bio niži od uzorka tkiva uz

resekcionu marginu. Nemerljiv nivo TNF α konstatovan je kod 2 uzorka (tkivo uz i udaljeno od resekcione margine), kod 2 uzorka nemerljiv nivo je verifikovan u tkivu uz resekcionu marginu a kod jednog uzorka u tkivu udaljenom od resekcione margine (Grafikon 22). Najviši nivo TNF α izmeren je kod uzorka br. 10 (uzorak ciroza) (Grafikon 22)

Tabela 49. Nivo citokina u tkivu jetre

	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	Percentile 25	Percentile 75
IL6 (pg/mg) B	6.05	5.89	5.01	.63	19.98	1.98	6.72
IL6 (pg/mg) D	8.19	5.81	7.82	.84	20.15	3.05	13.66
TNF alpha (pg/mg) B	2.77	1.63	3.09	.40	5.80	1.51	3.64
TNF alpha (pg/mg) D	6.27	6.14	3.56	1.04	20.24	2.18	10.17
Ukupni proteini (mg/mL) B	37.07	13.39	39.74	13.15	52.70	26.78	48.92
Ukupni proteini (mg/mL) D	32.20	13.51	31.53	8.13	61.08	26.88	41.30
Ratio IL6 B	2.73	4.15	1.15	.18	15.70	.78	2.16
Ratio TNF alpha B	4.40	7.13	1.23	.33	23.78	.58	5.68

Testiranje razlike B u odnosu na D

	IL6 (pg/mg) D - IL6 (pg/mg) B	TNF alpha (pg/mg) D - TNF alpha (pg/mg) B	Ukupni proteini (mg/mL) D - Ukupni proteini (mg/mL) B	Ratio TNF alpha B - Ratio IL6 B
Z	-1.250 ^b	-1.156 ^b	-1.420 ^c	-.765 ^b
P vrednost	.211	.248	.156	.444

B-uzorak uz resekcionu marginu, D-uzorak udaljen od resekcione margine

Tabela 50 . Nivo citokina u tkivu jetre u odnosu na status ciroze

		Ciroza						
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimu m	Maximu m	Percentile 25	Percentile 75
IL6 (pg/mg) B	da	6.79	7.44	4.10	.73	19.98	1.98	6.12
	ne	4.94	2.46	5.29	.63	7.65	4.04	6.72
IL6 (pg/mg) D	da	7.54	6.28	4.75	.84	20.15	3.05	10.42
	ne	9.17	5.43	8.83	.92	15.58	6.37	14.50
TNF alpha (pg/mg) B	da	2.50	1.48	2.99	.40	3.94	.48	3.64
	ne	3.15	1.92	3.19	.45	5.80	2.66	3.63
TNF alpha (pg/mg) D	da	7.43	7.04	3.80	1.41	20.24	2.18	12.93
	ne	3.95	3.44	2.93	1.04	8.91	1.75	6.15
Ukupni proteini (mg/mL) B	da	38.34	12.33	41.00	13.15	52.30	33.00	47.70
	ne	35.16	15.84	37.19	15.98	52.70	17.08	50.80
Ukupni proteini (mg/mL) D	da	35.03	14.89	33.23	12.18	61.08	26.88	45.00
	ne	27.94	10.95	29.82	8.13	41.30	26.90	31.70
Ratio IL6 B	da	1.69	1.75	.97	.45	5.40	.65	2.22
	ne	4.40	6.37	2.04	.18	15.70	1.94	2.16
Ratio TNF alpha B	da	6.02	8.13	3.97	.47	23.78	.95	5.76
	ne	.61	.30	.58	.33	.92	.33	.92

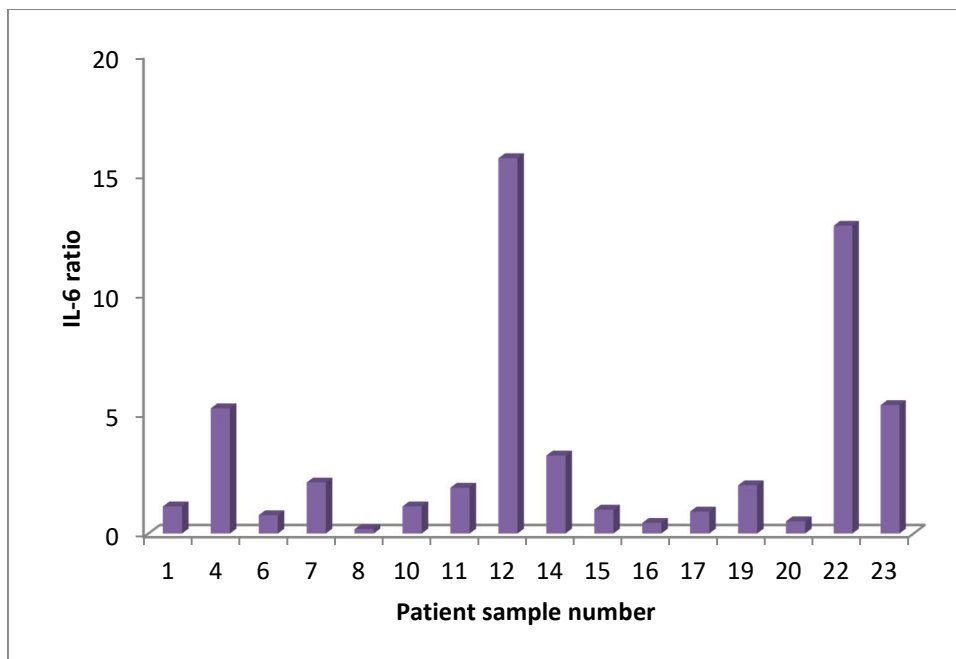
P vrednost

IL6 (pg/mg) B	.955
TNF alpha (pg/mg) B	.755
Ukupni proteini (mg/mL) B	.864

Ratio IL6 B	.435
Ratio TNF alpha B	.067
IL6 (pg/mg) D	.529
TNF alpha (pg/mg) D	.461
Ukupni proteini (mg/mL) D	.456

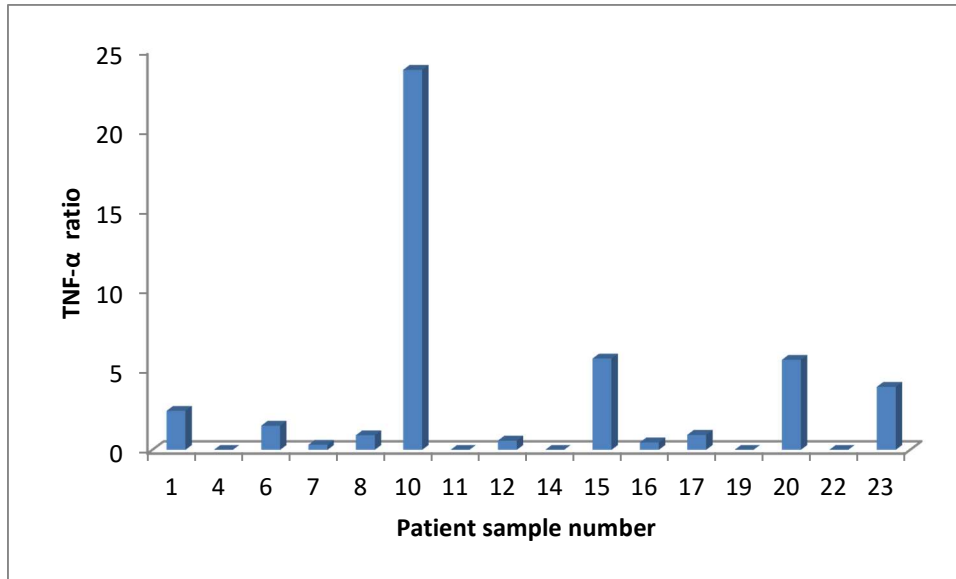
a. Grouping Variable: Ciroza

Grafikon 21 . Nivo IL6 u uzorcima tkiva jetre



Kvantitativna analiza nivoa IL-6 u tkivu jetre bolesnika sa HCC. Rezultati predstavljaju odnos koncentracije IL-6 u tkivnom uzorku udaljenom od resekcione margine u odnosu na koncentraciju IL-6 u tkivnom uzorku uz resekcionu marginu [pg/mg proteina u tkivu]

Grafikon 22 . Nivo TNF α u uzorcima tkiva jetre



Kvantitativna analiza nivoa TNF α u tkivu jetre bolesnika sa HCC. Rezultati predstavljaju odnos koncentracije TNF α u tkivnom uzorku udaljenom od resekcione margine u odnosu na koncentraciju TNF α u tkivnom uzorku uz resekcionu marginu [pg/mg proteina u tkivu]

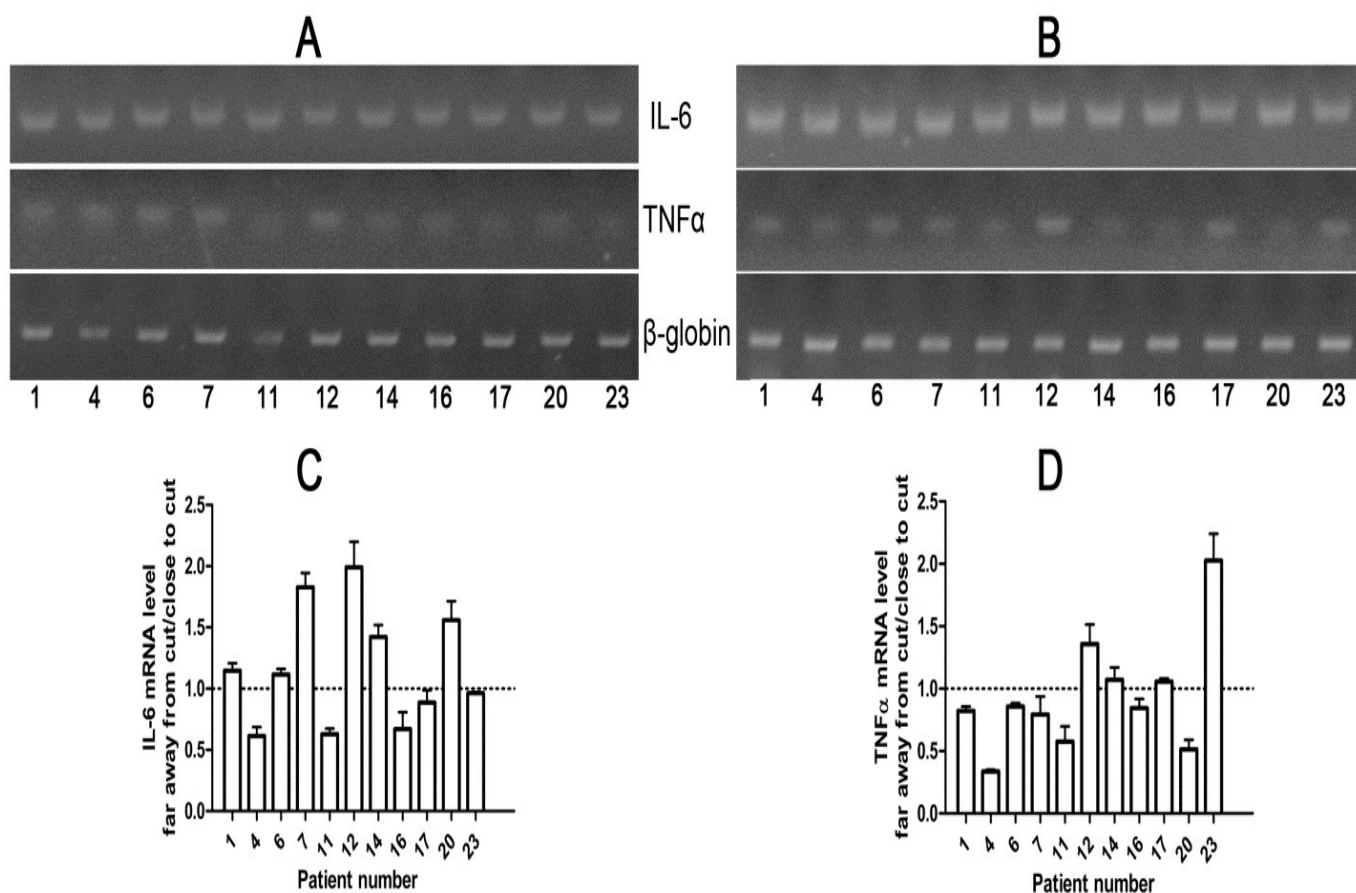
IL6 I TNF α – GENSKI NIVO

U proceni ekspresije IL6 i TNF α na genskom nivou određen je nivo mRNK u uzorcima tkiva neposredno uz resekcionu marginu i tkivu udaljenom od resekcione margine primenom RT-PCR. (Grafikon A i B) Kvantitativna analiza pokazuje ushodnu-regulaciju tj pojačanu ekspresiju IL6 mRNK kod 6 od 11 testiranih uzoraka (Grafikon C) i to 3 uzorka jetre sa cirozom i 3 uzorka bez ciroze jetre i nishodnu-regulaciju tj smanjenu ekspresiju TNF α mRNK kod 7 od 11 testiranih uzoraka (Grafikon D). Po jedan uzorak (tkivo udaljeno od resekcione margine) sa cirozom i bez ciroze jetre pokazuje povišen nivo i IL6 i TNF α mRNK.

Nije pokazana razlika u genskoj ekspresiji IL6 i TNF α uzoraka jetre sa cirozom i bez ciroze.

Genska ekspresija TNF α u uzorcima tkiva dominantno pokazuje nishodnu-regulaciju tj. smanjenu ekspresiju..

Grafikon 23. Analiza genske ekspresije IL-6 i TNF α mRNK pomoću RT-PCR



A - agarozna gel-elektroforeza uzoraka uz resekcionu marginu, B – agarozna gel-elektroforeza uzoraka udaljenih od resekcione margine, C – kvantitativna analiza IL-6 mRNK i D - kvantitativna analiza TNF α mRNK. 1 - 23 – Brojevi uzoraka.

5. DISKUSIJA

Bolesnici sa hepatocelularnim karcinomom i cirozom jetre predstavljaju izuzetno kompleksnu kategoriju bolesnika budući da istovremeno imaju dva ozbiljna oboljenja – malignu bolest i cirozu jetre čije su komplikacije povezane sa visokim mortalitetom.⁶⁵

To znači da je konačan ishod lečenja ovih bolesnika uslovljen faktorima svakog pojedinačnog oboljenja. Status jednog oboljenja je često ograničavajući faktor za primenu određenog terapijskog režima namenjenog lečenju drugog oboljenja. Na primer, prisustvo maligne bolesti ograničava primenu određene antivirusne terapije a komplikacije ciroze jetre limitiraju primenu terapijskih modaliteta za HCC.

Navedene činjenice predstavljaju otežavajuću okolnost u razvijanju jedinstvenog sistema stažiranja bolesnika sa cirozom jetre i HCCom. Bez obzira na brojne sisteme prezentovane u literaturi danas je u zapadnom svetu preovladao sistem stažiranja bolesti prema Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) klasifikaciji.^{65,66,67} Ovo je istovremeno sistem stažiranja, prognoze i alokacije određenog modaliteta lečenja definisanom stadijumu bolesti.

U prikazanoj studiji od 116 bolesnika operisanih zbog HCCa analizirali smo 41 bolesnika kod kojih je urađena velika resekcija jetre. Od tog broja 20 bolesnika je imalo cirozu jetre dominantno hepatitis B etiologije (12 bolesnika) a 21 bolesnik je bio bez ciroze. U odnosu na pol, starost bolesnika, broj i veličinu tumora, segmentnu lokalizaciju tumora, težinu preparata, status resekcione margine, dodatnu operaciju, trajanje operacije i resekcije nije bilo značajne razlike između ispitivanih grupa.

Prema BCLC sistemu resekcija jetre je rezervisana za bolesnike u vrlo ranom (solitarni nodus manji od 2cm) ili ranom (solitarni nodus od 2 do 5cm) stadijumu bolesti i to u odsustvu portne hipertenzije i povišene vrednosti bilirubina. Time je hirurško lečenje prema BCLC sistemu ograničeno na malu grupu bolesnika imajući u vidu da se najveći broj bolesnika dijagnostikuje u uznapređovalom stadijumu bolesti.

Ishizava i saradnici (među kojima su i Kokudo i Makuuchi) su u svom radu pokazali da ni multipli tumori ni portna hipertenzija nisu kontraindikacija za resekciju jetre.¹⁵⁵ Ukupno 5-godišnje preživljavanje u grupi Child A bolesnika sa multiplim tumorima je bilo 58% a sa portnom hipertenzijom 56%, a u grupi bolesnika sa Child B cirozom i multiplim tumorima 19%.¹⁵⁵

U prikazanoj studiji od 20 bolesnika sa cirozom jetre, njih 12 je bilo Child A a 8 bolesnika Child B statusa. Nije pokazana statistički značajna razlika učestalosti postoperativnih komplikacija između bolesnika Child A i Child B statusa.

U revijalnom radu Guglielmi i saradnika prikazane su studije koje su pokazale da kod bolesnika sa portnom hipertenzijom i kompenzovanom funkcijom jetre hirurško lečenje pruža ukupno 5-godišnje preživljavanje od 50%.¹⁵⁶ Prikazani rezultati ukazuju na činjenicu da je resekcije jetre moguća kod selektovanih bolesnika intermedijarnog i uznapredovalog stadijuma (BCLC B i C) budući da pruža bolje preživljavanje u odnosu na palijativno i simptomatsko lečenje.¹⁵⁶

Značajan napredak hirurške tehnike, poznavanje anatomije jetre, evaluacija hepatične rezerve, napredak anestezije i mogućnosti intenzivnog lečenja, napredak kliničke transfuziologije su faktori koji su omogućili da resekcija jetre postane bezbedna procedura koja se može ponuditi i bolesnicima sa kompromitovanom funkcijom jetre. Studija Fana i saradnika još iz 1999. godine je ukazala na ključni napredak u hirurgiji jetre koji je omogućio da se ona danas može ponuditi većem broju bolesnika sa HCCom.¹⁵⁷ U 9-godišnjem periodu analizirano je 330 bolesnika među kojima 49% sa cirozom jetre a najznačajniji nalaz ove analize je smanjenje intraoperativnog gubitka krvi i time potrebe za transfuzijom u poslednje 3 godine posmatranog perioda.¹⁵⁷

Analiza faktora koji utiču na postoperativni morbiditet i mortalitet ukazala je na intraoperativni gubitak krvi, perioperativnu transfuziju i dužinu operacije kao nepovoljne faktore.¹⁵⁷ Autori su zaključili da odgovarajuća hirurška tehnika povezana sa minimalnim gubitkom krvi i očuvanje funkcije preostale jetre omogućava bezbednu resekciju jetre kod bolesnika sa HCCom i da stvara uslove za “nulti” bolnički mortalitet.¹⁵⁷ Nepunih dvadeset godina kasnije Day i saradnici ukazuju na napredak hirurške tehnike koja omogućava skoro “nultu” transfuziju u modernoj eri hirurgije jetre s tim da je hirurška tehnika bazirana na operativnom radu dva hepatalna hirurga (“two-surgeon technique”).¹⁵⁸

I prikazana studija je takođe bazirana na konceptu operativnog rada dva hepatalna hirurga. Perioperativna transfuzija data je kod 4 bolesnika ali nije pokazana statistički značajna razlika u odnosu na učestalost postoperativnih komplikacija i ukupno preživljavanje između bolesnika koji su primili odnosno nisu primili perioperativnu transfuziju.

U prikazanoj studiji dužina operacije (više od 300 minuta) je imala nepovoljan uticaj na ishod lečenja bolesnika sa cirozom jetre budući da je u ovoj populaciji bolesnika bila povezana sa statistički značajno većom učestalošću postoperativnih komplikacija.

Radiofrekventne resekcione tehnike su povezane sa minimalnim gubitkom krvi¹⁵⁹⁻¹⁶³ i sigurnom hemostazom tokom parenhimske transekcije i najvaskularizovanijih tkiva.¹⁶⁴ Druga važna prednost je ta da privremena vaskularna ekskluzija pre transekcije parenhima nije neophodna.¹⁵⁹⁻¹⁶¹ Sekvencijalna radiofrekventna resekcija jetre primenjena u ovoj studiji se razlikuje od RF tehnika primenjenih u drugim studijama^{162,163,165-167} u načinu kako se koristi elektroda što ima svoje prednosti: (a) budući da se RF energija aplikuje pod kontrolom oka vitalne strukture unutar parenhima mogu biti sačuvane; (b) vitalne strukture mogu biti podvezane kako bi se uštedelo vreme a količina isporučene RF energije svela na minimum; (c) resekcija jetre može biti proširena na devitalizovan parenhim jetre; (d) resekciona ivica koagulisanog tkiva jetre duž

transekcione ravni je mala, debljine svega nekoliko milimetara; (e) tokom transekcije moguća je identifikacija segmentnih pedikala i privremeno klemovanje sudova.

Više autora^{163,165-167} je ukazalo da RF resekcije mogu značajno oštetiti parenhim jetre. Međutim, to se odnosi na RF tehnike koje podrazumevaju slepu prekoagulaciju kompletnog masiva jetre duž linije resekcije^{163,166}, ili primenu RF energije blizu glavnih žučnih vodova^{163,165}, ili u uslovima kada se dodatno koristi i Pringlov manevar.^{163,166} Primena Pringl manevra tokom RF resekcije jetre je nepotrebna budući da se resekira prekoagulirano, devitalizovano tkivo jetre a okluzija krvotoka kroz jetru značajno povećava zonu koagulisanog tkiva čime se samo nepotrebno povećava zona nekroze.¹⁶⁸

Primenjena RF tehnika resekcije jetre duž linije transekcije parenhima ostavlja zonu devitalizovanog tkiva debljine 5mm što daje dodatnu onkološku sigurnost. Time se može objasniti i rezultat studije koji je pokazao da bolesnici sa R1 resekcionom marginom nisu imali nepovoljnije preživljavanje u odnosu na bolesnike čija je resekciona margina R0.

Eksperimentalni - bazični radovi^{169,170} su pokazali da je nekroza predominantno posledica okluzije dovodnih krvnih sudova cirotično izmenjene jetre; kliničke studije su pokazale da često primenjene tehnike okluzije dovodnih krvnih sudova iako izvodive kod ciroze jetre kompromituju funkcionalnu hepatičnu rezervu.¹⁷¹⁻¹⁷³ Eksperimentalni radovi ukazuju da oštećenje tkiva jetre ima biološki efekat na rast novih tumorskih nodusa u preostaloj jetri.^{174,175}

U prikazanoj studiji okluzija dovodnih krvnih sudova nije primenjena.

U prikazanoj seriji bolesnika nivo transaminaza prvog postoperativnog dana niži je u odnosu na prikazane serije drugih RF resekcionih tehnika^{161,163} ili drugih transekcionih tehnika.¹⁷⁶ Ovo je važan podatak obzirom da HCC ima tendenciju da recidivira u tkivu visoke nekro-inflamatorne aktivnosti.¹⁷⁷

Slično kao i u drugim RF studijama^{160-163,166} broj bolesnika koji je zahtevao perioperativnu transfuziju u prikazanoj studiji bio je mali (4 bolesnika, 1 bolesnik u grupi ciroza dobio 127ml i 3 bolesnika bez ciroze dobili transfuziju u opsegu od 250-980ml). Poređenjem mediane preoperativnog hemoglobina i postoperativnih vrednosti hemoglobina dolazi se do zaključka da je gubitak krvi u najvećoj meri vezan za količinu krvi koja ostaje u preparatu tj. resekovanom parenhimu jetre sa tumorom. Takođe, u ovoj studiji perioperativna transfuzija nije bila povezana sa većom učestalošću postoperativnih komplikacija niti sa lošijim ukupnim preživljavanjem

U revijalnom radu Fana iz 2002. godine najznačajniji faktori rizika za postoperativni morbiditet a koji zahtevaju pažljivu preoperativnu evaluaciju su funkcionalna hepatična rezerva, volumen preostale jetre, godine bolesnika i pridružene bolesti.¹⁷⁸

U prikazanoj studiji nije utvrđeno da je uzrast bolesnika prognostički bitan parametar budući da nije nađena statistički značajna razlika učestalosti postoperativnih komplikacija bolesnika starijih i mlađih od 70 godina.

U prikazanoj studiji izazvana su dva postulata BCLC sistema – da resekciju jetre treba ograničiti na Child A bolesnike (nemogućnost resekcije jetre kod Child B bolesnika zbog ograničene funkcije jetre) i da bolesnike sa velikim/multifokalnim HCCom, bez makrovaskularne invazije ili ekstrahepatičnog širenja, treba lečiti primenom TACE.

Ova kategorija bolesnika odgovara intermedijarnom stadijumu HCCa koji obuhvata vrlo heterogenu populaciju bolesnika kako Child A tako i Child B statusa.¹⁷⁹ Više autora je ukazalo na mogućnost resekcije jetre i kod bolesnika sa velikim i multinodularnim HCCom^{87,155,159,180,181} Prikazana studija potvrđuje da je resekcija jetre moguća i kod bolesnika sa ograničenom ili oštećenom funkcijom jetre u uslovima kada je za vreme transekcije parenhima sačuvan protok krvi kroz preostalu jetru.

Inače Llovet i Bruix⁷⁵ ne savetuju primenu TACE protokola za bolesnike Child B statusa zbog mogućeg dodatnog pogoršanja funkcije jetre mada ovaj stav nije integrisan u zvaničan algoritam BCLC sistema.¹⁷⁹ Za bolesnike sa kompenzovanom funkcijom jetre (Child A), primena TACE protokola obezbeđuje objektivni odgovor kod 25% bolesnika, stabilizaciju bolesti kod dodatnih 11%.¹⁸² U ovoj randomizovanoj studiji sa pažljivom selekcijom tretirane populacije više od 50% bolesnika je imalo slab odgovor na TACE i progresiju bolesti.¹⁸²

Ho i saradnici¹⁸³ su pokazali da resekcije jetre ima bolje ukupno preživljavanje u odnosu na TACE (37.9 prema 17.3 meseca) čak i kod bolesnika sa multinodularnim HCC. Kod velikih tumora TACE pruža ograničen odgovor na terapiju sa skromnim 3-godišnjim preživljavanjem.^{180,181}

Transplantacija jetre i perkutane ablacione procedure su kontraindikovane kod bolesnika sa velikim HCCom.^{180,181} Kada se RF ablacija koristi za tumore koji su izvan Milanskih kriterijuma, ukupno i “disease-free” preživljavanje je značajno lošije u poređenju sa resekcijom jetre.¹⁸⁴

Već pomenuta studija Ishizawe i saradnika¹⁵⁵ ukazala je na to da je Child B ciroza prediktor lošijeg ukupnog preživljavanja i ranog recidiva bolesti. Međutim većina Child B bolesnika u ovoj studiji je imalo multinodularni HCC za razliku od prikazane studije u kojoj su bolesnici imali solitarni tumor. Kuroda i saradnici¹⁸⁵ su identifikovali diabetes melitus, preoperativni nivo bilirubina >1.5 mg/dl i Child skor od 8 ili 9 kao nepovoljne prognostičke faktore za resekciju jetre kod Child B bolesnika. U prikazanoj studiji ni jedan bolesnik nije imao Child skor 9.

U postoperativnom periodu jetra treba da obezbedi dinamičnu homeostazu organizmu kao celini posredstvom svojih brojnih funkcija ali je istovremeno izložena i zahtevu za sopstvenu regeneraciju. Novija istraživanja su pokazala da se regeneracija odvija kroz više međusobno povezanih faza od kojih je ključna tzv. inflamatorna ili akutna faza regeneracije. Ona započinje u trenutku traume jetre a završava se okvirno 48h posle resekcije/traume.

Dva ključna medijatora inflamatorne faze regeneracije jetre su TNFa i IL6.^{186,187,188} Taubova grupa je pokazala da blokiranje receptora IL6 onemogućava regeneraciju jetre, a Fausto je u

revijalnom radu prikazao ulogu IL6 kao hepatoprotektora i inicijatora prelaska hepatocita iz G0 u G1 fazu ćelijskog ciklusa.^{189,190} Interleukin 6 u animalnom modelu može imati i terapijsku ulogu u regeneraciji prethodno ciljano oštećene jetre bilo direktno bilo preko specifičnog nosača.^{191,192}

U radovima 70-ih i 80-ih godina pojedini autori su ukazivali da veće resekcije cirotične jetre nisu moguće zbog njenog ograničenog regenerativnog kapaciteta.¹⁹³⁻¹⁹⁶

Međutim, 90-ih godina Nagasue i saradnici prikazuju veće serije bolesnika kod kojih je rađena resekcija jetre zbog HCCa ali na terenu cirotično izmenjene jetre.^{197,198}

Ista grupa autora prikazuje studiju baziranu na volumetrijskoj analizi preostale jetre koja je rađena na osnovu multi-detektor kompjuterske tomografije (MDCT) abdomena. Ova analiza je pokazala da se i preostali volumen cirotične jetre uvećava u postoperativnom period ali sporije u odnosu na normalnu jetru. Takođe ista grupa autora je pratila i biohemijske parametre funkcije jetre koji se takođe postepeno normalizuju i kod cirotične jetre.¹⁹⁹

U prikazanoj studiji vrednosti laboratorijskih analiza (bilirubin, transaminaze, PT) normalizuju se 7. postoperativnog dana i to bez statistički značajne razlike između bolesnika sa cirozom i bez ciroze jetre. Nivo statičkih parametara funkcije jetre u serumu prvog postoperativnog dana u prikazanoj studiji govori u prilog da je RF tehnika povezana sa minimalnim tranzitornim oštećenjem hepatocita za razliku od tehnika koje su bazirane na privremenoj okluziji dovodnih krvnih sudova.^{172,173}

Pojedini autori su proučavali nivo IL6 i TNFa u postoperativnom periodu kod bolesnika operisanih zbog HCCa.²⁰⁰⁻²⁰²

U radu Hamazaki i saradnika serumski nivo IL6 je značajno bio povišen prvog postoperativnog dana i to više kod bolesnika sa cirozom jetre u odnosu na bolesnike bez ciroze.²⁰⁰ Takođe nađena je statistički značajna korelacijom sa dužinom operacije kod bolesnika sa cirozom jetre. Nivo TNFa nije značajnije odstupao u postoperativnom periodu. Autori su zaključili da treba pronaći mehanizme koji bi sprečili značajnu ekspresiju inflamatornih citokina posebno IL6 kako bi se smanjile postoperativne komplikacije kod bolesnika sa cirozom jetre.²⁰⁰

U radu Shimada i saradnika meren je postoperativni nivo različitih citokina u serumu i jedino je IL6 bio značajno povišen uz zaključak autora da ima uticaj na postoperativnu regeneraciju jetre.²⁰¹ Takođe autori su poredili nivo IL6 kod bolesnika sa velikim i malim resekcijama jetre i nije nađena značajna razlika.²⁰¹

Poređenje serumskog nivoa citokina u postoperativnom periodu između zdrave i bolesne jetre prikazano je u radu Lana i saradnika.²⁰² Kod sedam donorskih hepatektomija (model zdrave jetre) i sedam resekcija jetre kod bolesnika sa HCCom na terenu hepatitis B Child A ciroze (model obolele jetre) meren je nivo IL6, TNFa i CRP u pre i postoperativnom periodu i konstatovano je da zdrava jetra postoperativno relativno brzo normalizuje nivo IL6. Bolesnici sa cirozom jetre su

imali značajno viši nivo IL6 postoperativno i proces normalizacije je bio značajno sporiji.²⁰² TNF alfa nije značajnije odstupao u postoperativnom periodu.

Slotwinski i saradnici su kod donorske hepatektomije i bolesnika operisanih zbog benignih tumora jetre pokazali da je najviši nivo koncentracije IL6 u serumu prvog postoperativnog dana te da se vrednosti vraćaju na preoperativne sedmog postoperativnog dana.²⁰³ Autori nisu našli značajnu razliku u nivou IL 6 kod dve posmatrane grupe ispitanika.²⁰³

U animalnom modelu ciroze jetre indukovane karbon-tetra-hloridom Masson i saradnici su posmatrali nivo inflamatornih citokina i faktora rasta posle resekcije jetre.²⁰⁴ Autori su između drugih rezultat konstatovali da je najviši nivo koncentracije TNFa i IL6 u serumu kod normalne jetre 6h i 12h posle resekcije normalne jetre a 1. i 3. dan posle resekcije cirotične jetre i time objasnili ograničenu i odloženu regeneraciju cirotične jetre.²⁰⁴

U prikazanoj studiji nađena je statistički značajna razlika u serumskom nivou IL6 preoperativno i u postoperativnom periodu (u definisanim sekvencama do 48h) kako kod bolesnika sa cirozom tako i kod bolesnika bez ciroze jetre, ali nije nađena statistički značajna razlika između ove dve grupe ispitanika nezavisno od postoperativne vremenske sekvence uzorkovanja. Takođe, rezultati dobijeni na serumskom nivou ukazuju na to da je IL6 značajan parametar inflamatorne faze regeneracije jetre dok TNF α nije značajnije odstupao od preoperativnih vrednosti te se čini da nije značajan parametar ove faze regeneracije jetre.

Kada je u pitanju proteinski nivo IL6 meren u tkivu jetre udaljenom od resekcione margine značajno je veći u odnosu na tkivo jetre uz resekcionu margin ukazujući na činjenicu da tkivo jetre udaljeno od resekcione margine ima izraženu regenerativnu aktivnost u neposrednom postoperativnom periodu. Isto tako nivo IL6 značajno je veći od nivoa TNF α .

Nije nađena statistički značajna razlika u nivou IL6 merenom na proteinskom nivou (nivo TNF α nije pokazivao značajan rezultat) između bolesnika sa cirozom jetre i bez ciroze što govori u prilog da se cirotična jetra u ovoj fazi regeneracije ne ponaša drugačije u odnosu na normalnu jetru.

Na genskom nivou skspresija IL6 mRNK pokazala je ushodnu regulaciju u uzorcima tkiva dok je ekspresija TNF α mRNK pokazala dominantno nishodnu regulaciju. Takođe nije nađena razlika u genskoj ekspresiji IL6 i TNF α između bolesnika sa cirozom jetre i bez ciroze.

U celini prikazana studija potvrđuje da je RF resekcija jetre bezbedna hirurška procedura povezana sa minimalnim morbiditetom, a koja obezbeđuje preživljavanje bolesnika koje odgovara rezultatima drugih resekcionih tehnika. Njena prednost je u tome što pruža adekvatnu hemostazu i što se može primeniti i kod bolesnika sa kompromitovanom funkcijom jetre. Rezultati ove studije ukazuju i na to da RF tehnika obezbeđuje brz oporavak funkcije jetre sa minimalnim oštećenjem parenhima jetre koji ostaje posle resekcije.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu predstavljenih rezultata studije mogu se izvesti sledeći zaključci:

A) U odnosu na izvodljivost velikih resekcija jetre kod bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom i cirozom jetre

1. Nije nađena statistički značajna razlika u preživljavanju između bolesnika sa cirozom jetre i bolesnika bez ciroze jetre kod kojih je urađena velika resekcija jetre
2. U okviru grupe bolesnika sa cirozom jetre nije nađena statistički značajna razlika u preživljavanju između bolesnika kod kojih je urađena velika resekcija i bolesnika kod kojih je urađena mala resekcija jetre
3. Nije nađena statistički značajna razlika u ukupnoj učestalosti postoperativnih komplikacija između bolesnika sa cirozom i bez ciroze jetre
4. Nije nađena statistički značajna razlika između posmatrane dve grupe ispitanika u odnosu na zahtev za perioperativnom transfuzijom krvi
5. Statistički značajna razlika između dve grupe ispitanika postoji u odnosu na postoperativnu nadoknadu albumina i to u korist bolesnika sa cirozom jetre

B) U odnosu na posmatrane prognostičke parametre

1. Uzrast bolesnika posmatrajući granicu od 70 godina ne predstavlja prognostički faktor za bolesnika kod kojih je urađena velika resekcija jetre bilo da imaju cirozu ili su bez ciroze jetre
2. Resekcija IV segmenta (bilo izolovana bilo udružena sa resekcijom drugih segmenata jetre) ne predstavlja prognostički faktor budući da nije nađena statistički značajna razlika učestalosti postoperativnih komplikacija kod bolesnika kod kojih je rađena resekcija IV segmenta i kod bolesnika bez resekcije IV segmenta
3. U okviru grupe bolesnika sa cirozom jetre Child B status nije predstavljao nepovoljan prognostički faktor za resekciju jetre budući da u odabranoj grupi bolesnika nije nađena statistički značajna razlika učestalosti postoperativnih komplikacija bolesnika Child A i Child B stadijuma ciroze
4. Trajanje operacije duže od 300 minuta je nepovoljan prognostički faktor kod bolesnika sa cirozom i bez ciroze jetre
5. Resekciona margina u posmatranom uzorku nema prognostički značaj budući da nije nađena statistički značajna razlika u preživljavanju bolesnika čiji je status resekcione margine R1 u odnosu na R0

6. U posmatranom uzorku perioperativna transfuzija nije prognostički faktor i nije utvrđen njen uticaj na učestalost postoperativnih komplikacija i ukupno preživljavanje bolesnika u ispitivanim grupama

C) U odnosu na postoperativni oporavak funkcije jetre

1. Nije utvrđena razlika u dinamici postoperativnog oporavka funkcije jetre bolesnika sa cirozom i bez ciroze jetre posmatrajući vrednosti statičkih parametara funkcije jetre
2. Razlika u preoperativnim vrednostima bilirubina i alanin-aminotransferaze između dve grupe ispitanika ukazuje na uticaj ciroze na ukupnu funkciju jetre ali se ova razlika izgubila u postoperativnom periodu
3. Rezultati lidokainskog testa kod odabranih bolesnika pokazuju povezanost sa stepenom komplikacija posmatranih u okviru Clavienovog sistema stažiranja
4. Rezultati klirensa lidokaina kod ograničenog broja ispitivanih bolesnika sa cirozom i bez ciroze jetre pokazuju da se vrednosti klirensa lidokaina 7. postoperativnog dana vraćaju na preoperativni nivo
5. Nije nađena statistički značajna razlika klirensa lidokaina 7. postoperativnog dana između bolesnika sa cirozom jetre i bez ciroze

D) U odnosu na regenerativni potencijal cirotično izmenjene jetre merenjem nivoa IL6 i TNF α u serumu, i njihovom ekspresijom na proteinskom i genskom nivou

1. Nađena je statistički značajna razlika u serumskom nivou IL6 preoperativno i u postoperativnom periodu (u definisanim sekvencama do 48h) kako kod bolesnika sa cirozom tako i kod bolesnika bez ciroze jetre
2. Nije nađena statistički značajna razlika serumskog nivoa IL6 između posmatrane dve grupe ispitanika nezavisno od postoperativne vremenske sekvence uzorkovanja
3. Rezultati određivanja IL6 u serumu ukazuju na to da je IL6 značajan parametar inflamatorne faze regeneracije jetre
4. Nije nađena statistički značajna razlika u serumskom nivou TNF α preoperativno i u postoperativnom periodu (u definisanim sekvencama do 48h) kako kod bolesnika sa cirozom tako i kod bolesnika bez ciroze jetre,
5. Nije nađena statistički značajna razlika serumskog nivoa TNF α između posmatrane dve grupe ispitanika nezavisno od postoperativne vremenske sekvence uzorkovanja
6. Rezultati određivanja TNF α u serumu ukazuju na to da TNF α nije značajan parametar inflamatorne faze regeneracije jetre

7. Nivo IL6 meren na proteinskom nivou u tkivu jetre udaljenom od resekcione margine značajno je veći u odnosu na tkivo jetre uz resekcionu marginu ukazujući na činjenicu da tkivo jetre udaljeno od resekcione margine ima izraženu regenerativnu aktivnost u neposrednom postoperativnom periodu
8. Nivo IL6 meren na proteinskom nivou značajno je veći od nivoa TNF α
9. Nije nađena statistički značajna razlika u nivou IL6 merenom na proteinskom nivou između bolesnika sa cirozom jetre i bez ciroze
10. Nivo TNF α na proteinskom nivou nije pokazao značajan rezultat u ispitivanim grupama bolesnika
11. Ekspresija IL6 mRNK pokazala je ushodnu regulaciju u uzorcima tkiva dok je ekspresija TNF α mRNK pokazala dominantno nishodnu regulaciju
12. Nije nađena razlika u genskoj ekspresiji IL6 i TNF α između bolesnika sa cirozom jetre i bez ciroze

7. LITERATURA

1. Popović S. Embriologija čoveka. 3th ed. Beograd: Svetozar Marković; 1983.
2. Roskams T, Desmet V. Embryology of Extra-and Intrahepatic Bile Ducts, the Ductal Plate. *The anatomical record* 2008;291:628-635.
3. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Miralis P. Hepatic surgical anatomy. *Surg Clin N Am* 2004;84:413-435.
4. Hawker F. The Liver – Anatomy, Physiology and Biochemistry. In: Gilbert RP, editors. *The Liver*. London: W.B. Saunders Company LTD; 1993. p.1-42.
5. Burra R, Maisei A. Dynamics tests to study liver function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:19-21.
6. Mushlin PS, Gelman S. Hepatic Physiology and Pathophysiology. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2010. p.411-440.
7. Mitra V, Metcalf J. Functional anatomy and blood supply of the liver. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2009;10:332-333.
8. Mijač M, Draganić V, Radonjić V, editors. *Anatomija čoveka-abdomen i karlica*. 4th ed. Beograd: Savremena administracija; 2008.
9. Herbert R, McCollum VT, Cassidy A, Carey KM, Smyth P, Ferguson L, Parks RW, Diamond T. Imaging of the liver prior to hepatic resection: basic anatomical considerations. *Radiography* 2003; 9: 53–62.
10. Campbell I. Liver: functional anatomy and blood supply. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2006;7:49-51.
11. Wang HL, Brunt EM. Cirrhosis and Portal Hypertension: Pathologic Aspect. In: LH Blumgart, Y Fong, editors. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. Toronto: W.B. SAUNDERS COMPANY LTD; 2000. p.1527-1562.
12. Ferrell L. Liver Pathology: Cirrhosis, Hepatitis, and Primary Liver Tumors. Update and Diagnostic Problems. *Modern Pathology* 2000;13:679-704.
13. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Grootes J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSweeni RNM, Phillips J M, Portmann BG, Paulsen IH, Scheuer PJ, Schmid M, Thaler H. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology* 1995; 22: 696-699.
14. National Center for Health Statistics. National Vital Statistics Report. Chronic liver disease/cirrhosis. Accessed May 2, 2012, at: www.cdc.gov/nchs/fastats/liverdis.htm

15. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *Journal of Hepatology* 2004;40:860–867.
16. Boker KHW, Franzen A, Wrobel M, Bahr MJ, Tietge U, Manns MP. Regulation of hepatic blood flow in patients with liver cirrhosis and after liver transplantation. *Pathophysiology* 2000;6: 251–260.
17. Stroffolini T, Sagnelli E, Almasio P, Ferrigno L, Craxi A, Melea A. Characteristics of liver cirrhosis in Italy: results from a multicenter national study. *Digestive and Liver Disease* 2004;36:56–60.
18. Sørensen HT, Thulstrup AM, Mellekjaer L, Jepsen P, Christensen E, Olsen JH, Vilstrup H. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003;56:88–93.
19. Friedman S, Schiano T. Cirrhosis and its sequelae. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 22nd ed. Philadelphia, Pa.: Saunders, 2004:936–44.
20. Crawford JM. Liver and biliary tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, eds. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders, 2005:877–938.
21. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:1702–4.
22. Caldwell S, Park S. The epidemiology of hepatocellular cancer: from the perspectives of public health problem to tumor biology. *J Gastroenterol* 2009;44(19):96–101.
23. Castello L, Pirisi M, Sainaghi PP, Bartoli E. Hyponatremia in liver cirrhosis: pathophysiological principles of management. *Digestive and Liver Disease* 2005;37:73–81.
24. Kazemi F, Adrien Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Jean-Claude Trinchet JC, Beaugrand M. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *Journal of Hepatology* 2006; 45:230–235.
25. Chen SY, Tsai CL, Lin CH, Lee CC, Chiang WC, Wang JL, Ma MHM, Chen SC, Chen WJ, Chang SC. Impact of liver cirrhosis on mortality in patients with community-acquired bacteremia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2009;64:124 – 130.
26. Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, Uxa L, Comar C, Zorat F, De Angelis V, Pozzato G. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2011;54:894–900.
27. Benvegna L, Gios M, Boccatto S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744–749.

28. Hirschfield GM. Diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2011;25:701–712.
29. Denzer UW, Luth S. Non-invasive diagnosis and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2009;23:453–460.
30. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *Journal of Hepatology* 2005;42:S100-A107.
31. Seyama Y, Kokudo N. Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatology Research* 2009; 39: 107–116.
32. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson R, Kim WR. A Model to Predict Survival in Patients With End-Stage Liver Disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
33. Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Carl L. Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Predicts Nontransplant Surgical Mortality in Patients With Cirrhosis. *Ann Surg* 2005;242:244-251.
34. Poelstra K, Schuppan D. Targeted therapy of liver fibrosis/cirrhosis and its complications. *Journal of Hepatology* 2011; 55: 726–728. ^[1]_[EP]130
35. Francoz C, Belghiti J, Durand F. Indications of liver transplantation in patients with complications of cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2007;21:175-190.
36. Fortner, JG; Blumgart, LH. A historic perspective of liver surgery for tumors at the end of the millennium. *J Am Coll Surg.* 2001;193:210–22.
37. Thompson, HH; Tompkins, RK; Longmire, WP., Jr Major hepatic resection. A 25-year experience. *Ann Surg.* 1983;197:375–88.
38. Nagorney, DM; van Heerden, JA; Ilstrup, DM; Adson, MA. Primary hepatic malignancy: surgical management and determinants of survival. *Surgery.* 1989;106:740–8.
39. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236(4):397–406.
40. Belghiti, J; Hiramatsu, K; Benoist, S; Massault, P; Sauvenet, A; Farges, O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg.* 2000;191:38–46.

41. Imamura, H; Seyama, Y; Kokudo, N; Maema, A; Sugawara, Y; Sano, K, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg.* 2003;138:1198–206.
42. Kooby, DA; Stockman, J; Ben-Porat, L; Gonen, M; Jarnagin, WR; Dematteo, RP, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2003;237:860–9.
43. Poon, RT; Fan, ST; Lo, CM; Liu, CL; Lam, CM; Yuen, WK, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg.* 2004;240:698–708.
44. Poon, RT; Fan, ST. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: patient selection and postoperative outcome. *Liver Transpl.* 2004;10(2 Suppl 1): 39–45.
45. Fan, ST; Ng, IO; Poon, RT; Lo, CM; Liu, CL; Wong, J. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: the surgeon's role in long-term survival. *Arch Surg.* 1999;134:1124–30.
46. Poon, RT; Fan, ST; Lo, CM; Ng, IO; Liu, CL; Lam, CM, et al. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. *Ann Surg.* 2001;234:63–70.
47. Poon RT. Current techniques of liver transection. *HPB (Oxford).* 2007; 9(3): 166–173
48. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al: Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946.
49. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG: Resection of colorectal liver metastases: 25-year experience. *World J Surg* 1998;22:268-276.
50. Huguet C, Gavelli A, Bona S: Hepatic resection with ischemia of the liver exceeding one hour. *J Am Coll Surg* 1994;178:454-458.
51. Launois B, Maddern G, Tay KH: The glissonian approach of the hilum. *Swiss Surg* 1999;5:143-146.
52. Gutierrez G: Cellular energy metabolism during hypoxia. *Crit Care Med* 1991;19:619-626.
53. Hasselgren PO: Prevention and treatment of ischemia of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164:187-196.
54. Henrion J: Ischemia/reperfusion injury of the liver: pathophysiologic hypotheses and potential relevance to human hypoxic hepatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2000;63:336-347.

55. Sakamoto Y, Makuuchi M, Takayama T, et al: Pringle's maneuver lasting 322 min. *Hepatogastroenterology* 1999;46:457-458.
56. Belghiti J, Noun R, Malafosse R, et al: Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann Surg* 1999;229:369-375.
57. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, et al: Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127:512-519.
58. Weber JC, Navarra G, Jiao LR, et al: New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. *Ann Surg* 2002;236:560-563.
59. Curley SA, Izzo F, Delrio P, et al: Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999;230:1-8.
60. Cuschieri A, Bracken J, Boni L: Initial experience with laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of hepatic tumours. *Endoscopy* 1999;31:318-321.
61. Milicevic M, Bulajic P: Minimal blood loss radiofrequency-assisted liver resection technique. *Adv Exp Med Biol* 2006;574:75-88.
62. Milicevic M, Bulajic P, Zuvella M. et al. A Radiofrequency-Assisted Minimal Blood Loss Liver Parenchyma Dissection Technique. *Dig Surg* 2007;24:306-313
63. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5–S16.
64. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
65. EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908–43.
66. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. An update. *Hepatology* 2011;53:1020–2.
67. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–38.
68. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB* 2005;7:35–41.
69. Goldberger JJ, Buxton AE. Personalized medicine vs guideline-based medicine. *JAMA* 2013;309:2559–60.

70. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers. *Hepatology* 2013;57:1426–35.
71. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82–9.
72. Berry K, Ioannou GN. Are patients with Child's A cirrhosis and hepatocellular carcinoma appropriate candidates for liver transplantation? *Am J Transplant* 2012;12:706–17.
73. Graf D, Vallbohmer D, Knoefel WT et al. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Int Med* 2014;25:430-437.
74. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000;32:1224–9.
75. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48:S20–37.
76. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274–83.
77. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;38:429–42.
78. Dufour JF, Bargellini I, De Maria N, De Simone P, Goulis I, Marinho RT. Intermediate hepatocellular carcinoma: current treatments and future perspectives. *Ann Oncol* ^{[[1]]}_{[[SEP]]}2013;24:24–9.
79. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study ^{[[1]]}_{[[SEP]]}of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Gastroenterology* 2006;131:461–9.
80. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using drug eluting beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012;56:1330–5.
81. Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48:1312–27.

82. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hildegard P, Gane E, Blanc JF, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–90.
83. Jung SM, Jang JW, You CR, Yoo SH, Kwon JH, et al. Role of intrahepatic tumor control in the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:684–9.
84. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, Farinati F, Burra P, Angeli P, et al. Italian Liver Cancer Group. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* 2011;12:654–62.
85. Bralet MP, Regimbeau JM, Pineau P, Dubois S, Loas G, Degos F, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 2000;32:200–4.
86. Lubrano J, Huet E, Tsilivlidis B, François A, Gorla O, Riachi G, et al. Long-term outcome of liver resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic nonfibrotic liver with no viral hepatitis or alcohol abuse. *World J Surg* 2008;32:104–9.
87. Poon RT, Fan ST, Wong J. Selection criteria for hepatic resection in patients with large hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter. *J Am Coll Surg* 2002;194:592–602.
88. Yeh CN, Lee WC, Chen MF. Hepatic resection and prognosis for patients with hepatocellular carcinoma larger than 10 cm: two decades of experience at Chang Gung Memorial Hospital. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1070–6.
89. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg* 2003;237:686–91.
90. Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Ebata T, Arai T, Nimura Y. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up. *Ann Surg* 2006;243:364–72.
91. Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, Schulte am Esch J, et al. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. *Br J Surg* 2013;100:388–94.
92. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012;255:405–14.

93. Lang H, Sotiropoulos GC, Brokalaki EI, Schmitz KJ, Bertona C, Meyer G, et al. Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers. *J Am Coll Surg* 2007;205:27–36.
94. Smoot RL, Nagorney DM, Chandan VS, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis. *Br J Surg* 2011;98:697–703.
95. Cauchy F, Fuks D, Belghiti J. HCC: current surgical treatment concepts. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:681–95.
96. Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004;101:796–802.
97. Giannini EG, Savarino V, Farinati F, Ciccarese F, Rapaccini G, Marco MD, et al. Influence of clinically significant portal hypertension on survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Liver Int* 2013;33:1594–600.
98. Zhong JH, Ke Y, Gong WF, Xiang BD, Ma L, Ye XP, et al. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2013 [Epub ahead of print].
99. Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet* 1989;26:497.
100. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–9.
101. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991;15:270–85.
102. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010;16:262–78.
103. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg* 2007;246:502–11.
104. Bhangui P, Vibert E, Majno P, et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: living versus deceased donor transplantation. *Hepatology* 2011;53:1570–9.

105. Leung JY, Zhu AX, Gordon FD, et al. Liver trans-plantation outcomes for early-stage hepatocellular carcinoma: results of a multi-center study. *Liver Transpl* 2004;10:1343–54.
106. Kwon CH, Kim DJ, Han YS, et al. HCC in living donor liver transplantation: can we expand the Milan criteria? *Dig Dis* 2007;25:313–9.
107. Vakili K, Pomposelli JJ, Cheah YL, Akoad M, Lewis WD, Khettry U, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: increased recurrence but improved survival. *Liver Transpl* 2009;15:1861–6.
108. Seinstra BA, van Delden OM, van Erpecum KJ, van Hillegersberg R, Mali WP, Bosch van den. Minimally invasive image-guided therapy for inoperable hepatocellular carcinoma: what is the evidence today. *Insights Imag* 2010;3:167–81.
109. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;52:762–73.
110. Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2012;262:43–58.
111. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321–8.
112. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903–12.
113. Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:794–802.
114. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Ercolani G, Pinna AD. Systematic review of surgical resection vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19:4106–18.
115. Duan C, Liu M, Zhang Z, Ma K, Bie P. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2013;11:190.
116. Ashoori N, Bamberg F, Paprottka P, Rentsch M, Kolligs FT, et al. Multimodality treatment for early-stage hepatocellular carcinoma: a bridging therapy for liver transplantation. *Digestion* 2012;86:338–48.

117. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1130–7.
118. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zhu H, Bai J, Zou JZ, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:1061–9.
119. Li C, Zhang W, Zhang R, Zhang L, Wu P, Zhang F. Therapeutic effects and prognostic factors in high-intensity focused ultrasound combined with chemoembolisation for larger hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2010;46:2513–21.
120. Liao M, Huang J, Zhang T, Wu H. Transarterial chemoembolization in combination with local therapies for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PLOS One* 2013;8:e68453.
121. Pacella CM, Francica G, DiLascio FM, Arienti V, Antico E, Caspani B, et al. Long-term outcome of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated with ultrasound-guided percutaneous laser ablation: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2615–21.
122. Arienti V, Pretolani S, Pacella CM, Magnolfi F, Caspani B, Francica G, et al. Complications of laser ablation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *Radiology* 2008;246:947–55.
123. Liang P, Dong B, Yu X, Yu D, Wang Y, Feng L, et al. Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation. *Radiology* 2005;235:299–307.
124. Liu Y, Zheng Y, Li S, Li B, Zhang Y, Yuan Y. Percutaneous microwave ablation of larger hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol* 2013;68:21–6.
125. Ursino S, Greco C, Cartei F, Colosimo C, Stefanelli A, Cacopardo B, et al. Radiotherapy and hepatocellular carcinoma: update and review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:1599–604.
126. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RK, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31:1631–9.
127. Takeda A, Sanuki N, Eriguchi T, Kobayashi T, Iwabuchi S, Matsunaga K, et al. Stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:530–6.
128. O'Connor JK, Trotter J, Davis GL, Dempster J, Klintmalm GB, Goldstein RM. Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:949–54.

129. Radeleff BA, Stampfl U, Sommer CM, Bellemann N, Hoffmann K, Ganten T, et al. Transarterial ablation of hepatocellular carcinoma. Status and developments. *Radiologe* 2012;52:44–55.
130. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41–52.
131. Guiu B, Deschamps F, Aho S, Munck F, Dromain C, Boige V, et al. Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. drug-eluting beads. *J Hepatol* 2012;56:609–17.
132. Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L, Della Vigna P, Poretti D, Orgera G, et al. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:552–9.
133. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:541–51.
134. Morse MA, Hanks BA, Suhocki P, Doan PL, Liu EA, Frost P, et al. Improved time to progression for transarterial chemoembolization compared with transarterial embolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:185–90. ^[1]_{SEP}
135. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011;37:212–20.
136. Antoch G, Mueller SP, Hamami M, Heusner TA, Ertle J, Hilgard P, et al. Selective internal radiotherapy (SIRT) for hepatocellular carcinoma. *Rofo* 2010;182:660–70.
137. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:497–507.
138. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona Clinic Liver Cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 2011;54:868–78.

139. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010;52:1741–9.
140. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:13–23.
141. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25–34.
142. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, et al. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafenib) non-interventional study. *Int J Clin Pract* 2012;66:675–83.
143. Hollebecque A, Cattani S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child–Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1193–201.
144. Kim JE, Ryoo BY, Ryu MH, Chang HM, Suh DJ, Lee HC, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child–Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1285–90.
145. Park JW, Koh YH, Kim HB, Kim HY, An S, Choi JI, et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:1336–42.
146. Chung YH, Han G, Yoon JH, Yang J, Wang J, Shao GL, et al. Interim analysis of START: study in Asia of the combination of TACE (transcatheter arterial chemoembolization) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma trial. *Int J Cancer* 2013;132:2448–58.
147. Muhammad A, Dhamija M, Vidyarthi G, Amodeo D, Boyd W, Miladinovic B, et al. Comparative effectiveness of traditional chemoembolization with or without sorafenib for hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2013;5:364–71.
148. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Jang J, Leberre MA, et al. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): phase II, randomized, double-blind SPACE trial. *ASCO*; 2012 LBA154.

149. Finn RS. Emerging targeted strategies in advanced hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2013;33:S11–9.
150. Chan SL, Mok T, Ma BBY. Management of hepatocellular carcinoma: beyond soraf- enib. *Curr Oncol Rep* 2012;14:257–66.
151. Dekervel J, van Pelt J, Verslype C. Advanced unresectable hepatocellular carcinoma: new biologics as fresh ammunition or clues to disease understanding? *Curr Opin Oncol* 2013;25:409–16.
152. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:55–63.
153. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-213.
154. Lowry, O.H., N.J. Rosebrough, A.L. Farr, and R.J. Randall. Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent. *J. Biol. Chem.* 1951;193:265-275.
155. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908–1916.
156. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Vitali A, Bertuzzo A et al. Hepatocellular carcinoma: Surgical perspectives beyond the barcelona clinic liver cancer recommendations. *World J Gastroenterol* 2014;20(24):7525-7533.
157. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, and Wong J. Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: Toward Zero Hospital Deaths. *Annals of Surgery* 1999;229(3):322-330.
158. Day RW, Brudvik KW, Vauthey JN, Conrad C, Gottumukkala V, Chun YS, et al. Advances in hepatectomy technique: Toward zero transfusions in the modern era of liversurgery. *Surgery*. 2016;159(3):793-801.
159. Galun D, Bulajic P, Zuvella M, Basaric D, Ille T, Milicevic MN. Is There any Benefit from Expanding the Criteria for the Resection of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Liver? Experience from a Developing Country. *World J Surg* 2012;36: 1657-1665.
160. Weber JC, Navarra G, Jiao LR et al. New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. *Ann Surg* 2002;236:560–563.

161. Ayav A, Bachellier P, Habib N et al. Impact of radiofrequency assisted hepatectomy for reduction of transfusion requirements. *Am J Surg* 2007;193:143–148.
162. Curro G, Habib N, Jiao L et al. Radiofrequency-assisted liver resection in patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis: preliminary results. *Transplant Proc* 2008;40:3523–3525.
163. Mitsuo M, Takahiro T, Yasuko T et al. Radiofrequency (RF)-assisted hepatectomy may induce severe postoperative liver damage. *World J Surg* 2007;31:2208–2212.
164. Jiao LR, Tierris I, Ayav A et al. A new technique for spleen preservation with radiofrequency. *Surgery* 2006; 140:464–466.
165. Berber E, Siperstein A. Radiofrequency (RF)-assisted hepatectomy may induce severe liver damage. *World J Surg* 2008; 32:1897–1898.
166. Lupo L, Gallerani A, Panzera P et al. Randomized clinical trial of radiofrequency-assisted versus clamp-crushing liver resection. *Br J Surg* 2007;94:287–291.
167. D' Angelica M. Radiofrequency-assisted hepatectomy may induce severe postoperative liver damage. *World J Surg* 2007;31:2213–2214.
168. Milicevic M, Bulajic P. Radiofrequency-assisted liver resection does not induce severe liver damage. *World J Surg* 2008;32:1901–1902.
169. Nishimura T, Nakahara M, Kobayashi S et al. Ischemic injury in cirrhotic livers: an experimental study of the temporary arrest of hepatic circulation. *J Surg Res* 1992;53:227–233.
170. Jang JH, Moritz W, Graf R et al. Preconditioning with death ligands fasL and TNF- α protects the cirrhotic mouse liver against ischaemic injury. *Gut* 2008;57:492–499.
171. van Gulik T, de Graaf W, Dinant S et al. Vascular occlusion techniques during liver resection. *Dig Surg* 2007;24:274–281.
172. Sugiyama Y, Ishizaki Y, Imamura H et al. Effects of intermittent Pringle's maneuver on cirrhotic compared with normal liver. *BJS* 2010;97:1062–1069.
173. Si-Yuan FU, Yee LW, Guang-Gang L et al. A prospective randomized controlled trial to compare Pringle maneuver, hemihepatic vascular inflow occlusion, and main portal vein inflow occlusion in partial hepatectomy. *Am J Surg* 2011;201(1):62–69.
174. van der Bilt JD, Kranenburg O, Nijkamp MW et al. Ischemia/reperfusion accelerates the outgrowth of hepatic micrometastases in a highly standardized murine model. *Hepatology* 2005;42:165–175.

175. van der Bilt JD, Kranenburg O, Verheem A et al. Selective portal clamping to minimize hepatic ischaemia-reperfusion damage and avoid accelerated outgrowth of experimental colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2006;93:1015–1022.
176. Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H et al. How should transection of the liver be performed?: a prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies. *Ann Surg* 2005;242:814–823.
177. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M et al. Liver resection for HCC on cirrhosis: a univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg* 2003;237:536–54.
178. Fan ST. Methods and related drawbacks in the estimation of surgical risks in cirrhotic patients undergoing hepatectomy. *Hepatogastroenterology*. 2002 Jan-Feb;49(43):17-20.
179. Piscaglia F, Bolondi L. The intermediate hepatocellular carcinoma stage: should treatment be expanded? *Dig Liver Dis* 2010; 42(Suppl):258–263.
180. Ruzzenente A, Capra F, Pachera S et al. Is liver resection justified in advanced hepatocellular carcinoma? Results of an observational study in 464 patients. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1313–1320.
181. Ng KK, Vauthey JN, Pawlik T et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann Surg Oncol* 2005;12(5):1–10.
182. Lammer J, Malagari K, Vogl T et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41–52.
183. Ho MC, Huang GT, Tsang YM et al. Liver resection improves the survival of patients with multiple hepatocellular carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2009;16:848–855.
184. Tiong L, Maddern GJ. Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *BJS* 2011;98:1210–1224.
185. Kuroda S, Tashiro H, Kobayashi T et al. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma classified as Child-Pugh class B. *World J Surg* 2011;35:834–841.
186. Galun E, Axelrod JH. The role of cytokines in liver failure and regeneration: potential new molecular therapies/Review. *Biochimica et Biophysica Acta* 2002;1592:345–358.
187. Fausto N, Campbell JS, and Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology* 2006;43:45-53.
188. Miyaoka Y and Miyajima A. To divide or not to divide: revisiting liver regeneration. *Cell Division* 2013;8:8

189. Cressman DE, Greenbaum LE, DeAngelis RA, Ciliberto G, Furth EE, Poli V and, Taub R. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science* 1996;274:1379–1383.
190. Fausto N. Liver regeneration. *J. Hepatol.*2000;32:19–31.
191. Galun E, Zeira E, Pappo O, Peters M, Rose-John S. Liver regeneration induced by a designer human IL-6/sIL-6R fusion protein reverses severe hepatocellular injury. *Faseb J.* 2000;14:1979–1987.
192. Hecht N, Pappo O, Shouval D, Rose-John S, Galun E, Axelrod JH. Hyper-IL-6 gene therapy reverses fulminant hepatic failure. *Molec.Ther.*2001;3:683–687.
193. Lin TY, Chen CC. Metabolic function and regeneration of cirrhotic and non-cirrhotic livers after hepatic lobectomy in man. *Ann Surg* 1965; 162:959-972.
194. Lin TY, Lee CS, Chen CC, et al. Regeneration of human liver after hepatic lobectomy studied by repeated liver scanning and repeated needle biopsy. *Ann Surg* 1979; 190:48-53.
195. Monaco AP, Hallgrimsson J, McDermott WV Jr. Multiple adenoma (hamartoma) of the liver treated by subtotal (90%) resection: morphological and functional studies of regeneration. *Ann Surg* 1964; 159:513-519.
196. Starzl TE, Putnam CW, Groth CG, et al. Alopecia, ascites, and incomplete regeneration after 85 to 90 per cent liver resection. *Am J Surg* 1975; 129:587-590.
197. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, et al. Hepatic resection in the treatment of hepatocellular carcinoma: report of 60 cases. *Br J Surg* 1985; 72:292-295.
198. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, et al. Clinical experience with 118 hepatic resections for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1986; 99:694-701.
199. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human Liver Regeneration after Major Hepatic Resection. A Study of Normal Liver and Livers with Chronic Hepatitis and Cirrhosis. *Ann Surg.* 1987;206(1):30-9.
200. Hamazaki K, Tagashira H, Mimura T, Doi Y, Yunoki Y, Mori M, et al. Changes in IL-6 and IL-8 after hepatectomy in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 1995;42(1):13-7.
201. Shimada M, Matsumata T, Taketomi A, Shirabe K, Yamamoto K, Takenaka K and, Sugimachi K. The role of interleukin-6, interleukin-16, tumor necrosis factor-alpha and endotoxin in hepatic resection. *Hepatogastroenterology.* 1995;42(5):691-7.
202. Lan AK, Luk HN, Goto S, Chen SM, Eng HL, Chen YS, et al. Stress response to hepatectomy in patients with a healthy or a diseased liver. *World J Surg.* 2003;27(7):761-4.

203. Słotwiński R, Olszewski WL, Paluszkiewicz R, Zieniewicz K, Hevelke P, Zaleska M et al. Serum Cytokine Concentration after Liver Lobe Harvesting for Transplantation. *Annals of Transplantation* 2002;7(3):36–39.
204. Masson S, Scotté M, François A, Coeffier M, Provot F, Hiron M, et al. Changes in growth factor and cytokine mRNA levels after hepatectomy in rat with CCl(4)-induced cirrhosis. *Am J Physiol.*1999;277(4):G838-46.

SKRAĆENICE KORIŠĆENE U TEKSTU

HCC –	hepatocelularni karcinom
BCLC –	Barcelona-Clinic- Liver Cancer (sistem stažiranja)
TACE –	transarterijska hemoembolizacija
RF -	radiofrekventna
TNF α –	tumor nekrozis faktor alfa
IL6 –	interleukin 6
AST –	aspartat aminotransferaza
ALT –	alanin aminotransferaza
PT –	protrombinsko vreme
GGT –	gama glutamil transferaza
mRNK –	“messenger”ribonukleinska kiselina

BIOGRAFIJA DOKTORANTA

Dr Danijel Galun je rođen u Beogradu 06.06.1974. godine. Osnovnu školu je završio na Novom Beogradu sa odličnim uspehom kao i prirodno-matematički smer Zemunske gimnazije. Medicinski fakultet u Beogradu upisao je 1993. godine a diplomirao 2000. godine sa srednjom ocenom 9,74. Opšti lekarski staž obavio je u Kliničkom centru Srbije i državni ispit položio 2001. godine. Vojni rok je odslužio u sanitetskoj službi Škole Rezervnih Oficira Vojske Jugoslavije 2001/2002. godine. Specijalizaciju iz opšte hirurgije je upisao 2002. godine a specijalistički ispit položio decembra 2007. godine sa odličnim uspehom. Užu specijalizaciju iz digestivne hirurgije je završio januara 2015. godine a magistarsku tezu iz oblasti hirurške anatomije odbranio je 2010. godine. Autor je i koautor 40 stručnih radova objavljenih u referentnim stranim i domaćim časopisima (od toga 21 na CC listi). Autor je i koautor 5 poglavlja u knjigama i monografijama od čega su dve međunarodne. Recezent je u 8 međunarodnih časopisa. Član je uređivačkog odbora jednog međunarodnog časopisa. Do sada je imao 30 predavanja po pozivu na domaćim i međunarodnim stručnim sastancima. Učestvovao je do sada u 6 kliničkih studija. U okviru kontinuirane medicinske edukacije pohađao je više kurseva i seminara iz oblasti herniologije, laparoskopske i hepatobilijarne hirurgije. Završio je Evropsku školu ultrazvuka za hirurge u Milanu 2009. godine. Na brojnim međunarodnim kongresima i stručnim sastancima prezentovao je radove iz oblasti herniologije i hepatobilijarne hirurgije. Dobitnik je nagrade Evropskog društva medikalnih onkologa. Član je Evropske Asocijacije za proučavanje jetre; Evropske Hepato-pankreato-bilijarne Asocijacije, ogranka za Srbiju i Crnu Goru; Evropske herniološke asocijacije; Naučnog komiteta Udruženje herniologa Srbije; Evropskog i Jugoslovenskog Udruženja endoskopskih hirurga. Zaposlen je na Klinici za digestivnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Danijel Galun

број уписа 06-6470/48

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом
Izvodljivost velikih resekcija jetre kod bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom i
cirozom jetre primenom radiofrekventne energije

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 29.05.2017

D Galun

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада

Име и презиме аутора Danijel Galun
Број уписа 06-6470/48
Студијски програм Hirurgija
Izvodljivost velikih resekcija jetre kod bolesnika sa hepatocelularnim
Наслов рада karcinomom i cirozom jetre primenom radiofrekventne energije
Ментор Miroslav Milićević

Потписани Danijel Galun

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 29.05.2017



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Izvodljivost velikih resekcija jetre kod bolesnika sa hepatocelularnim karcinomom i cirozom jetre primenom radiofrekventne energije

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 29.05.2017

Потпис докторанда

