



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η χειρουργική αντιμετώπιση της μετάχρονης μεταστατικής νόσου του ήπατος από ορθοκολικό καρκίνο· σύγχρονες και συνδυαστικές τεχνικές στα πλαίσια της εξατομικευμένης θεραπείας.

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ν. ΡΑΠΤΗΣ
Χειρουργός
Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Βασίλειος Παπαζιόγας, Καθηγητής Χειρουργικής Α.Π.Θ. Επιβλέπων Καθηγητής
Δημήτριος Ζαχαρούλης, Καθηγητής Χειρουργικής Π.Θ. Μέλος Τριμελούς Επιτροπής
Κωνσταντίνος Τούτουζας, Καθηγητής Χειρουργικής Ε.Κ.Π.Α. Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 03/03/2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ



Surgical therapy of the metachronous metastatic liver disease in colorectal cancer; modern and combined approaches in the era of individualized treatment.

Στη σύζυγό μου Κυριακή,

στις κόρες μου Ελένη και Αθανασία...

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<i>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</i>	4
<i>ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</i>	5
<i>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</i>	7
<i>ABSTRACT</i>	8
<i>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</i>	9
Επιδημιολογία και επίπτωση.....	9
Επιβίωση σε μετάχρονη μεταστατική νόσο του ήπατος.....	11
Νεότερα δεδομένα.....	11
<i>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</i>	13
Αξιολόγηση ασθενούς που δύναται να υποβληθεί σε ηπατεκτομή.....	13
Κατηγοριοποίηση ηπατικών μεταστάσεων.....	19
Ηπατεκτομές.....	19
Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική.....	34
Τεχνικές πρόκλησης υπερτροφίας στο εναπομείναν ηπατικό παρέγχυμα.....	38
Χειρουργική εκτομή + εξάχνωση (Resection + ablation).....	41
Μεταμόσχευση ήπατος (LTx).....	42

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί τη δεύτερη σε σειρά συχνότητας κακοήθεια στη Δ. Ευρώπη. Οι μισοί ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο θα αναπτύξουν μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις, ενώ το 25% αυτών έχουν σύγχρονη ηπατική μεταστατική νόσο. Οι ηπατικές μεταστάσεις αποτελούν το συχνότερο αίτιο θανάτου. Παρόλο που η χειρουργική εξαίρεση παραμένει ο μόνος ριζικός τρόπος αντιμετώπισης, η πρόοδος που συντελείται την τελευταία δεκαετία στις συνδυαστικές μεθόδους και μάλιστα στα πλαίσια της εξατομίκευσης της θεραπείας, είναι ραγδαία.

Με την εφαρμογή νέων πρωτοκόλλων συστηματικής θεραπείας επιτυγχάνεται η ελάττωση του μεγέθους ή/και του αριθμού των ηπατικών μεταστατικών εστιών και πολλές περιπτώσεις, που παλαιότερα θα αντιμετωπίζονταν παρηγορητικά, καθίστανται πλέον εξαιρέσιμες και δυνητικά πλήρως ιάσιμες. Σε αυτό συντελεί και η πρόοδος στις μεθόδους και τα μέσα εκτομής του πάσχοντος ηπατικού παρεγχύματος, ο συνδυασμός εκτομής-καταστροφής των μεταστάσεων και τέλος η ανάπτυξη και εξέλιξη νέων τεχνικών που καθιστά εφικτή τη σταδιακή χειρουργική αντιμετώπιση, εξασφαλίζοντας τον απαραίτητο λειτουργικό όγκο ήπατος. Η ενδεδειγμένη θεραπεία κάθε ασθενούς θα πρέπει να εξατομικεύεται, να αποφασίζεται και να προτείνεται από εξειδικευμένα ογκολογικά συμβούλια, ει δυνατόν αποκλειστικά για παθήσεις ήπατος (Liver-boards), στα οποία θα συμμετέχουν πιστοποιημένοι ιατροί των σχετικών με το αντικείμενο ειδικοτήτων. Όλες οι αποφάσεις θα πρέπει να είναι απολύτως εναρμονισμένες με τις σύγχρονες και αναγνωρισμένες κατευθυντήριες οδηγίες.

Στην ανασκοπική αυτή μελέτη θα παρατεθούν όλα τα νεότερα δεδομένα και οι εξελίξεις στη χειρουργική αντιμετώπιση της μετάχρονης ηπατικής μεταστατικής νόσου από ορθοκολικό καρκίνο, θα συζητηθούν τα συγκριτικά αποτελέσματα των σημαντικότερων μελετών και θα δοθεί έμφαση στις τεχνικές των σταδιακών (staged) ηπατεκτομών για τη διατήρηση περισσότερου ηπατικού παρεγχύματος. Ιδιαίτερη αναφορά θα γίνει στις αναθεωρημένες ενδείξεις, τις τεχνικές και τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης ήπατος σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις. Η εργασία αυτή θα δημοσιευθεί σαν ανασκόπηση (review) και θα αποτελέσει τη βάση για μελλοντική προοπτική πολυκεντρική μελέτη και σε συνεργασία με μεγάλα κέντρα του εξωτερικού.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να εκφράσω ιδιαίτερες ευχαριστίες στον Καθηγητή Χειρουργικής και Διευθυντή μου στην Β' Χειρουργική Κλινική του Α.Π.Θ. κ. Β. Παπαζιώγα για την καθοδήγηση και τον πολύτιμο συμβουλευτικό του ρόλο, ως Επιβλέπων της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας μου. Επίσης στον Καθηγητή Χειρουργικής Π.Θ. κ. Δ. Ζαχαρούλη καθώς και τον Καθηγητή Χειρουργικής Ε.Κ.Π.Α. κ. Κ. Τούτουζα, για την ιδιαίτερη τιμή να συμμετάσχουν στην τριμελή επιτροπή αλλά και για την άοκνη συμβολή και καθοδήγησή τους σε επιστημονικό και οργανωτικό επίπεδο.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες και τον αμέριστο σεβασμό μου στον Καθηγητή Χειρουργικής W. Hohenberger, τέως Διευθυντή μου στη Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Erlangen της Γερμανίας, γιατί ως πραγματικός δάσκαλος, μου εμφύσησε την αγάπη και μου δίδαξε με περισσή υπομονή τη χειρουργική του ορθοκολικού καρκίνου, στα χρόνια της ειδίκευσής μου κοντά του. Επίσης στους Καθηγητές Χειρουργικής R.S. Croner και S. Kersting που μου έδωσαν τη δυνατότητα να εκπαιδευτώ στην προχωρημένη χειρουργική ήπατος αλλά και στις μεταμοσχεύσεις, καθώς και στον Καθηγητή Χειρουργικής R. Grützmann, μετέπειτα Διευθυντή μου στη Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημίου Erlangen της Γερμανίας.

Τέλος θερμές ευχαριστίες στον Καθηγητή Χειρουργικής Π.Θ. κ. Γ. Τζοβάρα για την πολύτιμη συμβουλευτική και καθοδήγησή στο εξαιρετικό αυτό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών αλλά και στην κ. Μ. Κυριτσάκα για την βοήθεια και στήριξή της καθ' όλη τη διάρκεια του προγράμματος.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα κακοήθεια στη Δ. Ευρώπη. Οι μισοί τουλάχιστον ασθενείς θα αναπτύξουν στην πορεία της νόσου μετάχρονες μεταστάσεις, με το ήπαρ να αποτελεί το συχνότερα πληττόμενο όργανο. Η χειρουργική εξαίρεση αποτελεί τη μοναδική οριστική θεραπεία με πολύ υψηλά ποσοστά επιβίωσης. Τα τελευταία χρόνια με την ανακάλυψη και βελτίωση σχημάτων συστηματικής θεραπείας, πολλοί ασθενείς με μεταστατική νόσο που παλαιότερα θα αντιμετώπιζονταν παρηγορητικά, δύνανται να υποβληθούν σε ογκολογικά πλήρη εκτομή, μετά από υποσταδιοποίηση. Επιπλέον η βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών με την ταυτόχρονη απόκτηση περισσότερης εμπειρίας στο πέρασμα του χρόνου δρουν επικουρικά με τη διεύρυνση των ενδείξεων εκτομής, προσφέροντας άρτιο ογκολογικό αποτέλεσμα. Θα παρουσιαστούν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αντιμετώπιση της μετάχρονης ηπατικής μεταστατικής νόσου. Από τις ενδείξεις, τις μεθόδους και τις τεχνικές εκτομής μέχρι και τα δεδομένα για τις μεταμοσχεύσεις από θανάτωση και ζώντα δότη. Επιπλέον θα αναφερθούν και τεχνικές συνδυαστικής εκτομής των εστιών. Με τον τρόπο αυτό επιχειρείται μια μεθοδευμένη και περιεκτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με έμφαση στα νεότερα δεδομένα που ομολογουμένως έχουν αλλάξει άρδην τον θεραπευτικό αλγόριθμο της μετάχρονης μεταστατικής νόσου του ήπατος.

Λέξεις κλειδιά: Ορθοκολικός καρκίνος, ηπατικές μεταστάσεις , μετάχρονη μεταστατική νόσος, ηπατεκτομή, μεταμόσχευση ήπατος.

ABSTRACT

Colon cancer represents the second most common malignancy in Western Europe. At least half of the patients will develop distant metastases in the course of the disease, with the liver being the most frequently affected organ. Surgical resection is the only definitive treatment with very high survival rates. In recent years, with the improvement of systemic treatment regimens, many patients with metastatic disease who used to be treated palliatively, may undergo a complete oncological resection after downstaging. In addition, the improvement of surgical techniques, while gaining more experience over time act as an adjunct to the expansion of resection indications, offering an even better oncological result. All available data on the treatment of metachronous metastatic liver disease will be presented. From the indications for hepatectomy, to the methods and techniques for the parenchymal resection, as well as the latest data concerning the deceased and living donor transplantation. In addition, techniques of combined resection of the metastases will be mentioned. In this way, a methodical and comprehensive review of the literature is attempted with emphasis on the latest data, that have admittedly and drastically changed the therapeutic algorithm of metastatic disease in patients with colorectal cancer.

Keywords: Colorectal cancer, liver metastases, metachronous metastatic disease of the liver, hepatectomy, liver transplantation.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Επιδημιολογία και επίπτωση

Ορθοκολικός καρκίνος

Η επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου ανέρχεται παγκοσμίως σε 10% του συνόλου των διαγνωσθέντων κακοηθειών και αποτελεί την τρίτη σε σειρά συχνότητας κακοήθεια στους άρρενες και την δεύτερη στις γυναίκες. Επιπλέον είναι το τέταρτο συχνότερο αίτιο θανάτου σχετιζόμενου με κακοήθεια [1, 2].

Στην Ε.Ε. η θνητότητα ανέρχεται σε 15-20/100.000 στους άρρενα και 9-14/100.000 στα θήλεα άτομα και εμφανίζει σταθερή ελάττωση τα τελευταία χρόνια. Η μέση πενταετής επιβίωση (pooled estimation) σε 23 χώρες είναι 46,8% και 48,4% σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα [3]. Παρόλη την πτωτική τάση της συνολικής επίπτωσης, σε κάποιες χώρες εμφανίζεται αύξηση που πιθανόν οφείλεται στην παχυσαρκία, έλλειψη σωματικής άσκησης, κατανάλωση αλκοόλ, κάπνισμα και κατανάλωση κόκκινου κρέατος, αμιγείς συνέπειες της «δυτικοποίησης» του τρόπου ζωής [4]. Άλλα δεδομένα εστιάζουν στο ρόλο του μικροβιώματος του παχέος εντέρου [5-7].

Παρόμοια και στις Η.Π.Α. η επίπτωση μειώθηκε από 60,5% σε 46,4% μεταξύ 1976-2015, με ρυθμό 3% μεταξύ 2011-2015. Αναλογικά, η θνητότητα ελαττώθηκε κατά περίπου 35% μεταξύ 1990-2007 [8-10].

Η εικόνα αυτή αντικατοπτρίζει το σπουδαίο ρόλο του προληπτικού ελέγχου, της έγκαιρης διάγνωσης αλλά και της αξιοσημείωτης προόδου που έχει επιτευχθεί στις θεραπευτικές μεθόδους και τεχνικές.

Ανησυχητική είναι η αυξητική τάση σε νεαρότερες ηλικίες και ιδίως σε ασθενείς <50 ετών. Από εκτιμήσεις του αμερικανικού ινστιτούτου μελέτης κακοήθων νόσων (SEER-Database), αναμένεται αύξηση 90% και 124,2% στην επίπτωση του καρκίνου του κόλου και του ορθού αντίστοιχα, σε ασθενείς 20-34 ετών μέχρι το 2030. Τα αίτια είναι προς το παρόν άγνωστα, αλλά διαφαίνονται γενετικές και κλινικο-ιστολογικές διαφορές, οι οποίες θα οδηγήσουν πιθανότατα σε αλλαγές στις κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία στις ηλικιακές αυτές ομάδες [11-13].

Επιδημιολογία της μεταστατικής νόσου του ήπατος από ορθοκολικό καρκίνο και ορισμός εννοιών

Το ήπαρ είναι η συνηθέστερη θέση εμφάνισης απομακρυσμένων μεταστάσεων σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο (Colorectal Cancer Liver Metastases, CRLM) . Το ποσοστό εμφάνισης ηπατικών μεταστάσεων στην πορεία της νόσου αυτών των ασθενών είναι ιδιαίτερα υψηλό και μπορεί να ξεπεράσει το 50% σύμφωνα με έγκυρες μελέτες [14-16]. Μάλιστα, οι ηπατικές μεταστάσεις αποτελούν

το συνηθέστερο αίτιο θανάτου σε αυτούς τους ασθενείς και σε νεκροτομικές μελέτες στο ένα τρίτο των ασθενών το ήπαρ ήταν η μόνη θέση εμφάνισης απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου [17, 18]. Στο 20-34% είναι σύγχρονες και ανακαλύπτονται στην πρώτη διάγνωση της νόσου, κατά την σταδιοποίηση [19].

Σύμφωνα με τη σύσταση του “Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases group (EGOSLIM)” οι σύγχρονες μεταστάσεις πρέπει να αναφέρονται ως «συγχρόνως ανακαλυφθείσες» (synchronously detected liver metastases). Οι μετάχρονες μεταστάσεις διακρίνονται σύμφωνα πάλι με τη σύσταση της ίδιας ομάδας ειδικών σε πρώιμες (early) και όψιμες (late) ανάλογα με το εάν εμφανίζονται μέσα στους πρώτους 12 μήνες από την αρχική διάγνωση ή το χειρουργείο για τον ορθοκολικό καρκίνο ή μετά το πρώτο έτος [20]. Οι ορισμοί αυτοί ήταν απαραίτητοι προκειμένου να εξακριβωθούν και να καθιερωθούν οι έννοιες της σύγχρονης και μετάχρονης μεταστατικής νόσου, οι οποίες αποτελούσαν σημείο διαμάχης ανάμεσα σε ερευνητές και καθιστούσαν τα αποτελέσματα των δημοσιευμένων μελετών δυσχερώς συγκρίσιμα.

Η μετάχρονη μεταστατική νόσος του ήπατος εμφανίζει, σύμφωνα με κάποιες μελέτες, καλύτερη πρόγνωση, πιθανόν λόγω μικρότερου αριθμού μεταστατικών εστιών αλλά και λόγω σπανιότερης συμμετοχής αμφοτέρων των λοβών [21]. Επίσης, ενώ το 80-90% του συνόλου των ηπατικών μεταστατικών εστιών είναι μη εξαιρέσιμες τη στιγμή της διάγνωσης, για τις μετάχρονες μεταστατικές εστίες το ποσοστό αυτό είναι σημαντικά μικρότερο και μπορεί να φτάσει ακόμη και το 20% [13, 15, 22].

Σύμφωνα με μια μελέτη των Engstrand *et al.* η συχνότητα εμφάνισης μετάχρονης μεταστατικής νόσου ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αυξημένη σε ασθενείς με καρκίνο του αριστερού κόλου, ενώ οι ασθενείς με καρκίνο του δεξιού εμφάνιζαν σημαντικά πιο εκτεταμένες και πολυάριθμες ηπατικές μεταστάσεις. Η θνητότητα ήταν επίσης κατά 44% πιο ελαττωμένη στον μεταστατικό καρκίνο του αριστερού κόλου. Αξιοσημείωτο είναι δε ότι η εμφάνιση επιπλέον των ηπατικών και πνευμονικών μεταστάσεων δεν επηρέαζε σημαντικά την συνολική επιβίωση, επιβεβαιώνοντας τη θεωρία ότι οι ηπατικές μεταστάσεις αποτελούν τον κυριότερο λόγο ελάττωσης της συνολικής επιβίωσης [23].

Η εν γένει καλύτερη πρόγνωση των ασθενών με μετάχρονη μεταστατική νόσο - σε σχέση με τη σύγχρονη - αλλά και το γεγονός ότι οι μετάχρονες εστίες είναι σε μεγαλύτερο ποσοστό εξαιρέσιμες όταν διαγνωσθούν, καθιστούν υποχρεωτική την πιστή εφαρμογή των πρωτοκόλλων παρακολούθησης (screening) και την καθιέρωση ενός αποτελεσματικού αλγορίθμου για την θεραπευτική αντιμετώπισή τους, μετά από συζήτηση σε οργανωμένα ογκολογικά συμβούλια.

Επιβίωση σε μετάχρονη μεταστατική νόσο του ήπατος

Η χειρουργική εκτομή των εξαιρέσιμων ηπατικών μεταστάσεων αποτελεί τη μοναδική θεραπεία που μπορεί να προσφέρει παρατεταμένη επιβίωση, ακόμη και οριστική θεραπεία και έχουν αναφερθεί ποσοστά 5ετούς επιβίωσης 40-60% (24-26).

Από την άλλη πλευρά, η επιβίωση μόνο με παρηγορητική θεραπεία στις μη εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις είναι σημαντικά χαμηλότερη από αυτή που προσφέρει η χειρουργική εκτομή ή οι συνδυαστικές θεραπείες. Σε μια μελέτη του 2008 η πενταετής επιβίωση με παρηγορητική χημειοθεραπεία με το σχήμα FOLFOX σαν θεραπεία πρώτης γραμμής έφτασε στο 9,8% και είναι η πιο παρατεταμένη που αναφέρεται στη βιβλιογραφία [27]. Σε μια άλλη μελέτη των Köhne *et al.* όμως, σε ασθενείς που έλαβαν μόνο παρηγορητική χημειοθεραπεία, η μέση επιβίωση κυμάνθηκε από 6 έως 15 μήνες [28]. Τα τελευταία χρόνια οι νεότεροι παράγοντες και ενδεχομένως συνδυαστικά με ανοσοθεραπεία αναμένεται να δείξουν πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα [28, 13].

Νεότερα δεδομένα

Όπως προαναφέρθηκε οι μετάχρονες εστίες είναι σε αντίθεση με τις σύγχρονες, σε πολύ μεγάλο ποσοστό εξαιρέσιμες τη στιγμή της διάγνωσης. Κριτήρια μη εξαιρεσιμότητας είναι η μεγάλη διάχυση στο ηπατικό παρέγχυμα που δεν επιτρέπει την εκτομή με ικανό εναπομείναν λειτουργικό όγκο ήπατος καθώς και η θέση των εστιών πλησίον ή σε επαφή/διήθηση μείζονων αγγειακών δομών και ιδιαίτερα των ηπατικών φλεβών ή/και σπανιότερα χολαγγείων. Σχετική αντένδειξη αποτελούν οι προηγηθείσες λαπαροτομίες και η συννοσηρότητα, αλλά όχι η ηλικία. Σε κάθε περίπτωση η επιθυμία του ασθενούς ή/και του συγγενικού περιβάλλοντος, μετά από λεπτομερή ενημέρωση, έχει βαρύνουσα σημασία.

Ακόμη και στην περίπτωση αρχικά μη εξαιρέσιμων μετάχρονων εστιών γίνεται προσπάθεια ελάττωσης του μεγέθους τους προκειμένου να καταστούν εξαιρέσιμες. Η πρόοδος στη συστηματική θεραπεία – χημειοθεραπεία με/χωρίς στοχευμένη θεραπεία – οδηγεί σε πολλές περιπτώσεις στην επίτευξη αυτού του στόχου. Η συνδυαστική αυτή προσέγγιση είναι γνωστή ως “OncoSurge Approach”. Η στρατηγική αυτή δείχνει καλά αποτελέσματα σε πρόσφατες μελέτες. Μια μετα-ανάλυση ανέδειξε ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης και R0 εκτομής 64% και 87% αντίστοιχα [29].

Η τάση που κυριαρχεί πλέον είναι οι αρχικά μη εξαιρέσιμες εστίες να μην αντιμετωπίζονται παρηγορητικά, αλλά να γίνεται προσπάθεια με νεοεπικουρική θεραπεία, να καταστούν εξαιρέσιμες. Τα παλαιότερα κριτήρια εξαιρεσιμότητας που βασίζονταν στον αριθμό και το μέγεθος των εστιών, έχουν εγκαταλειφθεί. Πλέον οι μόνες αντενδείξεις για χειρουργική εξαίρεση είναι α) η κατάληψη μεγάλου όγκου ηπατικού παρεγχύματος που δεν επιτρέπει ικανοποιητικό εναπομείναντα λειτουργικό υπολειπόμενο όγκο μετά την ηπατεκτομή και β) η θέση των εστιών βαθιά στο ηπατικό παρέγχυμα πλησίον ή σε στενή σχέση ή και με διήθηση των δομών αυτών. Βέβαια η διήθηση μείζονων φλεβικών

στελεγχών δεν αποτελεί αντένδειξη για upfront χειρουργική εξαίρεση, όταν πληρούνται κάποια κριτήρια, προφανώς με βάση εκείνα των οριακά εξαίρεσιμων όγκων του παγκρέατος (borderline resectable pancreatic cancer) [30].

Στην κατεύθυνση αυτή, της διεύρυνσης των κριτηρίων εξαιρεσιμότητας βοηθά και η ανάπτυξη νέων χειρουργικών τεχνικών όπως ο εμβολισμός της πυλαίας (Portal Vein Embolization, PVE), η ηπατεκτομή με προηγηθείσα απολίνωση της πυλαίας και διαχωρισμό του ηπατικού παρεγχύματος (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy, ALPPS).

Επίσης έχουν αναπτυχθεί και επεμβατικές, μη χειρουργικές τεχνικές που χωρίζονται σε α) εκτομής όπως οι ραδιοσυχνότητες (Radio Frequency Ablation, RFA), τα μικροκύματα (Microwave Ablation) και Irreversible Electroporation (IRE), β) περιοχικής χήμειο- ή ακτινοθεραπείας όπως η Transarterial Chemoembolization (TACE), Hepatic Artery Infusion (HAI) και Selective Internal Radiation Therapy, SIRT) και άλλες όπως Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) και Isolated hepatic perfusion. Οι τεχνικές εκτομής/εξάχνωσης (ablation) μπορούν να εφαρμοσθούν και διεγχειρητικά τόσο για την αφαίρεση ή εξάχνωση μονήρων μεταστατικών εστιών αλλά και ως μέθοδοι διατομής του ηπατικού παρεγχύματος στις ηπατεκτομές.

Στη μελέτη αυτή που αφορά αυστηρά και μόνο στη χειρουργική αντιμετώπιση των μετάχρονων ηπατικών μεταστάσεων θα αναλυθούν οι ενδείξεις και τεχνικές των ηπατεκτομών, ο συνδυασμός τους με τις προαναφερθείσες μεθόδους εκτομής και εξάχνωσης διεγχειρητικά και μόνο καθώς και η μεταμόσχευση ήπατος ως ultima ratio για τη θεραπεία τους.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Αξιολόγηση ασθενούς που δύναται να υποβληθεί σε ηπατεκτομή

Η συνεχής εξέλιξη στο πεδίο της χειρουργικής του ήπατος και οι νεότερες τεχνικές για staged ηπατεκτομές όπως η ALPPS σε συνδυασμό με μεθόδους πρόκλησης υπερτροφίας του εναπομείναντος ηπατικού παρεγχύματος προεγχειρητικά, όπως ο εμβολισμός της πυλαίας φλέβας (PVE), διεύρυναν τα κριτήρια και τις ενδείξεις των ηπατεκτομών σε ασθενείς με μεταστατική νόσο. Σε κάθε περίπτωση όμως, χρειάζεται προσεκτική αξιολόγηση και βαθμονόμηση της δυνατότητας του ασθενούς να υποβληθεί σε χειρουργική εκτομή. Αυτό επιτυγχάνεται λαμβάνοντας υπόψιν αφενός το performance status (ECOG) και αφετέρου την ηπατική λειτουργία αλλά και τον υπολειπόμενο (λειτουργικό) όγκο ήπατος (Residual Liver Volume, RLV ή Future Liver Remnant, FLR) [31].

Ηλικία, γενική κατάσταση και συννοσηρότητα

Τις τελευταίες δεκαετίες, η αύξηση του προσδόκιμου ζωής, οδήγησε στην αύξηση και του αριθμού των ηλικιωμένων ασθενών. Τα αποτελέσματα ερευνών που μελετούν τον παράγοντα «ηλικία» για τις ηπατεκτομές ανεξαρτήτως ενδείξεως (πρωτοπαθής ή μεταστατική), εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε μια μελέτη των Kishida *et al.* που επιχείρησε να απομονώσει στατιστικά τον παράγοντα «ηλικία», μόνο στις ηπατεκτομές για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, το προχωρημένο της ηλικίας συνοδευόταν από αύξηση των επιλοκών - 3a ή και σοβαρότερων κατά Clavien-Dindo -, αλλά τα ποσοστά θνητότητας και υποτροπής ήταν συγκρίσιμα με εκείνα των νεαρότερων ασθενών [32]. Όμως ο αριθμός των ασθενών με ECOG status 1 ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα των ηλικιωμένων. Συμπερασματικά και σύμφωνα με όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες, η ηλικία, σαν ανεξάρτητος παράγοντας, δεν αποτελεί αντένδειξη για ελάσσονες ή και μείζονες ηπατεκτομές.

Η αξιολόγηση της περιεγχειρητικής νοσηρότητας με βάση το ECOG performance status score, αποτελεί αναμφίβολα παράγοντα που πρέπει να σταθμίζεται μετά από συζήτηση σε ογκολογικό συμβούλιο και σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να βασίζεται μόνο σε υποκειμενικά κριτήρια. Γενικά οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική ηπατεκτομή δεν πρέπει να είναι σε ECOG status >2, παρόλο που οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν αναφέρουν κάποια ξεκάθαρη σύσταση [13, 33].

Σε ασθενείς με υπέρταση, η αρτηριακή πίεση πρέπει προεγχειρητικά να ρυθμίζεται σε επίπεδα <160/100 mm Hg. Επί υποψίας σοβαρής στεφανιαίας νόσου πρέπει να προηγείται στεφανιογραφία (CT ή συμβατική αν κρίνεται απαραίτητο) [34].

Σε καπνιστές ή σε ασθενείς με γνωστό σοβαρό αναπνευστικό νόσημα και σε εκείνους με ηλικία >60 έτη επιβάλλεται πλήρης πνευμονολογικός έλεγχος με τις καθιερωμένες αναπνευστικές δοκιμασίες.

Η διακοπή του καπνίσματος τουλάχιστο για 1-2 εβδομάδες προεγχειρητικά θεωρείται επιβεβλημένη για την ελάττωση των εκκρίσεων και την βελτίωση της κυψελιδικής λειτουργίας. Σε διάστημα 6 εβδομάδων διακοπής επιτυγχάνεται επίσης και βελτίωση της αερομετρίας των πνευμόνων. Σε περίπτωση οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού συστήνεται αυστηρά η μετάθεση του χειρουργείου για 1-2 εβδομάδες [34].

Όσον αφορά στον πηκτικό μηχανισμό, ο οποίος ως γνωστόν είναι συχνά επηρεασμένος σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να επιτυγχάνεται βελτιστοποίηση της λειτουργίας του προεγχειρητικά με χορήγηση συστηματικά βιταμίνης Κ, ιδιαίτερα σε εκείνους με αποφρακτικό ίκτερο. Οι από του στόματος χορηγούμενοι αντιπηκτικοί (ιδιαίτερα η βαρφαρίνη) και αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες πρέπει να διακόπτονται και να αντικαθίστανται, αν είναι απαραίτητο, με ηπαρίνη ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε δόσεις και για χρονικό διάστημα που προβλέπεται από τις αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες και με έγγραφη σύσταση του θεράποντος μετά από προσεκτική αξιολόγηση του ασθενούς και ιδίως του υποκείμενου νοσήματος αλλά και της νεφρικής λειτουργίας [34].

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί γνωστό αίτιο αύξησης της μετεγχειρητικής νοσηρότητας, ιδιαίτερα μετά από μείζονες επεμβάσεις. Γενικά οι τιμές γλυκόζης αίματος προεγχειρητικά πρέπει να ρυθμίζονται σε επίπεδα μέχρι 11,2mmol/L [34].

Αξιολόγηση της συνολικής ηπατικής λειτουργίας και του Υπολειπόμενου Όγκου Ήπατος (Future Liver Remnant, FLR volume ή Remnant Liver Volume, RLV)

Η ηπατική ανεπάρκεια μετά από ηπατεκτομή (Post hepatectomy Liver Failure, PHLF) είναι μια δυνητικά θανατηφόρος επιπλοκή που μπορεί να επισυμβεί ακόμη και σε περιπτώσεις «ανατομικά» αλλά όχι όμως λειτουργικά επαρκούς εναπομείναντος όγκου ήπατος. Για την αποφυγή αυτής της επιπλοκής πρέπει να αξιολογείται άμεσα όχι μόνο ο όγκος του υπολειπόμενου ήπατος (FLR volume) αλλά και η λειτουργικότητα αυτού (FLR function)

Σε πολλά κέντρα, ο υπολογισμός της λειτουργικότητας του FLR (FLR function) γίνεται προεγχειρητικά με έμμεσο τρόπο και βασίζεται αποκλειστικά και μόνο στην ογκομετρία που προκύπτει από την απεικόνιση με CT ή MRI, σε συνδυασμό με την εφαρμογή του Child-Pugh ή του MELD (Model for End-stage Liver Disease) score ή με βιοχημικές και λειτουργικές δοκιμασίες που παρέχουν πληροφορίες για την εν γένει λειτουργική ικανότητα ολοκλήρου του ηπατικού παρεγχύματος και όχι του υπολειπόμενου τμήματος. Είναι γενικά αποδεκτό ότι μείζονες ηπατεκτομές μπορούν να πραγματοποιηθούν ασφαλώς σε ασθενείς σταδίου A κατά Child και ενδεχομένως και σε ασθενείς σταδίου B αλλά πολύ προσεκτικά επιλεγμένους και κατάλληλα προετοιμασμένους. Το στάδιο C είναι αντένδειξη για ηπατεκτομή [13, 15, 33].

Ογκομετρία

Ο υπολειπόμενος όγκος ήπατος και η εξασφάλιση απροβλημάτιστης και επαρκούς ηπατικής λειτουργίας είναι ζωτικής σημασίας μετά από μείζονες ηπατεκτομές. Ο ιδανικός λειτουργικός FLR (FLR function) εξαρτάται όχι μόνο από τον όγκο του εναπομείναντος παρεγχύματος (FLR volume) αλλά και από την υποκείμενη ηπατική νόσο, το βάρος του ασθενούς και φυσικά από την λειτουργικότητα του ήπατος. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετά δεδομένα για τον ιδανικό υπολειπόμενο όγκο που θα απέτρεπε μετεγχειρητική ηπατική ανεπάρκεια, αλλά οι γνώμες των συγγραφέων δεν ταυτίζονται πάντα. Οι Shirabe et al. συνιστούν $250\text{ml}/\text{m}^2$ επιφάνειας σώματος υπολειπόμενο όγκο ήπατος για ασφαλή ηπατεκτομή, ενώ οι Kishi et al. αναφέρουν ότι πρέπει να διαφυλάσσεται τουλάχιστον το 20% του παρεγχύματος [35, 36]. Σε κίρρωτικούς ασθενείς και σε εκείνους με σοβαρή υποκείμενη ηπατική νόσο, ο υπολειπόμενος όγκος πρέπει να είναι μεγαλύτερος. Γενικά οι συγγραφείς συμφωνούν ότι ο όγκος που πρέπει να διαφυλάσσεται πρέπει να είναι τουλάχιστο το 40% του συνολικού, αν και σε κάποιες μελέτες αναδείχθηκε ότι δεν αναπτύσσεται ηπατική ανεπάρκεια αν υπολοιπόμενος όγκος είναι κατ' ελάχιστον το 26,6% του αρχικού [37-39].

Για τον ογκομετρικό προσδιορισμό του εναπομείναντος παρεγχύματος χρησιμοποιείται παραδοσιακά η υπολογιστική τομογραφία (CT) τριών και τα τελευταία χρόνια τεσσάρων φάσεων. Με την μέθοδο αυτή όμως ο FLR βασίζεται μόνο σε απεικονιστικά αλλά όχι και σε λειτουργικά κριτήρια. Βεβαίως η CT παρέχει περισσότερες πληροφορίες για την σχέση των μεταστατικών εστιών με παρακείμενες δομές αλλά και για την βατότητα ή τη διήθηση αγγειακών δομών. Παρ' όλ' αυτά δεν παρέχει καμία πληροφορία για την λειτουργικότητα του ηπατικού παρεγχύματος.

Δυναμικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας ολοκλήρου του παρεγχύματος

Ο έλεγχος κάθαρσης του πράσινου της ινδοκυανίνης (indocyanine green clearance, ICG) αποτελεί μια ευρέως αποδεκτή μέθοδο αξιολόγησης της ηπατικής λειτουργίας. Προσλαμβάνεται εκλεκτικά από το ηπατοκύτταρο και το 97% αποβάλλεται δια της χολής εντός 20'. Ο ρυθμός κάθαρσης και απέκκρισης στα 15' (ICG-R15) ή ο ρυθμός αποβολής του από το πλάσμα (ICG-PDR) αποτελούν μέτρο ελέγχου της συνολικής λειτουργίας του ηπατικού παρεγχύματος και δείκτη πιθανότητας ανάπτυξης ηπατικής ανεπάρκειας μετεγχειρητικά. Οι περιορισμοί αφορούν στον μη-κίρρωτικό ασθενή, όπου η δοκιμασία εμφανίζει χαμηλή ακρίβεια αλλά και στο γεγονός ότι δε μπορεί να αξιολογηθεί προεγχειρητικά η λειτουργικότητα του εναπομείναντος όγκου ήπατος (FLR function) [40].

Συνδυαστικά μπορεί να συσχετιστεί, με υπολογιστικό αλγόριθμο, το ICG-R15 με την συγκέντρωση αλβουμίνης πλάσματος (Albumin-indocyanine green evaluation, ALICE). Οι ασθενείς κατατάσσονται σε 3 κατηγορίες ανάλογα με τον κίνδυνο να αναπτύξουν ανεπάρκεια. Η συνδυαστική

αυτή μέθοδος, αν και δείχνει καλύτερα αποτελέσματα και μπορεί να εφαρμοστεί και σε ασθενείς με καρκίνο των εξωηπατικών χοληφόρων, διέπεται από τους περιορισμούς της προηγούμενης [41-43]. Ένα άλλο πλεονέκτημα της μεθόδου και γενικότερα των δυναμικών μεθόδων αξιολόγησης είναι το γεγονός ότι μπορούν να διενεργηθούν και διεγχειρητικά, σε περίπτωση αλλαγής του χειρουργικού σχεδιασμού.

Παρόμοιας λογικής είναι και η δοκιμασία LiMAX, όπου αξιολογείται η αποβολή δια της αναπνευστικής οδού $^{13}\text{CO}_2$ μετά από i.v. χορήγηση σεσημασμένης ^{13}C -μεθακετίνης, η οποία μεταβολίζεται αποκλειστικά στο ήπαρ. Η μέθοδος αξιολογεί και σε αυτή την περίπτωση την συνολική ηπατική λειτουργία αλλά υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι η LiMAX άμεσα μετεγχειρητικά προσφέρει επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργικότητα του FLR και μπορεί να αποτελέσει αξιόλογο προγνωστικό δείκτη για την ανάπτυξη ηπατικής ανεπάρκειας. Επίσης δείχνει καλά αποτελέσματα σε ασθενείς μετά από PVE [44-45].

Επίσης η δοκιμασία MEGX αξιολογεί την μετατροπή της λιδοκαΐνης σε MEGX διαμέσου του κυτοχρώματος P450 και η συγκέντρωσή της υπολογίζεται στο πλάσμα μετά από i.v. χορήγηση και σε διαστήματα 15', 30' ή 60'. Έχει καλά αποτελέσματα σε μη-κίρρωτικούς ασθενείς, αλλά οι περιορισμοί είναι αφενός η αξιολόγηση μόνο της συνολικής ηπατικής λειτουργίας και αφετέρου οι μη αξιόλογες μετρήσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικές ουσίες, οι οποίες επάγουν το P450 [46-47].

Οι δοκιμασίες ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT) και ελέγχου μιτοχονδριακής λειτουργίας (Artery Ketone Body Ratio, AKBR) παρέχουν επίσης έναν άμεσο δείκτη αξιολόγησης της συνολικής ηπατικής λειτουργίας για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης ηπατικής ανεπάρκειας μετά μείζονα ηπατεκτομή, αλλά ουσιαστικά έχουν εγκαταλειφθεί [48-49].

Άμεση αξιολόγηση της λειτουργικότητας του Υπολειπόμενου Όγκου Ήπατος (Future Liver Remnant function, FLR function)

Η πάγια τακτική που εξακολουθεί να εφαρμόζεται ακόμη και σήμερα σε κάποια κέντρα είναι η ογκομετρία με βάση την CT ή MRI καθώς και ο έλεγχος της συνολικής ηπατικής λειτουργίας είτε με τον έλεγχο βιοχημικών παραμέτρων και τον υπολογισμό του Child ή/και MELD score ή με τη χρήση ICG όπως προαναφέρθηκε.

Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό, ο τρόπος αυτός παρέχει μόνο έμμεσες πληροφορίες για την λειτουργική «ικανότητα» και «επάρκεια» του εναπομείναντος ηπατικού παρεγχύματος. Τα τελευταία χρόνια, σε αρκετά κέντρα χειρουργικής ήπατος-χοληφόρων, εισήχθη στο προεγχειρητικό work-out η συνδυαστική εφαρμογή νέων απεικονιστικών μεθόδων και σε συνδυασμό με λειτουργικές δοκιμασίες πραγματοποιείται υπολογισμός της λειτουργικής ικανότητας αυτού κάθε αυτού του υπολειπόμενου όγκου ήπατος που θα προκύψει μετά από μια μείζονα ηπατεκτομή. Η τάση πλέον είναι μια μετάβαση από την

ογκομετρική στην λειτουργική αξιολόγηση του FLR προεγχειρητικά (“*volumetric to functional evaluation*”) [50]. Με τον τρόπο αυτό ελαχιστοποιείται η πιθανότητα μετεγχειρητικής ηπατικής ανεπάρκειας (Post Hepatectomy Liver Failure, PHLF), ιδιαίτερα μετά από staged ηπατεκτομές. Μάλιστα κάποιες δοκιμασίες δύνανται να λάβουν χώρα και διεγχειρητικά.

Στο σημείο αυτό όμως να αναφέρουμε ότι οι μελέτες και αξιολόγηση των δοκιμασιών που αναφέρονται αφορούν σε σειρές ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο ή χολαγγειοκαρκίνωμα. Η εφαρμογή τους βέβαια γίνεται και στις περιπτώσεις ηπατικών μεταστάσεων, χωρίς καμία παρέκκλιση από τα αρχικά πρωτόκολλα.

Μαγνητική τομογραφία με Gadolinium ethoxybenzyl DTPA (Gd-EOB-DTPA, Primovist®)

Η μαγνητική τομογραφία εκτός από διαγνωστικούς-απεικονιστικούς λόγους μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της συνολικής ηπατικής λειτουργίας αλλά και της λειτουργικής ικανότητας του FLR. Ανάμεσα στους σκιαγραφικούς παράγοντες που έχουν αξιολογηθεί κατά καιρούς, μόνο το Gadolinium ethoxybenzyl DTPA (Gd-EOB-DTPA, Primovist®, Bayer AG, Berlin, Germany) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας του ηπατικού παρεγχύματος. Απορροφάται στοχευμένα από τα ηπατοκύτταρα δια των μεμβρανικών μεταφορέων, των οποίων η λειτουργία είναι σημαντικά ελαττωμένη σε υποκείμενη ηπατική νόσο. Η σχετική αύξηση του σήματος (SI) του ηπατικού παρεγχύματος ανάμεσα στην φάση της μη-πρόσληψης/ενίσχυσης (unenhanced phase, SI_{un}) και της φάσης απορρόφης στα χοληφόρα (hepatobiliary phase, SI_{hp}) σχετίζεται με την λειτουργικότητα του ηπατικού παρεγχύματος και εκφράζεται ως φάση σχετικής ενίσχυσης (Relative Liver Enhancement, RLE) σύμφωνα με τον τύπο: $[(SI_{hp}-SI_{un})/SI_{un}]$. Οι Wibner et al. έδειξαν ότι οι ασθενείς με μικρότερο RLE εμφάνιζαν χειρότερα αποτελέσματα μετεγχειρητικά, ενώ ποσοστό $RLE < 100\%$ σχετιζόταν με στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικής ανεπάρκειας [51].

Εκτός της αποδεδειγμένης υπεροχής της Primovist®-MRI στην απεικόνιση του ήπατος για την ανίχνευση της βλάβης, τη σταδιοποίηση και τον χειρουργικό σχεδιασμό, παρέχεται και η δυνατότητα αξιολόγησης της συνολικής ηπατικής λειτουργίας αλλά και της λειτουργίας του εναπομείναντος ηπατικού παρεγχύματος (FLR). Ο υπολογισμός του RLE στο FLR, αποδεικνύεται σε μελέτες, ότι υπερτερεί της καθιερωμένης ογκομετρίας σε συνδυασμό με ICG [52, 53]. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η Gd-EOB-DTPA/MRI του FLR μπορεί να αποτρέψει σε σημαντικά μεγάλο ποσοστό την ηπατική ανεπάρκεια μετά από μείζονες ηπατεκτομές [54-56]. Ένα άλλο πλεονέκτημα της αυτής εξέτασης είναι η πρόβλεψη υπερτροφίας του εναπομείναντος ηπατικού παρεγχύματος μετά από PVE με τον υπολογισμό του κλάσματος λίπους/σήματος (fat-signal-fraction). Ποσοστό $> 4,9\%$ συσχετίζεται με

ελαττωμένο ρυθμό υπερτροφίας και υψηλότερο ποσοστό μετεγχειρητικών επιπλοκών. Επιπλέον χαμηλές τιμές RLE του FLR προμηνύουν αυξημένη πιθανότητα ηπατικής ανεπάρκειας [57, 58].

Σε μια μελέτη των Wang et al. μελετήθηκε η σε σειρά 116 ασθενών η χρήση της Primovist®-MRI ως ρουτίνα στον έλεγχο ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα πριν τη διενέργεια μείζονος ηπατεκτομής. Η εξέταση έδειξε πολύ καλά αποτελέσματα στην αξιολόγηση της λειτουργίας του FLR προεγχειρητικά και ως εκ τούτου στην αποτροπή ηπατικής ανεπάρκειας μετεγχειρητικά [59]. Όπως προκύπτει από τα νεότερα δεδομένα η Gd-EOB-DTPA/MRI, δεδομένου του χαμηλότερου κόστους και της δυνατότητας επανάληψης, χωρίς την επιβάρυνση του ασθενούς με ακτινοβολία ή ραδιενεργούς παράγοντες τείνει να αποτελέσει το “gold standard” τόσο διαγνωστικά όσο και για την αξιολόγηση του FLR πριν τις μείζονες ηπατεκτομές.

Σπινθηρογραφικές μέθοδοι με ^{99m}Tc

Το σπινθηρογράφημα με σεσημασμένο με ^{99m}Tc diethylenetriaminepentaacetic acid και galactosyl ανθρώπινο αλβουμίνη (^{99m}Tc -GSA-HBS): Το GSA δεσμεύεται αποκλειστικά από το ήπαρ και παραμένει στο ηπατικό παρέγχυμα για τουλάχιστον 30', ενώ η απορρόφηση του ελαττώνεται σε ασθενείς με εξασθενημένη ηπατική λειτουργία αλλά δεν επηρεάζεται από τα αυξημένα επίπεδα της χολερυθρίνης. Για το λόγο αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με χολόσταση. Μετά την i.v. χορήγησή του ανιχνεύεται με γ-κάμερα και με τον τρόπο αυτό αξιολογείται η ηπατική λειτουργία προεγχειρητικά [50, 60-62].

Το σπινθηρογράφημα ήπατος-χοληφόρων με σεσημασμένο με ^{99m}Tc iminodiacetic acid (IDA) derivatives- ^{99m}Tc Mebrofenin (^{99m}Tc -IDA): Πρόκειται για ανάλογα λιδοκαΐνης σεσημασμένα με ^{99m}Tc που χορηγούνται i.v., δεσμεύονται από τα ηπατοκύτταρα και αποβάλλονται αυτούσια στη χολή. Η ανίχνευση γίνεται με γ-κάμερα. Από τα IDA ανάλογα, το ^{99m}Tc -mebrofenin εμφανίζει τη μεγαλύτερη απορροφητικότητα από το ήπαρ με ελάχιστη αποβολή από τα ούρα. Επομένως μπορεί να αξιολογηθεί τόσο η ηπατική λειτουργία όσο και η λειτουργική και δομική ακεραιότητα των χοληφόρων [50, 63, 64].

Με τις δύο αυτές μεθόδους σπινθηρογραφικής μελέτης είναι εφικτή, απεικονιστικά και με δυναμικό τρόπο, η άμεση αξιολόγηση της λειτουργικότητας του ηπατικού παρεγχύματος και να ανιχνευθούν τυχόν υπολειτουργούντα ή ανενεργά τμήματα. Ο περιορισμός είναι η αδυναμία τμηματικής αξιολόγησης της λειτουργίας στο FLR. Λύση στο πρόβλημα αυτό έδωσε η ταυτόχρονη εφαρμογή τρισδιάστατης SPECT-CT και εντέλει ο συνδυασμός των δύο απεικονίσεων παρέχει «απεικονιστική» πληροφόρηση για την τμηματική λειτουργία και επάρκεια του FLR [50]. Το σπινθηρογράφημα με ^{99m}Tc Mebrofenin χρησιμοποιείται ως εξέταση ρουτίνας σε πολλά κέντρα ήπατος προ μιας μείζονος

ηπατεκτομής αλλά και για τις two-staged ηπατεκτομές, συμπεριλαμβανομένης και της ALPPS για την αξιολόγηση του υπερτροφούντος ηπατικού παρεγχύματος στο μεσοδιάστημα [65].

Κατηγοριοποίηση ηπατικών μεταστάσεων

Σύμφωνα με τις οδηγίες της European Society of Medical Oncology (ESMO) οι ασθενείς μπορούν για πρακτικούς λόγους και με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά των ηπατικών μεταστάσεων, να κατηγοριοποιηθούν σε 4 ομάδες [33, 66]:

Ομάδα 0: Δυνατότητα upfront R0 εκτομής χωρίς κλινικές αντενδείξεις (π.χ. υποτροπή υπό επικουρική χημειοθεραπεία).

Ομάδα 1η: Στην περίπτωση αυτή ο στόχος είναι R0 εκτομή μετά από downstaging με χημειοθεραπεία. Για αυτή την ομάδα ασθενών πρέπει να επιλέγεται upfront το δυνητικά πιο αποδοτικό σχήμα «εισαγωγικής» χημειοθεραπείας.

Ομάδα 2η: Εκτεταμένη νόσος, τεχνικά αδύνατη/μάλλον απίθανη εκτομή. Συνήθως παρηγορητική αντιμετώπιση και επιθετικό “first line” σχήμα με στόχο τον τοπικό έλεγχο και ει δυνατόν τη μέγιστη ρίκνωση των μεταστατικών εστιών.

Ομάδα 3η: Εκτεταμένη νόσος, απίθανη η εκτομή. Παρηγορητική αντιμετώπιση με στόχο την αποφυγή ταχείας επέκτασης της νόσου και παράταση προσδόκιμου επιβίωσης με όσο το δυνατόν μικρότερο ογκολογικό φορτίο.

Ηπατεκτομές

Στη διεθνή ιατρική βιβλιογραφία υπάρχουν εδώ και πολλές δεκαετίες αναφορές στις ηπατεκτομές. Οι πρώτες αναφορές αφορούν σε ασθενείς με τραυματική κάκωση ήπατος. Ωστόσο, η πρώτη γνωστή, επιτυχημένη ηπατεκτομή έγινε μόλις το 1888 από τον Langenbuch και παρά το γεγονός ότι λόγω αιμορραγίας ο ασθενής υπεβλήθη σε επανεπέμβαση, η επιτυχία αυτή άνοιξε τον δρόμο σε πολλούς ερευνητές που επιδόθηκαν σε έναν διαρκή αγώνα βελτιστοποίησης των τεχνικών ηπατεκτομής [67]. Πολλοί πρωτοπόροι ερευνητές, έθεσαν τα θεμέλια. Έτσι ο Cantlie το 1897 περιέγραψε αναλυτικότερα την ανατομία του ήπατος βοηθώντας έτσι στον έλεγχο των αιμορραγιών. Ο Pringle, το 1908, εισήγαγε την τεχνική του αποκλεισμού των αγγείων της πύλης του ήπατος ώστε να μειωθούν οι ανεπιθύμητες αιμορραγίες κατά την εκτομή του ηπατικού παρεγχύματος. Οι τεχνικές αυτές σε συνδυασμό με την υιοθέτηση των υποπλευρίων τομών για την καλύτερη αποκάλυψη και παρασκευή του ηπατικού παρεγχύματος, την αλματώδη τεχνολογική πρόοδο, καθώς και την εξέλιξη των αναισθητικών φαρμάκων και αντιβιοτικών παραγόντων, συνετέλεσαν στην ανάπτυξη των σύγχρονων τεχνικών ηπατεκτομής [68].

Χειρουργική Ανατομική του Ήπατος

Συνοπτικά, η χειρουργική ανατομική του ήπατος βασίζεται στην αιμάτωση, στην φλεβική αποχέτευση και την αποχέτευση της χολής από τα διάφορα τμήματά του. Χειρουργικά το ήπαρ διαιρείται σε δύο λοβούς, τον δεξιό και τον αριστερό, με διαχωριστικό όριο ουσιαστικά την μέση ηπατική φλέβα. Πρόκειται για μια νοητή γραμμή που πορεύεται προσθίως από τα αριστερά του πυθμένα της χοληδόχου κύστης έως το δεξιό όριο της κάτω κοίλης φλέβας οπισθίως. Το νοητό αυτό όριο είναι γνωστό και ως γραμμή του Cantlie. Ο κάθε λοβός διαιρείται περαιτέρω σε επιμέρους τμήματα βάσει των διακλαδώσεων των πυλαίων τριάδων και των ηπατικών φλεβών (κατά Couinaud) σε 8 (I-VIII) λειτουργικά τμήματα και αποτελεί την ευρύτερα αποδεκτή μέθοδο διαχωρισμού στη βιβλιογραφία [69-71].

Το αριστερό ήπαρ χωρίζεται από τον δρεπανοειδή σύνδεσμο σε έσω και πλάγιο. Το αριστερό πλάγιο χωρίζεται στο άνω (τμήμα II) και κάτω (τμήμα III) από τον αριστερό κλάδο της πυλαίας. Το αριστερό έσω τμήμα (IV) υποδιαιρείται σε άνω (IV_a) και σε κάτω (IV_b) ακολουθώντας επίσης την πορεία των διακλαδώσεων του αριστερού κλάδου της πυλαίας.

Το δεξιό ήπαρ χωρίζεται σε πρόσθιο (V, VIII) και οπίσθιο (VI, VII) από τη δεξιά ηπατική φλέβα. Ο δεξιός κλάδος της πυλαίας το υποδιαιρεί σε άνω και κάτω τμήμα. Επομένως τα τμήματα διατάσσονται ως ακολούθως: κάτω-πρόσθια (V), κάτω-οπίσθια (VI), άνω-οπίσθια (VII) και άνω-πρόσθια (VIII). Ο κερκοφόρος λοβός (τμήμα I), λαμβάνει αιμάτωση και από τους δύο κλάδους της πυλαίας, βρίσκεται ουσιαστικά επί της κάτω κοίλης φλέβας και εκβάλλει απευθείας σε αυτή [68]. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη γνώση και την αναγνώριση των ανατομικών παραλλαγών διεγχειρητικά.

Ορισμός και έκταση ηπατικών εκτομών

Οι εκτομές του ηπατικού παρεγχύματος (ηπατεκτομές) μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εξής:

- A) Τυπικές ή ανατομικές ηπατεκτομές: Ακολουθούν τον τμηματικό διαχωρισμό κατά Couinaud. Πραγματοποιούνται με βάση την κατανομή των μείζονων αιμοφόρων αγγείων και χολαγγείων.
- B) Άτυπες ηπατεκτομές: Πραγματοποιούνται εκτός των προκαθορισμένων ανατομικών ορίων.
- Γ) Ογκεκτομές ή μεταστασεκτομές: Πρόκειται ουσιαστικά για εκτομή μεταστατικών εστιών, με ελάχιστο υγιές ηπατικό παρέγχυμα περίξ αυτών, αλλά πάντα με στόχο μια πλήρη (R0) ογκολογική εκτομή.

Ο όρος «ελεγχόμενη ηπατεκτομή» που είναι συνηθέστερος στη γερμανική βιβλιογραφία, αφορά στις ηπατεκτομές που πραγματοποιούνται μετά από πλήρη αγγειακό αποκλεισμό του προς εκτομή ηπατικού παρεγχύματος [72].

Ως ανατομικές ηπατεκτομές αναφέρονται κατά κανόνα εκείνες που περιλαμβάνουν τουλάχιστον δύο τμήματα. Έτσι, η δεξιά ηπατεκτομή περιλαμβάνει τα τμήματα V-VIII και αντίστοιχα η αριστερή ηπατεκτομή αφορά στα τμήματα II-IV. Η δεξιά εκτεταμένη ηπατεκτομή ή δεξιά λοβεκτομή (extended right hepatectomy ή right trisegmentectomy) περιλαμβάνει τα όλα τα τμήματα δεξιότερα της ομφαλικής σχισμής (IV-VIII) και συχνά το I. Αντίστοιχα η αριστερή εκτεταμένη ηπατεκτομή (extended left hepatectomy ή left trisegmentectomy) περιλαμβάνει τα τμήματα II-IV και V, VIII. Η αριστερή λοβεκτομή περιλαμβάνει τα τμήματα κεντρικότερα της ομφαλικής σχισμής, δηλαδή το II και III [67, 73]. Η ονοματολογία των υπόλοιπων εκτομών ακολουθεί την ανατομική ορολογία που αναφέρθηκε ήδη. Για παράδειγμα η εκτομή των τμημάτων II και III αναφέρεται ως αριστερή πλάγια ηπατεκτομή κ.ο.κ. Η κεντρική ηπατεκτομή περιλαμβάνει τα τμήματα IV, V, VII και σε κάποιες περιπτώσεις και το I. Ουσιαστικά εφαρμόστηκε αρχικά για το καρκίνωμα της χοληδόχου κύστεως. Δεν εφαρμόζεται πλέον ως συνήθης στρατηγική εκτομής και χαρακτηριστικά δεν περιλαμβάνεται ως ορισμός στην ορολογία “Brisbane Terminology of Liver Anatomy and Resections” από την International Hepatopancreatobiliary Association (IHPBA) του 2000 [74, 75].

Στις μη-ανατομικές ή άτυπες ηπατεκτομές εκτέμνεται σε υγιή όρια το πάσχον τμήμα του παρεγχύματος, χωρίς να ακολουθείται ο ανατομικός διαχωρισμός κατά Couinaud. Το κριτήριο είναι η διαφύλαξη όσον το δυνατόν περισσότερου λειτουργικού ηπατικού παρεγχύματος, ιδιαίτερα σε α) κίρρωτικούς ασθενείς, β) σε εκείνους που πρέπει να υποβληθούν σε επικουρική χημειοθεραπεία ή γ) σε ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε εκτεταμένη εκτομή για υποτροπή της μεταστατικής νόσου (repeated liver resection for metastases). Στη στρατηγική της χειρουργικής αντιμετώπισης της μεταστατικής νόσου του ήπατος πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν ότι πάνω από το 75% των ασθενών θα υποτροπιάσουν [33].

Ανατομική vs. μη-ανατομική (άτυπη) ηπατεκτομή

Στις μη-ανατομικές ή άτυπες ηπατεκτομές εκτέμνεται σε υγιή όρια το πάσχον τμήμα του παρεγχύματος, χωρίς να ακολουθείται ο ανατομικός διαχωρισμός κατά Couinaud. Το κριτήριο είναι η διαφύλαξη όσον το δυνατόν περισσότερου λειτουργικού ηπατικού παρεγχύματος, ιδιαίτερα σε κίρρωτικούς ασθενείς, αλλά και σε εκείνους που πρέπει να υποβληθούν σε επικουρική χημειοθεραπεία. Ένδειξη υπάρχει επίσης και για ασθενείς που υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενες ηπατεκτομές για υποτροπή της μεταστατικής νόσου (repeated liver resection for metastases).

Πρέπει να τονιστεί ότι ο διαχωρισμός των τμημάτων για τις ανατομικές εκτομές γίνεται για την διεγχειρητική ασφάλεια αλλά και για τον χειρουργικό σχεδιασμό. Στις περισσότερες περιπτώσεις το μέγεθος και η ανατομική θέση της εστίας ή όταν πρόκειται για πολλαπλές, το μέγεθος και αριθμός αυτών είναι που θέτει την ένδειξη για εκτεταμένη εκτομή. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές αναδρομικές μελέτες για τη σύγκριση των δύο στρατηγικών.

Ενδεικτικά, σε μια αναδρομική μελέτη των Lalmahomed *et al.* από την Ολλανδία, μελετήθηκαν συγκριτικά τα αποτελέσματα των ανατομικών εκτομών με εκείνα των άτυπων. Μάλιστα οι δύο ομάδες δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά στο Clinical Risk Score και γενικά τα βασικά χαρακτηριστικά τους ήταν παρόμοια, με αποτέλεσμα η σύγκριση να μπορεί να οδηγήσει σε σχετικά ασφαλή συμπεράσματα. Σε εναρμόνιση με αποτελέσματα άλλων μελετών, οι συγγραφείς ανέδειξαν ότι στις άτυπες ηπατεκτομές η απώλεια αίματος διεγχειρητικά ήταν σημαντικά μικρότερη ($p=0,012$), όπως και η διάρκεια νοσηλείας (7 vs. 8 ημέρες, $p<0,001$). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στο ποσοστό των επιπλοκών, στα θετικά όρια εκτομής και στην πενταετή DFS (31%) καθώς και στην συνολική επιβίωση (44%) ανάμεσα στις ομάδες. Βέβαια οι άτυπες ηπατεκτομές διενεργήθηκαν σε ασθενείς με μικρότερου μεγέθους εστίες (3 vs. 4εκ., $p<0,001$) [76].

Σε μια μετα-ανάλυση των Tang *et al.* που συμπεριλήφθηκαν 5207 ασθενείς, τα αποτελέσματα ήταν επίσης ανάλογα. Το ογκολογικό αποτέλεσμα, όπως αυτό εκφράστηκε με την OS και DFS ήταν παρόμοιο και για τις δύο μεθόδους. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά στην απώλεια αίματος και στην επίτευξη αρνητικών ορίων εκτομής, αλλά οι ανατομικές εκτομές εμφάνιζαν υψηλότερη νοσηρότητα, θνητότητα και διάρκεια επέμβασης.

Ανάλογα αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν σε μια συστηματική ανασκόπηση των Moris *et al.*, οι οποίοι ανέδειξαν ότι η εκτομή με διατήρηση παρεγχύματος έχει ανάλογα αποτελέσματα με την ανατομική εκτομή. Συγκεκριμένα δεν αναδείχθηκε διαφορά στη διεγχειρητική απώλεια αίματος και στη διάρκεια νοσηλείας. Όσον αφορά στο ογκολογικό αποτέλεσμα επίσης δεν προέκυψε διαφορά στην πενταετή επιβίωση (44,7% vs. 44,6%, $p=0,97$), για την Parenchymal-Sparing και την ανατομική εκτομή αντίστοιχα [77].

Είναι γενικά αποδεκτό ότι, χειρουργικά, η ογκολογική αρτιότητα σχετίζεται μόνο με τα όρια εκτομής και όχι με το είδος της ηπατεκτομής (ανατομική ή μη). Η προγραμματισμένη ογκομείωση (<R0) δεν συνιστάται από τις κατευθυντήριες οδηγίες γιατί αυξάνει τη νοσηρότητα και δεν προσφέρει στην επιβίωση [78]. Ιδιαίτερα για μικρές και ολιγάριθμες μεταστατικές εστίες η άτυπη ηπατεκτομή για διαφύλαξη περισσότερου ηπατικού παρεγχύματος (parenchymal-sparing liver surgery, PSLS) είναι τεχνικά ασφαλής και ογκολογικά αποτελεσματική, μιας και το μόνο χειρουργικό κριτήριο εξαιρεσιμότητας αποτελεί η επίτευξη ελεύθερων ορίων εκτομής. Επιπλέον πρέπει να λαμβάνεται

σοβαρά υπόψιν ότι οι ασθενείς με μεταστατική νόσο υποτροπιάζουν πολύ συχνά, όπως προαναφέρθηκε, και σε συντριπτικά υψηλό ποσοστό θα υποβληθούν σε επαναλαμβανόμενες ηπατεκτομές.

Όρια εκτομής

Στη διεθνή βιβλιογραφία γίνεται εκτενής συζήτηση σχετικά με τα όρια εκτομής των ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο. Για ιστορικούς λόγους να αναφέρουμε ότι τη δεκαετία του 1980 υπήρχε η σύσταση, τα όρια εκτομής να είναι τουλάχιστον 2 εκ. και σε περίπτωση που αυτό δεν ήταν εφικτό, μια απόσταση τουλάχιστον 1 εκ. θεωρούνταν ογκολογικά επαρκής [79, 80]. Τα επόμενα χρόνια εγκαθιδρύθηκε ο κανόνας του 1 εκ. (“the 1cm rule”) βασιζόμενος στην παρατήρηση δημοσιευμένων μελετών που ανέφεραν ότι οι μικρομεταστάσεις σχετιζόταν με το μέγεθος του όγκου και συνήθως ανευρίσκονταν εντός απόστασης 1 εκ. από την μεταστατική εστία [20, 81]. Στην ίδια λογική ήταν και οι συστάσεις του consensus της American Hepato-Pancreato-Biliary Association, the Society for Surgery of the Alimentary Tract and the Society of Surgical Oncology το 2006, που ανέφεραν ότι θα πρέπει να ισχύει ο κανόνας του 1 εκ. Το 2012 ένα αντίστοιχο consensus δεν κατέληξε σε σαφή συμπεράσματα όσον αφορά στα όρια εκτομής [82, 83]. Έκτοτε πολλές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ελεύθερα όρια εκτομής τουλάχιστον 1χλστ. αρκούν για ογκολογικά πλήρη εκτομή [84].

Τελικά, το 2015, η ομάδα EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) έκανε μια σχετικά σύντομη αλλά πιο ξεκάθαρη σύσταση. Τονίζεται ότι ο πρωταρχικός στόχος πρέπει να είναι η ριζική και μικροσκοπικά σε ελεύθερα όρια εκτομή, ενώ η επίτευξη τουλάχιστον 1 χλστ. ορίων ασφαλείας θεωρείται επαρκής [20]. Σε μια σχετικά πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από το Johns Hopkins της Βαλτιμόρης, συμπεριελήφθησαν 34 μελέτες με συνολικά 11.147 ηπατεκτομές. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συνολική επιβίωση και το διάστημα ελεύθερο νόσου για 3, 5 και 10 έτη ήταν βελτιωμένα στις περιπτώσεις ευρύτερης εκτομής (> 1 εκ. vs. < 1 εκ.). Αντίστοιχα καλύτερα στις περιπτώσεις ευρύτερης εκτομής ήταν και τα ογκολογικά αποτελέσματα, όπως αποτυπώθηκαν στη συνολική επιβίωση και το διάστημα ελεύθερο νόσου για 3, 5 και 10 έτη κατά τη σύγκριση εκτομών με όριο > 1 χλστ. vs. < 1 χλστ. Συμπερασματικά καταλήγουν ότι εκτομή > 1 χλστ. σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με όρια < 1 χλστ., αλλά η επίτευξη ελευθέρων ορίων > 1 εκ. προς όλες τις κατευθύνσεις προσφέρει ακόμη καλύτερα ογκολογικά αποτελέσματα και πρέπει να επιδιώκεται, αν είναι εφικτό [85]. Δυστυχώς όμως, ακόμη και σήμερα δεν υπάρχει ξεκάθαρη σύσταση [13, 33, 66].

Τεχνικές και μέθοδοι διατομής του ηπατικού παρεγχύματος

Το 1953 ο Quattlebaum περιέγραψε την πρώτη ηπατεκτομή χρησιμοποιώντας νυστέρι για τη διατομή του ηπατικού παρεγχύματος και το 1960 ο Tianyou Lin εισήγαγε τη μέθοδο της συνθλίψεως με τα δάκτυλα (finger fracture technique) [86]. Με την πάροδο των ετών και την αλματώδη ανάπτυξη στον τομέα της τεχνολογίας και την τελειοποίηση των χειρουργικών τεχνικών, αναπτύχθηκαν διάφορες μέθοδοι διατομής του ηπατικού παρεγχύματος για τη διενέργεια των ηπατεκτομών. Στην εξίσωση πρέπει να προσθέσουμε και την διεύρυνση των κριτηρίων εξαιρεσιμότητας, που δεν περιορίζονται πλέον μόνο στο μέγεθος και τον αριθμό των εστιών αλλά και το γεγονός ότι με την εφαρμογή των σύγχρονων πρωτοκόλλων συστηματικής χημειοθεραπείας για την υποσταδιοποίηση, όλο και περισσότεροι ασθενείς που παλαιότερα αντιμετωπίζονταν παρηγορητικά, μπορούν σήμερα να υποβληθούν σε εκτομή. Οι παράμετροι αυτοί λειτουργώντας συνεργικά κίνησαν το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών προς εύρεση νέων τεχνικών, αλλά και νέων συσκευών, που θα καθιστούσαν την ηπατεκτομή ασφαλή, αποτελεσματική και ταχύτερη. Στόχος είναι η ελάττωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών, η αποφυγή απώλειας αίματος και μαζικών μεταγγίσεων αλλά και οικονομικοί παράγοντες όπως η ελάττωση του κόστους της χειρουργικής επέμβασης και της νοσηλείας [68].

Στις περισσότερες περιπτώσεις ο χειρουργός επιλέγει τη μέθοδο εκείνη, με την οποία έχει τη μεγαλύτερη εξοικείωση όπως αυτή προκύπτει κυρίως από την εκπαίδευσή του. Με απλά λόγια, η μέθοδος ή οι μέθοδοι που χρησιμοποιεί κανείς κατά την εκπαίδευσή του στη χειρουργική του ήπατος, είναι εκείνη που του εμπνέει και τη μεγαλύτερη ασφάλεια και σιγουριά. Σωστό είναι βέβαια να είναι κανείς σε θέση να χρησιμοποιήσει περισσότερες τις μιας μεθόδους καθώς, σε ομολογουμένως λίγες εξαιρέσεις, η μία τεχνική υπερτερεί έναντι της άλλης. Στην πραγματικότητα βέβαια η επιλογή της μεθόδου έγκειται συνήθως στη διαθεσιμότητα και τις υποδομές κάθε νοσηλευτικού ιδρύματος.

Σε όλες τις περιπτώσεις πρέπει να εφαρμόζονται οι αρχές αποφυγής της διεγχειρητικής αιμορραγίας, όπως ελάττωση της Κεντρικής Φλεβικής Πίεσης, συνήθως με χαμηλή θετική τελοεκνευστική πίεση (Positive End Expiratory Pressure, PEEP) καθώς και η προετοιμασία για επείγουσα εφαρμογή του χειρισμού Pringle. Η μέθοδος του πλήρους αγγειακού αποκλεισμού (“total vascular occlusion”) αφορά και στις υπόλοιπες μείζονες φλέβες του ήπατος (κάτω κοίλη και ηπατικές), πέραν των αγγείων του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου που περιλαμβάνονται στο χειρισμό κατά Pringle [87, 88]. Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες μέθοδοι αλλά και κάποια συγκριτικά αποτελέσματα όπως αυτά προκύπτουν από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό, ιδιαίτερα όσον αφορά στις συσκευές και τις πηγές ενέργειας που χρησιμοποιούνται, παρουσιάζονται κάποιοι χαρακτηριστικοί εκπρόσωποι από κάθε κατηγορία, ιδιαίτερα οι πιο συχνά αναφερόμενοι στη βιβλιογραφία, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι εκείνες που δεν

αναφέρονται δεν εμφανίζουν αξιόλογα αποτελέσματα ή ότι υπάρχει κάποια σύγκρουση συμφερόντων από πλευράς του συγγραφέως.

Τεχνικές «σύνθλιψης» του ηπατικού παρεγχύματος

Η τεχνική εκτομής δια σύνθλιψης του ηπατικού παρεγχύματος με τα δάκτυλα (finger-fracture) είναι η πιο παλιά και κλασική μέθοδος. Συνίσταται στη δια δακτύλων πίεση και σύνθλιψη του ηπατικού παρεγχύματος με στόχο την παρασκευή, δίχως διατομή, των αγγειακών δομών (αιμοφόρων και χοληφόρων) και το διαχωρισμό των τελευταίων από το ηπατικό παρέγχυμα. Στη συνέχεια ακολουθεί η απολίνωση και διατομή των αγγείων με ράμμα, ή αγκιτήρες (clips) και των μικρότερων συνήθως με διαθερμία ή κάποια σύγχρονη συσκευή ενέργειας.

Η μέθοδος “clamp-crush” είναι μια εναλλακτική της μεθόδου “finger-fracture” και αποτέλεσε για πολλά έτη, τη μέθοδο αναφοράς για τη διατομή του ηπατικού παρεγχύματος. Εδώ η σύνθλιψη του ηπατικού παρεγχύματος και η αποκάλυψη των αγγειακών δομών πραγματοποιείται δια της εφαρμογής πίεσεως με μεταλλικές ατραυματικές λαβίδες. Η απολίνωση και διατομή των αγγείων γίνεται με τον ίδιο τρόπο όπως στην προηγούμενη μέθοδο. Η τεχνική εξακολουθεί να εφαρμόζεται από πολλούς καθώς θεωρείται γρήγορη, εύκολη, αποδοτική και οικονομική [68, 87].

Διατομή με (αγγειακά) συρραπτικά

Αποτελεί ουσιαστικά μια εξέλιξη των προηγούμενων μεθόδων όπου η σύνθλιψη και διατομή του ηπατικού παρεγχύματος γίνεται όπως περιεγράφηκε προηγουμένως ή τα τελευταία χρόνια και με ψαλίδι υπερήχων. Στη συνέχεια εφαρμόζεται αγγειακό συρραπτικό, το οποίο με την πυροδότησή του απολινώνει και ταυτόχρονα διατέμνει τις αγγειακές δομές. Η μέθοδος προσφέρει ελάττωση του χειρουργικού χρόνου με λιγότερη απώλεια αίματος. Σε μια δημοσίευση από τη χειρουργική κλινική της Χαϊδελβέργης αναφέρεται ότι ο χρόνος που απαιτείται για τη διατομή του ηπατικού παρεγχύματος σε μια ημι-ηπατεκτομή με τη μέθοδο αυτή, δεν ξεπερνά τα επτά λεπτά της ώρας. Ιδιαίτερα με τη σταδιακή εγκαθίδρυση των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών για τις ηπατεκτομές, η διατομή με αγγειακούς κοπτοράπτες χρησιμοποιείται πολύ συχνά και έχει υιοθετηθεί από μεγάλα κέντρα. Αντικείμενο έντονης συζήτησης αποτελεί όμως το κόστος χρήσης των συρραπτικών αν και κατά τους υποστηρικτές της μεθόδου, αυτό αντισταθμίζεται από τα πλεονεκτήματά της και κυρίως όσον αφορά στη διάρκεια νοσηλείας, το χρόνο χειρουργείου, την μικρότερη απώλεια αίματος και άρα τις μειωμένες απαιτήσεις για μετάγγιση [68, 87, 89].

Εκτομή με ραδιοσυχνότητες

Η βασική αρχή αυτής της μεθόδου είναι η χρήση των ραδιοσυχνοτήτων για την πρόκληση πηκτικής νέκρωσης και αιμόστασης στην περιοχή που θα ακολουθήσει η εκτομή τόσο σε ανοικτές όσο και σε ελάχιστα επεμβατικές ηπατεκτομές. Συγκεκριμένα εισάγεται κατά μήκος της σεσημασμένης (συνήθως με μονοπολική διαθερμία) γραμμής διατομής ένα μονοπολικό ηλεκτρόδιο που εκπέμπει ραδιοσυχνότητες που παράγονται από εξωτερική πηγή. Το ηπατικό παρέγχυμα όπως και τα μικρά αγγεία εξαχνώνονται λόγω πηκτικής νέκρωσης των ιστών. Βεβαία τα μεγαλύτερα αγγεία πρέπει να απολινώνονται και να διατέμνονται με τις μεθόδους που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Στη συνέχεια η διατομή του παρεγχύματος ολοκληρώνεται σχεδόν αναίμακτα με απλά μέσα όπως νυστέρι ή μονοπολική διαθερμία. Επιπλέον ελαττώνεται σε μεγάλο ποσοστό η ανάγκη χειρισμού Pringle για αιμόσταση διεγχειρητικά.

Κατά πολλούς έχει καλύτερα αποτελέσματα για τη διατομή του κίρρωτικού ήπατος, ενώ αντεπιχείρημα αποτελεί η αυξημένη συχνότητα χολόρροιας, αιμορραγίας και σχηματισμού αποστήματος στην ελεύθερη επιφάνεια διατομής αλλά και ο κίνδυνος δερματικού εγκαύματος στο σημείο εφαρμογής του αυτοκόλλητου της γείωσης [68, 87, 90]. Βέβαια τα τελευταία χρόνια η τεχνολογία της μεθόδου έχει εξελιχθεί με τις διπολικές κεφαλές εφαρμογής ραδιοσυχνοτήτων, με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα το Habib™ 4X (Angiodynamics Inc., Queensbury, NY, USA) [90].

Διατομή του παρεγχύματος με υπερήχους

Η τεχνολογία των υπερήχων ουσιαστικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε με τη μορφή του ψαλιδιού υπερήχων, είτε με τη συσκευή εξάχνωσης/αναρρόφησης CUSA™, (Cavitron™ Ultrasonic Surgical Aspirator, Tyco Healthcare, Mansfield, MA, U.S.A.) σε ανοικτές και ελάχιστα επεμβατικές ηπατεκτομές.

Η συσκευή CUSA™, συνδυάζει την εξάχνωση του ηπατικού παρεγχύματος με υπερήχους και ταυτόχρονη αναρρόφηση του νεκρωμένου ιστού. Με τον τρόπο αυτό ουσιαστικά επιτυγχάνεται η σκελετοποίηση του ηπατικού παρεγχύματος και η πλήρης αποκάλυψη των αιμοφόρων αγγείων και των χολαγγείων διαμέτρου > 2 χλστ. κατά μήκος της γραμμής διατομής. Η διπολική κεφαλή (λαβίδα Kyoto) παράγει θερμότητα χωρίς όμως να απανθρακώνει τους ιστούς, πράγμα πολύ σημαντικό για την επίτευξη ικανοποιητικής αιμόστασης σε επίπεδο μικρών αγγείων. Οι μεγαλύτερες των 2 χλστ. αγγειακές δομές μπορούν στη συνέχεια να απολινωθούν και να διαταμούν με τις κλασικές μεθόδους (ράμμα, αγκτήρες, συρραπτικά ή συσκευές παραγωγής θερμότητας), ανάλογα με την προτίμηση του χειρουργού. Επίσης έχει μεγάλη διακριτική ικανότητα και είναι εξαιρετικά χρήσιμη σε περιπτώσεις όγκων που γειτνιάζουν με μεγάλα αγγειακά στελέχη. Είναι ιδανική για ανατομικές ηπατεκτομές, για εφαρμογή στις σύγχρονες τεχνικές διαχωρισμού του ήπατος (ALPPS) αλλά και για τη διατομή του ηπατικού παρεγχύματος για

λήψη μοσχεύματος για μεταμόσχευση από ζώντα δότη. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο σε υγιές όσο και σε κίρρωτικό ήπαρ [87, 91, 92]. Σύμφωνα με κάποιους συγγραφείς, ως μειονεκτήματα της συσκευής μπορούν να αναφερθούν η μη επαρκής αιμόσταση και η παράταση του χειρουργικού χρόνου [68].

Στην ίδια περίπτωση λογική και η διατομή με ψαλίδι υπερήχων όπως το Harmonic® Scalpel (Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, OH, U.S.A.) ή με συνδυασμό υπερήχων και διπολικής διαθερμίας όπως π.χ. το Olympus Thunderbeat™ αλλά και άλλες συσκευές που χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως ιδιαίτερα στις μη-ανατομικές εκτομές ανοικτά και ελάχιστα επεμβατικά. Για παράδειγμα η πρώτη συσκευή προκαλεί μετουσίωση των πρωτεϊνών παρά έκλυση θερμότητας και έτσι διατέμνει το παρέγχυμα και ταυτόχρονα αγγεία διαμέτρου μέχρι 3 χλστ. Με τον τρόπο αυτό γίνεται διάχυση της θερμότητας σε μικρότερη ακτίνα και επομένως η θερμική βλάβη στον πέριξ υγιή ιστό είναι μικρότερη. Επιπλέον οι συσκευές που φέρουν σιαγόνες επιτρέπουν καλύτερο έλεγχο και ακρίβεια κατά τη φάση της διατομής. Πρέπει να τονιστεί πως μετά την εκτομή πρέπει να ακολουθεί η «στεγανοποίηση» της επιφάνειας διατομής π.χ. με διαθερμία, αιμοστατικά υλικά, Argon ή συνδυασμό αυτών προς αποφυγήν χολόρροιας ή αιμορραγίας. Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, οι Fischer *et al.* κατέληξαν ότι η επικάλυψη της επιφάνειας διατομής με TachoSil® (συνδυασμός ινωδογόνου και θρομβίνης) οδηγεί σε ταχύτερη αιμόσταση σε σχέση με τον καυτηριασμό με Argon (Argon Beamer Coagulation) μετά από ηπατεκτομή, χωρίς όμως να μεταβάλλεται η νοσηρότητα και η θνητότητα [68, 87, 93].

Διατομή με δέσμη ύδατος (Water-jet Dissection)

Η εκτόξευση δέσμης ύδατος με πού υψηλή πίεση χρησιμοποιείται στη μηχανολογία για τη διατομή υλικών μεγάλης σκληρότητας. Το νερό που εκτοξεύεται μπορεί να φτάσει σε υπερηχητικές ταχύτητες και με τον τρόπο αυτό να διατέμνει ένα υλικό με ταχύτητα και ακρίβεια. Στη λογική αυτή, φυσικά με τις ανάλογες προσαρμογές, βρήκε εφαρμογή και στη διατομή του ηπατικού παρεγχύματος, στις ανοικτές και ελάχιστα επεμβατικές ηπατεκτομές, με τη συσκευή Water-jet (ERBEJET 2, ERBE USA Inc, Marietta, GA, U.S.A.). Περιλαμβάνει μια κεφαλή που εκτοξεύει δέσμη ύδατος διαμέτρου 0,1 χλστ. με εξαιρετικά υψηλή πίεση (30-40 bar στο φυσιολογικό και 40-50 bar στο κίρρωτικό ήπαρ), ικανή να διαχωρίσει το ηπατικό παρέγχυμα και να σκελετοποιήσει τα μικρά αγγεία και χολαγγεία. Τα αγγεία αυτά απολινώνονται σε δεύτερο χρόνο με μία από τις υπάρχουσες τεχνικές απολίνωσης [94]. Η συσκευή αυτή έχει πολύ μεγάλη ακρίβεια και μπορεί να χρησιμοποιηθεί εύκολα στον διαχωρισμό γειτνιαζόντων δομών. Άλλα πλεονεκτήματα είναι ότι δεν υπάρχει κανενός είδους θερμική κάκωση στο ηπατικό παρέγχυμα. Σε μια μελέτη των Rau *et al.* με 350 ηπατεκτομές που διενεργήθηκαν με Water-jet Dissection οι συγγραφείς αναφέρουν σχεδόν πλήρη εξάλειψη της ανάγκης για διενέργεια χειρισμού Pringle διεγχειρητικά, σημαντική ελάττωση των μεταγίσεων και του χρόνου διατομής σε σύγκριση με τη χρήση CUSA™ ή με τις συμβατικές μεθόδους αμβλείας διατομής [94]. Στη διεθνή βιβλιογραφία όμως

τα δεδομένα από συγκριτικές μελέτες δεν ήταν ανάλογα [68]. Ένα άλλο στοιχείο που προέρχεται από την προσωπική εμπειρία με τη συγκεκριμένη συσκευή του συγγραφέως στη χειρουργική κλινική του Πανεπιστημίου του Erlangen της Γερμανίας και δεν αναφέρεται ούτε αξιολογείται στη διεθνή βιβλιογραφία, είναι η εκτόξευση σταγονιδίων νερού σε ικανή απόσταση εάν δεν υπάρχει η ανάλογη εξοικείωση.

Sealing devices

Με τις συσκευές αυτές επιτυγχάνεται ταυτόχρονη διατομή του ηπατικού παρεγχύματος και απολίνωση των αγγείων. Ένας χαρακτηριστικός εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι το Ligasure™ Vessel Sealing System (Covidien, Mansfield, MA, U.S.A.). Πρόκειται για ένα διπολικό ηλεκτροθερμικό ψαλίδι που εφαρμόζει πίεση ανάμεσα στις σιαγόνες του και σε συνδυασμό με την παραγωγή θερμότητας που παράγει προκαλεί δομικές αλλοιώσεις στο κολλαγόνο του τοιχώματος των αγγείων (διαμέτρου μέχρι 7 χλστ.) με τελικό αποτέλεσμα την απολίνωσή τους [95]. Στην ίδια λογική και το ψαλίδι διπολικής διαθερμίας BiClamp®, το οποίο χρησιμοποιείται τόσο στην ανοικτή όσο και στη λαπαροσκοπική χειρουργική.

Άλλες συσκευές που έχουν αναπτυχθεί επίσης για την διατομή του ηπατικού παρεγχύματος με ταυτόχρονη απολίνωση των αγγείων (sealing devices) σε ανοικτές και ελάχιστα επεμβατικές ηπατεκτομές, εφαρμόζουν διαφορετική τεχνολογία, συχνά συνδυάζοντας κάποιες από τις προαναφερθείσες μεθόδους. Για παράδειγμα το Salient Dissecting Sealer (Salient Surgical Technologies, Portsmouth, NH, U.S.A.), γνωστό και ως TissueLink™, είναι επίσης συσκευή απολίνωσης και διαχωρισμού του ηπατικού παρεγχύματος που χρησιμοποιεί την ενέργεια των ραδιοσυχνοτήτων σε συνδυασμό με κρύο φυσιολογικό ορό. Έτσι επιτυγχάνεται και εδώ αιμόσταση των μικρότερων αγγείων του παρεγχύματος ενώ τα μεγαλύτερα απολινώνονται εύκολα σε δεύτερο χρόνο. Ο κρύος φυσιολογικός ορός βοηθάει στην ψύξη της επιφάνειας της τομής προκειμένου να αποφευχθούν ανεπιθύμητες επιπλοκές εξαιτίας των υψηλών θερμοκρασιών που αναπτύσσονται. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται συχνά σε κίρρωτικούς ασθενείς [96]. Σύμφωνα με τους Aragon *et al.* και από προσωπική τους εμπειρία, η συσκευή προσφέρει ασφάλεια, αποτελεσματικότητα και ακρίβεια για ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο που γειτνιάζουν με αγγειακές δομές π.χ. στις πύλες του ήπατος [68].

Συγκριτικά βιβλιογραφικά δεδομένα

Όλες οι μέθοδοι που αναφέρθηκαν έχουν σαν απώτερο σκοπό τη βελτιστοποίηση του χειρουργικού αποτελέσματος και την ελάττωση του χειρουργικού χρόνου. Σε κάθε περίπτωση υπεισέρχονται και άλλες παράμετροι όπως το κίρρωτικό παρέγχυμα, οι ανατομικές παραλλαγές αλλά και οι περιορισμοί που επιβάλλει σε πολλές περιπτώσεις η ανατομική θέση μιας ηπατικής μεταστατικής εστίας. Για παράδειγμα σημαντική πρόκληση για το χειρουργό ήπατος αποτελούν οι εστίες που εδράζονται πλησίον των ηπατικών φλεβών, της κάτω κοίλης φλέβας ή κοντά σε μείζονα χολαγγεία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα τέτοιων ανατομικών θέσεων είναι οι πύλες του ήπατος και οι ηπατικές φλέβες, ιδιαίτερα κοντά στη συμβολή τους με την κάτω κοίλη φλέβα. Κάθε τεχνική με τους θιασώτες της διατείνεται ότι προσφέρει καλύτερο αποτέλεσμα σε άλλοτε άλλον τομέα. Κάποιες διακρίνονται για την καλύτερη αποκάλυψη των αγγείων, άλλες προκαλούν μικρότερη θερμική κάκωση και μπορούν να εφαρμοσθούν σε ηπατεκτομές (συνήθως μη-ανατομικές) κοντά σε ευαίσθητες δομές κ.ο.κ.

Από το 1970 που εισήχθη η μέθοδος “clamp-crushing”, στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν πολυάριθμες δημοσιεύσεις σχετικά με την κάθε μέθοδο αλλά και συγκριτικές με κάθε δυνατό συνδυασμό. Όπως γίνεται κατανοητό θα ακολουθήσει παράθεση των, κατά την κρίση του συγγραφέως, σημαντικότερων όπως αυτό προκύπτει από τις βασικές αρχές της επιστήμης της Στατιστικής. Αυτό που ισχύει είναι ότι γενικότερα δεν υπάρχουν συστάσεις για τον τρόπο διατομής του ηπατικού παρεγχύματος. Ο κάθε χειρουργός ήπατος, ανάλογα με την εκπαίδευσή, την προσωπική εμπειρία και τα αποτελέσματά του χρησιμοποιεί την ανάλογη μέθοδο που εμπιστεύεται. Όσο η τεχνολογία εξελίσσεται οι μέθοδοι και τα υλικά τελειοποιούνται και ίσως στην «κλειδαριά» που λέγεται μέθοδος διατομής ταιριάζουν περισσότερα του ενός «κλειδιά».

Οι ηπατεκτομές συγκαταλέγονται στις μείζονες κοιλιακές επεμβάσεις και συνοδεύονται συχνά από σοβαρές επιπλοκές που αυξάνουν την νοσηρότητα και τη θνητότητα. Τα τελευταία χρόνια η θνητότητα εμφανίζεται ελαττωμένη και αυτό οδήγησε στη διεύρυνση των ενδείξεων για ηπατεκτομή. High-volume κέντρα αναφέρουν ποσοστά θνητότητας μέχρι και 5%. Όμως, παρά την πρόοδο στον τομέα της τεχνολογίας και τη βελτίωση των τεχνικών, η νοσηρότητα εξακολουθεί να παραμένει σχετικά υψηλή, με κάποιες δημοσιευμένες μελέτες να αναφέρουν συχνότητες μεταξύ 23-56% [97, 98].

Η απώλεια αίματος, η οποία εμφανίζεται συχνότερα διεγχειρητικά κατά τη διατομή του παρεγχύματος, είναι παράγοντας που αυξάνει σημαντικά τη νοσηρότητα και θνητότητα. Επίσης οι μεταγγίσεις αίματος έχουν ενοχοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας για την υποτροπή του καρκίνου [99-101]. Για το λόγο αυτό η έρευνα στράφηκε σε τεχνικές διατομής που θα ελαχιστοποιούσαν την απώλεια αίματος μιας και η στρατηγική αποκλεισμού των μεγάλων αγγείων του ήπατος μπορεί να οδηγήσει σε αιμοδυναμικές διαταραχές λόγω εμφάνισης του συνδρόμου ισχαιμίας/επαναιμάτωσης και

ιδιαίτερα σε ήδη επιβαρυσμένους ασθενείς [102]. Η χολόρροια επίσης αποτελεί συχνή επιπλοκή μετά από ηπατεκτομή με αναφερόμενα ποσοστά που αγγίζουν το 10% [103].

Άλλη συνήθης επιπλοκή είναι η ανάπτυξη ενδοκοιλιακού αποστήματος που η συχνότητά της σε κάποιες μελέτες φτάνει το 25% [104]. Ιδιαίτερα η επιπλοκή αυτή έχει απασχολήσει πολλούς ερευνητές, ιδιαίτερα μετά την εισαγωγή των «θερμικών» τεχνικών διατομής όπως τα ραδιοκύματα. Σε πολλές μελέτες εμφανίζεται αυξημένο το ποσοστό αποστημάτων στην περιοχή εκτομής μιας και θεωρητικά ο νεκρωμένος ιστός αποτελεί υπόστρωμα για την ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών [105].

Για πολλά χρόνια η τεχνική “clamp-crushing” αποτελούσε το «χρυσό κανόνα». Μέχρι το 2009 δεν υπήρχε κάποια μετα-ανάλυση για να μπορέσουν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα αλλά ούτε κάποια συγκεκριμένη σύσταση (Level 1 evidence). Οι Rahbari *et al.* το 2009 πραγματοποίησαν μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, των υπάρχουσών τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών για τη σύγκριση της “clamp-crushing” με όλες προσπαθώντας με ενδεδειγμένες στατιστικές τεχνικές (random effects model for conservative estimates) να διαχειριστούν τη μεγάλη ετερογένεια και να εξάγουν ασφαλή συμπεράσματα. Τα κριτήρια πληρούσαν τελικά επτά RCTs με σύνολο 554 ασθενείς. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι νεότερες τεχνικές δεν προσφέρουν κάποιο ξεκάθαρο πλεονέκτημα στη νοσηρότητα, θνητότητα και μετάγγιση αίματος. Επιπλέον RCTs που συμπεριλήφθησαν σε αυτή τη μετα-ανάλυση δεν ανέδειξαν υπεροχή των νεότερων μεθόδων στην απώλεια αίματος, τραυματισμό του ηπατικού παρεγχύματος χειρουργικό χρόνο και διάρκεια νοσηλείας. Μάλιστα οι συγγραφείς επέλεξαν για τίτλο της δημοσίευσης ένα ξεκάθαρο μήνυμα υπό μορφή ερώτησης: “Back to where we started?” [106].

Το 2014, οι Xiao *et al.* δημοσίευσαν επίσης μια συστηματική ανασκόπηση με μετα-ανάλυση αλλά το ερώτημα όταν πιο περιορισμένο και στοχοποιημένο. Συνέκριναν την εκτομή με ραδιοσυχνότητες με την παραδοσιακή “clamp-crushing”. Συμπεριέλαβαν τέσσερις RCTs αλλά και πέντε μη τυχαιοποιημένες μελέτες, ενώ το σύνολο των ασθενών ήταν 728. Ανέδειξαν ότι η RF εκτομή σχετιζόταν με στατιστικά σημαντικά μικρότερη απώλεια αίματος αλλά και με λιγότερη απώλεια στη φάση διατομής του ηπατικού παρεγχύματος, θέτοντας έτσι μια νέα παράμετρο, πιο περιορισμένη και στοχευμένη. Από την άλλη ανεδείχθη μεγαλύτερη συχνότητα ανάπτυξης ενδοκοιλιακού αποστήματος στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε RF εκτομή. Δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανάγκη μετάγγισης και στα ποσοστά εμφάνισης χολόρροιας μετεγχειρητικά ανάμεσα στις δύο μεθόδους. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε ξεκάθαρη υπεροχή της RF εκτομής και ως εκ τούτου πρότειναν τη διενέργεια πιο καλά σχεδιασμένων RCTs [107].

Λόγω της πληθώρας συγκριτικών μελετών υπήρξε η ανάγκη για βαθύτερη στατιστική έρευνα προκειμένου να εξαχθούν πιο ασφαλή συμπεράσματα. Έτσι το 2016 δημοσιεύθηκε στην Cochrane

Library (Cochrane Database of Systematic Reviews) μια μετα-ανάλυση δικτύου (network meta-analysis, NMA). Τα πλεονεκτήματα της είναι ότι μπορεί να κάνει ταυτόχρονη σύγκριση όλων των παραμέτρων, σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς και να εξάγει άμεσες και έμμεσες πληροφορίες και ως εκ τούτου να οδηγήσει σε πιο ασφαλή συμπεράσματα [108]. Έτσι και εδώ ήταν αναγκαία η ταυτόχρονη σύγκριση όλων των μεθόδων διατομής, παραδοσιακών και νέων, μεταξύ τους, με όλους τους συνδυασμούς. Η συγκεκριμένη NMA δεν υποστηρίζει τη χρήση κάποιας από τις νεότερες τεχνικές διατομής εναλλακτικά της παραδοσιακής “clamp-crushing”, όσον αφορά στην απώλεια αίματος. Από την άλλη πλευρά αναδεικνύει στατιστικά σημαντικά λιγότερη απώλεια αίματος της τεχνικής εκτομής με συρραπτικά έναντι της “clamp-crushing” και της CUSA [109, 110, 111].

Το 2019 είδε το φως της δημοσιότητας μια νέα NMA από τους Kamarajah *et al.* Οι συγγραφείς διέκριναν αρχικά κάποια κενά στην προηγούμενη NMA όπως α) το ότι συμπεριέλαβε και το Ligasure™ μαζί με το TissueLink™ στις μεθόδους διατομής με ραδιοσυχνότητες, ενώ ουσιαστικά πρόκειται για δύο διαφορετικές μεθόδους, β) η αυξημένη ετερογένεια εξαιτίας συμπεριλαμβανομένων RCTs για τη διατομή ηπατικού παρεγχύματος από ζώντα δότη, γ) η αναφορά των επιπλοκών ως ανεπιθύμητα συμβάντα ή σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (adverse effects or serious adverse effects) χωρίς να ονομάζονται και να κατηγοριοποιούνται σε συγκεκριμένες μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως χολόρροια, λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος κ.ο.κ., ακόμη κι αν αναφερόταν ως τέτοιες στην πρωτογενή συγκριτική μελέτη. Οι συγκεκριμένοι ερευνητές συμπεριέλαβαν στη νέα NMA, 22 RCTs και 2.360 ασθενείς, ενώ μελέτησαν συγκριτικά δέκα μεθόδους διατομής [111].

Η απώλεια αίματος ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην CUSA™, συγκριτικά με τα συρραπτικά και το TissueLink™. Το τελευταίο εμφάνισε τα καλύτερα αποτελέσματα ακολουθούμενο από το Ligasure™ και μετά από το συνδυασμό “clamp-crushing”+ Harmonic® Scalpel ή Ligasure™. Ο χειρουργικός χρόνος εμφανίστηκε σημαντικά λιγότερος στη διατομή με συρραπτικά εργαλεία συγκριτικά με το Ligasure™ και την CUSA™. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ανάμεσα στη διπολική διαθερμία και τα συρραπτικά, παρόλο που η διπολική εμφάνισε τα καλύτερα αποτελέσματα, ακολουθούμενη από τα συρραπτικά και το TissueLink™. Ο χρόνος διατομής ήταν λιγότερος με τη χρήση συρραπτικών εργαλείων. Το RF χρειάστηκε σημαντικά περισσότερο χρόνο από τα συρραπτικά και το TissueLink™. Συγκριτικά η ταχύτερη διατομή δείχνει να επιτυγχάνεται με τα συρραπτικά, στη συνέχεια ακολουθεί το TissueLink™ και έπειτα ο συνδυασμός “clamp-crushing”+ Harmonic® Scalpel ή Ligasure™. Όσον αφορά στον χρόνο εκτομής ανά μονάδα επιφάνειας ηπατικού παρεγχύματος, τα καλύτερα αποτελέσματα εμφάνισαν οι συσκευές ραδιοσυχνότητας. Με το Harmonic® Scalpel ήταν σημαντικά ελαττωμένες οι ανάγκες για διεγχειρητική μετάγγιση σε σύγκριση με τις άλλες μεθόδους και ακολούθησε η διατομή με συρραπτικά και η “clamp-crushing”. Για τη συνολική ανάγκη μετάγγισης (δι-

και μετ-εγχειρητικά) επίσης το Harmonic® Scalpel έδειξε τα καλύτερα αποτελέσματα αλλά δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία συνδυαστική σύγκριση για όλα τα δυνατά «ζεύγη» στην NMA.

Στο θέμα των συνολικών επιπλοκών, σημαντικά λιγότερες εμφανίστηκαν μετά από διατομή με Harmonic® Scalpel. Στο ίδιο αποτέλεσμα κατέληξαν οι ερευνητές και για τις μείζονες επιπλοκές όπου το Harmonic® Scalpel έδειξε πάλι τα καλύτερα αποτελέσματα. Στη συνέχεια ακολουθεί το TissueLink™ και έπειτα ο συνδυασμός “clamp-crushing”+ Harmonic® Scalpel ή Ligasure™. Συγκεκριμένα, για τη μετεγχειρητική χολόρροια, δεν φάνηκε κάποια από τις μεθόδους να υπερτερεί σημαντικά. Για τη λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος, παρόλο που το RF και εν συνεχεία το Harmonic® Scalpel εμφάνισαν τα καλύτερα αποτελέσματα, δεν προέκυψε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά για κάποιον από τους συνδυασμούς σύγκρισης μεθόδων. Το τελικό συμπέρασμα είναι ότι οι τεχνικές διπολικής διαθερμίας σχετίζονται με ελαττωμένη απώλεια αίματος ενώ το ψαλίδι υπερήχων φαίνεται σχετίζεται με λιγότερες επιπλοκές. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονίσουμε ότι οι NMAs που αναφέρθηκαν αφορούν εκλεκτικές, ανοικτές ηπατεκτομές και σε πολλές RCTs που συμπεριέλαβαν η ηπατεκτομή αφορούσε μόνο πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος.

Σκόπιμο θα ήταν να αναφερθούμε και σε μια έτερη μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε σχεδόν παράλληλα με την τελευταία NMA και αφορά στη σύγκριση της διπολικών ραδιοσυχνοτήτων (Habib™ 4X) με την παραδοσιακή μέθοδο “clamp-crushing”. Η απώλεια αίματος ήταν σημαντικά μικρότερη και χωρίς μάλιστα ανάγκη για διεγχειρητικό αποκλεισμό της πυλαίας τριάδας με το Habib™ 4X. Συνεπακόλουθα και η ανάγκη για μετάγγιση αίματος ήταν μικρότερη σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ηπατεκτομή με αυτή τη συσκευή. Δεν αναδείχθηκε σημαντική διαφορά στο ποσοστό ανάπτυξης ενδοκοιλιακού αποστήματος, χολόρροιας, μετεγχειρητικής ηπατικής ανεπάρκειας, ημερών νοσηλείας, πλευριτικής συλλογής και περιεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας [112]. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δημιουργούν ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν σε μελλοντικές NMAs και ιδιαίτερα αν λάβουμε υπόψιν ότι η συγκεκριμένη μέθοδος δείχνει καλύτερα μακροπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα σε κάποιες δημοσιευμένες συγκριτικές μελέτες. Οι Qui *et al.* και οι Huang *et al.* δημοσίευσαν μεγαλύτερη επιβίωση σε αυτούς τους ασθενείς. Σε μια πρώτη ανάγνωση αυτό πιθανόν οφείλεται στις ελαττωμένες ανάγκες μετάγγισης που ως γνωστόν αποτελεί γνωστό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα που επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση. Από την άλλη πλευρά όμως το Habib™ 4X έχει συσχετιστεί σε μελέτες με εκσεσημασμένη ανοσοτροποποίηση σε επίπεδο T-λεμφοκυττάρων στο μικροπεριβάλλον του καρκίνου που θα μπορούσε να δρα θετικά στην επιβίωση [113, 114].

Σε όλες τις δημοσιευμένες μελέτες είναι έκδηλη η ανάγκη για περισσότερες, ποιοτικότερες και με μεγαλύτερες σειρές ασθενών RCTs. Η επιβίωση των ογκολογικών ασθενών σαν ανεξάρτητος παράγοντας όπως έχει εκφραστεί ιδιαίτερα από τις μελέτες που αφορούν το Habib™ 4X πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψιν και να μελετηθεί ενδελεχώς και ξεχωριστά. Πρέπει να τονίσουμε ότι, σε καμία

περίπτωση, όσο και να αναπτυχθεί η τεχνολογία, δεν μπορεί υποκαταστήσει ή να αντικαταστήσει τον παράγοντα «χειρουργό». Η σωστή χειρουργική ένδειξη, η σωστή χειρουργική στρατηγική, η προσήλωση στις βασικές αρχές της Χειρουργικής με επαρκή εκπαίδευση και φυσικά ο σεβασμός στους ιστούς αποτελούν απαραίτους κανόνες για το σωστό αποτέλεσμα συνεργικά με την εξελισσόμενη και εξελισσόμενη τεχνολογία.

Διεγχειρητικό υπερηχοτομογράφημα

Η προεγχειρητική ανίχνευση των ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο καθώς και η σωστή απεικόνιση της σχέσης του με γειτνιάζουσες δομές, είναι θεμελιώδους σημασίας για τη σωστή αντιμετώπισή τους. Η Primovist®-MRI διαχύσεως (DWI) τείνει να αποτελέσει σήμερα το “gold standard” στην προεγχειρητική απεικόνιση και σταδιοποίηση μιας και εμφανίζει τη μεγαλύτερη ευαισθησία. Τα τελευταία χρόνια το υπερηχοτομογράφημα με σκιαγραφικό (Contrast Enhanced Ultra Sound, CE-US), εμφανίζει αξιοσημείωτα αποτελέσματα, με ακρίβεια συγκρίσιμη με την MRI και την CT [115]. Η ενασχόληση με τις απεικονιστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται προεγχειρητικά δεν αποτελεί μέρος του περιεχομένου αυτής της εργασίας αλλά η εφαρμογή του διεγχειρητικού υπερήχου στη χειρουργική του ήπατος είναι εκ των ων ουκ άνευ και σε κάποιες περιπτώσεις έρχεται να συμπληρώσει ή ακόμη και να αλλάξει κάποια δεδομένα σε σχέση με τα προεγχειρητικά απεικονιστικά ευρήματα.

Σε μια πρόσφατη προοπτική κλινική μελέτη με 45 ασθενείς, οι Stavrou et al. πραγματοποίησαν CE-US, MDCT και 3Tesla EOB-MRI έως και 2 εβδομάδες προεγχειρητικά για τη σταδιοποίηση ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο. Οι ασθενείς είχαν υψηλό ογκολογικό φορτίο (μ.ο. 5,4 εστίες). Η διαγνωστική ακρίβεια για την ανίχνευση όλων των εστιών ήταν: CE-US: 63%, CT: 71%, MRI: 92% και ο συνδυασμός ψηλάφησης/US/CE-US έφτασε το 98%. Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ελαττωμένη ακρίβεια στην προεγχειρητική απεικόνιση για εστίες < 5 χλστ. σε μέγιστη διάμετρο. Για τις εστίες μεταξύ 0,5 και 1 εκ. η ακρίβεια των CT/MRI ελαττώθηκε κατά 20%. Στο 35% των ασθενών ήταν αναγκαία η αλλαγή της εγχειρητικής στρατηγικής διεγχειρητικά [116]. Το γεγονός αποκτά ιδιαίτερη σημασία αν λάβουμε υπόψιν τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αναφέρουν ότι το 25-35% των ηπατικών μεταστατικών εστιών από ορθοκολικό καρκίνο είναι μέχρι 1 εκ. σε διάμετρο [117, 118].

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση του 2021 από τους Liu *et al.* αναδείχθηκαν παρόμοια αποτελέσματα. Το διεγχειρητικό υπερηχοτομογράφημα με σκιαγραφικό (Contrast Enhanced Intraoperative Ultra Sound, CE-IIOUS) εμφάνισε τη μεγαλύτερη ευαισθησία (0,94) συγκρινόμενο με την MRI (0,87) αλλά και με τις προεγχειρητικές απεικονίσεις συνολικά (CT/MRI: 0,77) και το διεγχειρητικό υπερηχοτομογράφημα χωρίς σκιαγραφικό (IOUS: 0,80). Αυτό μπορεί εύκολα να εξηγηθεί

γιατί η κεφαλή του υπερήχου τοποθετείται διεγχειρητικά απευθείας πάνω στο όργανο-στόχο μετά την κινητοποίησή του, εν προκειμένω το ήπαρ. Με τον τρόπο αυτό εξαλείφονται τα artifacts από τις αναπνευστικές κινήσεις, από τις υπερκείμενες δομές και τον εντερικό περισταλτισμό. Επιπλέον η ενίσχυση με το σκιαγραφικό μπορεί ευκολότερα να διακρίνει τις ισοηχοϊκές εστίες. Το άλλο που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι η προηγηθείσα χημειοθεραπεία δυσχεραίνει το έργο της προεγχειρητικής απεικόνισης [119]. Επίσης ανιχνεύονται πιο εύκολα εστίες στο τμήμα III και πλησίον του δρεπανοειδούς συνδέσμου, οι οποίες λόγω των ανατομικών ιδιοτήτων της περιοχής μπορούν εύκολα να διαλάθουν της προσοχής στις προεγχειρητικές απεικονίσεις [120]. Αξιοσημείωτο επίσης είναι ότι σε μια μελέτη των Wiering *et al.* φάνηκε ότι το 81% των ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο με διάμετρο < 1εκ. ανακαλύφθηκαν διεγχειρητικά και το 27% εκείνων με διάμετρο 1-2 εκ. διέλαθαν στην CT ή/και στην PET/CT, αναδεικνύοντας ακόμη περισσότερο την αξία του διεγχειρητικού υπερηχοτομογραφήματος [121]. Επίσης, πέραν τη σπουδαιότητας στην ανίχνευση εστιών, αναντικατάστατος είναι και ο ρόλος του IOUS για την επίτευξη ελευθέρων χειρουργικών ορίων εκτομής [122].

Σε μια άλλη μετα-ανάλυση τα αποτελέσματα ήταν επίσης εντυπωσιακά. Όπως και στις προηγούμενες αναδείχθηκε η αυξημένη ευαισθησία και ακρίβεια του CE-IOUS αλλά το εντυπωσιακό ήταν ότι σε σύνολο 497 ασθενών που συμπεριελήφθησαν, στους 128 (51,8%) ανευρέθησαν επιπλέον εστίες διεγχειρητικά και ως εκ τούτου άλλαξε το χειρουργικό πλάνο. Επίσης το 71% των ασθενών υπεβλήθη σε πιο εκτεταμένη εκτομή από ότι είχε σχεδιαστεί με βάση τις προεγχειρητικές απεικονίσεις και το 15% κρίθηκαν διεγχειρητικά ανεγχείρητοι [123].

Επομένως το διεγχειρητικό υπερηχοτομογράφημα καθίσταται αναγκαίο και αναντικατάστατο εργαλείο στα χέρια του χειρουργού ήπατος. Η χρήση σκιαγραφικών για ενίσχυση αποκτά ιδιαίτερη αξία αλλά χρειάζεται επιπλέον εμπειρία ή την παρουσία εξειδικευμένου ακτινολόγου στη χειρουργική αίθουσα.

Ελάχιστα επεμβατική χειρουργική

Η ελάχιστα επεμβατική χειρουργική αποτελεί πεδίο συνεχόμενης ανάπτυξης και εξέλιξης, λόγω των γνωστών πλεονεκτημάτων της όπως λιγότερος μετεγχειρητικός πόνος, μικρότερης διάρκειας νοσηλεία, γρηγορότερη κινητοποίηση και μικρότερη ουλή. Ο Gagner πραγματοποίησε ήδη το 1992 την πρώτη λαπαροσκοπική ηπατεκτομή και από τότε οι εξελίξεις σε αυτόν τον τομέα είναι ραγδαίες [124].

Για αρκετά χρόνια οι εκτομές που διενεργούνταν λαπαροσκοπικά ήταν οι σφηνοειδείς για περιφερικές εστίες καθώς και κάποιες αριστερές πλάγιες ηπατεκτομές. Οι Nguyen *et al.* αναφέρουν ότι στο σύνολο των λαπαροσκοπικών εκτομών μόνο ένα ποσοστό 9% αφορούσε στις αριστερές και δεξιές

[125-126]. Πρόγραμμα εκπαίδευσης των χειρουργών ήπατος στη λαπαροσκοπική χειρουργική δεν υπήρχε και καθένας έπρεπε ουσιαστικά να εκπαιδευτεί μόνος με βάση την εμπειρία του.

Το 2008 δημοσιεύθηκαν οι πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες από ένα consensus meeting στο Πανεπιστήμιο του Louisville και οι ενδείξεις ήταν ξεκάθαρες. Η λαπαροσκοπική χειρουργική είχε ένδειξη σε μονήρεις όγκους < 5 εκ., σε εκείνους που βρίσκονταν στην περιφέρεια, δηλαδή στα τμήματα II-VI και για την αριστερή πλάγια ηπατεκτομή. Η σύσταση ήταν ότι οι πιο πολύπλοκες και εκτεταμένες εκτομές έπρεπε να διενεργούνται σε κέντρα με εμπειρία [127]. Με την πάροδο των ετών και την απόκτηση εμπειρίας η λαπαροσκοπική χειρουργική έβρισκε σταδιακά το χώρο που της αναλογούσε με αποτέλεσμα να μπορούν πλέον να διενεργούνται λαπαροσκοπικά δύσκολες ηπατεκτομές με σύνθετες αποκαταστάσεις των χοληφόρων [128].

Στο πλάνο της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής εισήλθε και η ρομποτική χειρουργική, ξεκινώντας πάλι από τις ελάσσονες ηπατεκτομές. Προσέφερε άλλα πλεονεκτήματα όπως τρισδιάστατη όραση και κίνηση καθώς και ελαχιστοποίηση του τρόμου με το tremor filter [129]. Οι Giulianotti *et al.* δημοσίευσαν το 2011 τη μεγαλύτερη σειρά με 24 δεξιές ρομποτικές ηπατεκτομές. Μετατροπή της επέμβασης σε ανοικτή έγινε σε έναν ασθενή, ο μέσος χειρουργικός χρόνος ήταν 337, η απώλεια αίματος 457 ml και η περιεχειρητική νοσηρότητα 25% στο σύνολο των επιπλοκών. Αξιοσημείωτο είναι ότι η πλειοψηφία των περιστατικών αφορούσε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο [130].

Λαπαροσκοπική χειρουργική

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση με 9.527 λαπαροσκοπικές ηπατεκτομές αναφέρεται ότι το 65% αφορούσαν κακοήθειες, ποσοστό ιδιαίτερα αυξημένο από το 50% που αναφερόταν πριν μία δεκαετία, ενώ η θνητότητα με ποσοστό 0,39% παρουσιάζεται ιδιαίτερος χαμηλή [131]. Πολλές μετα-αναλύσεις αλλά και δύο RCTs έχουν δημοσιευθεί στο σύνολο. Το 2018 δημοσιεύθηκαν από το “European Guidelines Meeting on Laparoscopic Liver Surgery κατευθυντήριες οδηγίες με τον τίτλο: “The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation.” Όσον αφορά στις λαπαροσκοπικές ηπατεκτομές, συγκεκριμένα για μεταστατική νόσο από ορθοκολικό καρκίνο, η λαπαροσκοπική ηπατεκτομή συνιστάται ξεκάθαρα σαν εφάμιλλη εναλλακτική της ανοικτής, σε έμπειρα χέρια, εξαιτίας των καλύτερων βραχυπρόθεσμων και όχι υποδεέστερων ογκολογικών αποτελεσμάτων, όπως αυτά αντανακλώνται στην μακροχρόνια επιβίωση [132].

Σημαντικός σταθμός στη βιβλιογραφία είναι η δημοσίευση των αποτελεσμάτων της RCT “OSLO-COMET”. Πρόκειται για μια μελέτη, 280 ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο που τυχαιοποιημένα υπεβλήθησαν σε λαπαροσκοπική ή ανοικτή ηπατεκτομή. Οι

μετεγχειρητικές επιπλοκές στη λαπαροσκοπική ήταν στατιστικά σημαντικά λιγότερες, όπως και η νοσηλεία σημαντικά συντομότερη. Δεν υπήρξαν διαφορές στην απώλεια αίματος και στο χειρουργικό χρόνο, ενώ σε διάστημα 4 μηνών το κόστος ήταν συγκρίσιμο. Η ποιότητα ζωής στην ομάδα της λαπαροσκόπησης αναφέρθηκε επίσης σημαντικά βελτιωμένη. Σημαντικότερη είναι η παρατήρηση ότι τα ποσοστά R0 εκτομής δεν εμφάνισαν διαφορά. Επίσης εφάμιλλα ήταν τα αποτελέσματα στη συνολική επιβίωση, στο διάστημα ελεύθερο υποτροπής (RFS), στο διάστημα ελεύθερο νόσου (DFS) καθώς και στη συνολική επιβίωση (OS) στον 1 χρόνο και στα 3, 5 και 7 έτη. Ένα στοιχείο, χωρίς στατιστική σημαντικότητα, που πρέπει όμως κατά τη γνώμη μας να αναφερθεί είναι ότι στις λαπαροσκοπικές ηπατεκτομές 4 εστίες διέλαθαν της προσοχής διεγχειρητικά, ενώ στην ομάδα της ανοικτής ήταν δύο [133].

Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης “LapOpHuva”. Εδώ αναφέρεται επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική εμφάνιση επιπλοκών υπέρ της λαπαροσκοπικής, αλλά στη σύγκριση των μείζονων επιπλοκών τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια για τις δύο μεθόδους. Σχετικά με τα αποτελέσματα για το ογκολογικό follow-up, η λαπαροσκόπηση δεν ήταν χειρότερη της ανοικτής στην OS στον 1 χρόνο και στα 3, 5 και 7 έτη. Το ίδιο ισχύει και για το DFS [134].

Τα αποτελέσματα αυτά είναι σημαντικά, αν αναλογιστεί κανείς ότι στη λαπαροσκόπηση εκλείπει η δυνατότητα ανακάλυψης μικρών εστιών στο ηπατικό παρέγχυμα δια της αφής. Εδώ ακριβώς αναδεικνύεται η χρήση του διεγχειρητικού υπερηχοτομογραφήματος που σε συνδυασμό με την τελειοποίηση των τεχνικών προεγχειρητικής απεικόνισης και τη χρήση του ICG, έχουν σχεδόν εξαλείψει τον αρνητικό αντίκτυπο αυτού του μειονεκτήματος της λαπαροσκοπικής χειρουργικής για ηπατική μεταστατική νόσο [135]. Αυτό αποδεικνύεται και στις περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες που αναφέρουν τουλάχιστον παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά στα όρια εκτομής και τοπικής υποτροπής [136].

Ρομποτική χειρουργική

Η λαπαροσκοπική χειρουργική αποτελεί το “gold standard” για τις ηπατεκτομές που εκτελούνται ελάχιστα επεμβατικά και τείνει να αποτελέσει και ισχυρή σύσταση όσον αφορά στο σύνολο των ηπατεκτομών ακόμη και για κακοήθειες. Όμως, η ρομποτική χειρουργική, με τα πλεονεκτήματά της στη διενέργεια σύνθετων και λεπτών κινήσεων σε περιορισμένο πεδίο και με καλύτερη οπτική από την λαπαροσκόπηση, θα μπορούσε θεωρητικά να ξεπεράσει κάποιες αδυναμίες της λαπαροσκοπικής ιδιαίτερα στις μείζονες ηπατεκτομές στα άνω και οπίσθια τμήματα αλλά και στις πολύπλοκες αποκαταστάσεις αιμοφόρων αγγείων και χοληφόρων [137, 138]. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν

πολλά case series και μετα-μελέτες που συγκρίνουν τη ρομποτική με τη λαπαροσκοπική χειρουργική, οι οποίες όμως έχουν μεγάλη ετερογένεια και συχνά περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών [139].

Οι Beard *et al.* προκειμένου να ελαχιστοποιήσουν τα bias, δημοσίευσαν το 2020 μια πολυκεντρική (Propensity Score Matching, PSM) ανάλυση για να συγκρίνουν τα αποτελέσματα της λαπαροσκοπικής με τη ρομποτική. Σε κάθε ομάδα κοόρτης συμπεριλήφθησαν 115 ασθενείς. Δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα, δηλαδή νοσηρότητα, θνητότητα, επανεπέμβαση, επανεισαγωγή στο νοσοκομείο, νοσηλεία στη Μ.Ε.Θ., διάρκεια νοσηλείας και όρια εκτομής. Σχετικά με τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, τόσο πριν όσο και μετά το matching των ομάδων, αναδείχθηκαν παρόμοια αποτελέσματα για τη συνολική επιβίωση και την DFS στην πενταετία [140].

Πρόσφατα, οι Rocca *et al.* δημοσίευσαν μια συστηματική ανασκόπηση. Συμπεριέλαβαν εννέα μελέτες και σύνολο 262 ασθενείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν μέση απώλεια αίματος 309,4 ml, μέσο χειρουργικό χρόνο 205,5 λεπτά της ώρας, μέση διάρκεια νοσηλείας 7,98 ημέρες και νοσηρότητα 37%. Μείζονες επιπλοκές εμφάνισε το 8,4% των ασθενών. Όσον αφορά στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, η τριετής επιβίωση ήταν 55,25% και το ποσοστό 3-ετούς DFS 37%. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι με τα υπάρχοντα δεδομένα, η ρομποτική ηπατεκτομή με τα «τεχνικά» πλεονεκτήματά της θα μπορούσε να θεωρηθεί μια ασφαλής και αποτελεσματική εναλλακτική της λαπαροσκόπησης ιδιαίτερα σε πιο απαιτητικές και σύνθετες εκτομές [139].

Ενώ υπάρχουν πολλές μελέτες που συγκρίνουν την λαπαροσκοπική με την ανοικτή και τη ρομποτική με τη λαπαροσκοπική, δεν υπήρχε μέχρι πρόσφατα καμία πολυκεντρική διεθνής μελέτη για τη σύγκριση των τριών μεθόδων ταυτόχρονα [141]. Το κενό αυτό ήρθε να καλύψει η μελέτη SIMMILR-CRLM [141]. Αφορούσε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ανοικτή ή λαπαροσκοπική ή ρομποτική ηπατεκτομή για CRLM εντός των κριτηρίων του Μιλάνου σε 6 κέντρα ανά τον κόσμο [142]. Το σύνολο των εκτομών ήταν 1.064. Υπήρξαν ομάδες με PSM και 1:1 matching για εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων. Η λαπαροσκοπική (LLR) είχε καλύτερα αποτελέσματα στη διάρκεια νοσηλείας και στις επιπλοκές σε σύγκριση με την ανοικτή (OLR). Οι ελάχιστα επεμβατικές (MIS) μετά το PSM συσχετίστηκαν με μικρότερη απώλεια αίματος σε σύγκριση με την OLR. Αξιοσημείωτο είναι ότι δεν υπήρξε διαφορά στο χειρουργικό χρόνο στη σύγκριση MIS με OLR. Η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια. Η επιβίωση ελεύθερη υποτροπής εμφανίστηκε ελαττωμένη στη ρομποτική σε σύγκριση με τις άλλες δύο μεθόδους, αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Οι MIS-ηπατεκτομές απαιτούσαν συντομότερη νοσηλεία αλλά η διαφορά απεδείχθη σημαντική μόνο στη σύγκριση LLR με OLR. Το ίδιο αποτέλεσμα προέκυψε και κατά την μελέτη των μείζονων επιπλοκών.

Όπως προκύπτει από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας οι ελάχιστα επεμβατική χειρουργική καταλαμβάνει σταδιακά σημαντικό μερίδιο στις ηπατεκτομές για μεταστατική νόσο από ορθοκολικό

καρκίνο μιας και εμφανίζει σίγουρα καλύτερα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα, όπως προκύπτει από τη διάρκεια νοσηλείας, τις μείζονες επιπλοκές αλλά και από την ποιότητα ζωής που προσφέρει στον ασθενή. Το μέγεθος και μόνο του χειρουργικού τραύματος μετά από ανοικτή ηπατεκτομή που φυσικά εκλείπει ως παράγοντας από την ελάχιστη επεμβατική, είναι σημαντικό στοιχείο για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής αλλά και για την ελάττωση των άμεσων μετεγχειρητικών επιπλοκών όπως η SSI, ιδίως αν αναλογιστούμε ότι οι ασθενείς αυτοί υπεβλήθησαν ή θα υποβληθούν σε συστηματική θεραπεία.

Επιπλέον η ελάχιστη επεμβατική χειρουργική ως γνωστόν σχετίζεται με την ανάπτυξη λιγότερων μετεγχειρητικών συμφύσεων ενδοπεριτοναϊκά [141]. Το στοιχείο αυτό δεν πρέπει να υποεκτιμάται διότι, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, οι ασθενείς με CRLM υποτροπιάζουν πολύ συχνά και πρέπει να υποβληθούν σε επανεπέμβαση για repeated hepatectomy. Η ρομποτική χειρουργική φαίνεται ότι μπορεί να αποτελέσει καλή εναλλακτική αλλά κυρίως σε περιπτώσεις δυσπρόσιτων όγκων, η σε εκτομές που απαιτούν σύνθετες ανακατασκευές αιμοφόρων ή χοληφόρων αγγειακών δομών. Είναι επιτακτική η ανάγκη, έτσι όπως υπογραμμίζεται και σε όλες τις δημοσιευμένες μελέτες, για μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες, σχεδιασμένες πιθανόν και ανάλογα με το στάδιο της νόσου ή/και το σχήμα της νεοεπικουρικής θεραπείας, για να εξαχθούν ασφαλέστερα αποτελέσματα [141].

Τεχνικές πρόκλησης υπερτροφίας στο εναπομείναν ηπατικό παρέγχυμα

Τα τελευταία χρόνια με την τελειοποίηση των χειρουργικών τεχνικών, των απεικονιστικών μεθόδων αλλά και τη βελτίωση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων συστηματικής θεραπείας οι ενδείξεις για ηπατεκτομές διευρύνονται συνεχώς. Το μόνο κριτήριο για να υποβληθεί ένας ασθενής σε ηπατεκτομή είναι η δυνατότητα R0 εκτομής. Επομένως ο χειρουργός ήπατος θα βρεθεί πιο συχνά αντιμέτωπος με μια επαπειλούμενη μετά ηπατεκτομή ηπατική ανεπάρκεια (PHLF) στο εναπομείναν ηπατικό παρέγχυμα (FLR). Η ηπατική ανεπάρκεια παραμένει μια πιθανή και απειλητική για τη ζωή επιπλοκή, ιδιαίτερα σε εκτεταμένες ηπατεκτομές και σε ασθενείς με εξασθενημένη λειτουργικότητα του παρεγχύματος, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενα κεφάλαια. Σαν επιπλοκή είναι το πιο συχνό αίτιο αύξησης της μετεγχειρητικής θνητότητας [143]. Για το λόγο αυτό ο ακριβής υπολογισμός του όγκου και της λειτουργικότητας του εναπομείναντος παρεγχύματος είναι ζωτικής σημασίας. Προς την κατεύθυνση αυτή συμβάλουν τα μέγιστα και οι νεότερες δυναμικές απεικονιστικές τεχνικές. Σε πολλές περιπτώσεις, λόγω εκτεταμένης κατάληψης του παρεγχύματος από τη νόσο, είναι αδύνατη η ηπατεκτομή πρωτογενώς. Απαραίτητη είναι τότε η εφαρμογή κάποιας από τις υπάρχουσες τεχνικές για την πρόκληση υπερτροφίας στο FLR.

Ο εμβολισμός της πυλαίας (Portal Vein Embolisation, PVE) είναι η συχνότερα εφαρμοζόμενη μέθοδος για την βελτιστοποίηση του FLR. Πρόκειται ουσιαστικά για τον προεγχειρητικό αποκλεισμό του κλάδου της πυλαίας στο τμήμα του ήπατος που πρόκειται να εκταμεί. Αρχικά προτάθηκε για τους όγκους των πυλών του ήπατος αλλά με το πέρασμα των ετών βρήκε εφαρμογή πριν τις μείζονες ηπατεκτομές, όπου υπήρχε η ένδειξη [144, 145]. Ο μηχανισμός πρόκλησης υπερτροφίας είναι σύνθετος και όχι πλήρως εξακριβωμένος. Πιθανότατα ο συνδυασμός αύξησης της αιματικής ροής στο FLR με την ήπια φλεγμονώδη αντίδραση στο εμβολιζόμενο τμήμα, διεγείρει έναν μηχανισμό υπερτροφίας κ'ι πολλαπλασιασμού των ηπατοκυττάρων. Ο βαθμός υπερτροφίας είναι ανάλογος του βαθμού αναστροφής της αιματικής ροής δια της πυλαίας φλέβας προς το FLR. Σε διάστημα 34-37 ημερών ο όγκος του FLR αυξάνει τυπικά κατά 40-62% [144-146]. Το ποσοστό υπερτροφίας του FLR δε φαίνεται να επηρεάζεται από τη χημειοθεραπεία [147, 148]. Η τεχνική λαμβάνει χώρα με διαδερμική διηπατική προσέγγιση συνήθως από την πλευρά που θα εμβολιστεί για να αποφευχθεί η πιθανότητα κάκωσης αγγείου στο FLR [144-148].

Η ηπατεκτομή διενεργείται τυπικά 4-6 εβδομάδες αργότερα αφού ακολουθήσει εκ νέου απεικονιστικός – ιδανικά και λειτουργικός - έλεγχος του FLR. Περαιτέρω αναμονή μπορεί δυνητικά να αυξήσει την πιθανότητα προόδου της νόσου [144, 149]. Στην περίπτωση που οι μεταστατικές εστίες βρίσκονται στον έναν λοβό ακολουθεί συνήθως τυπική ή εκτεταμένη ημι-ηπατεκτομή. Φυσικά, αν είναι δυνατόν πρέπει να εκτελείται parenchymal sparing ηπατεκτομή για να διαφυλαχθεί περισσότερο παρέγχυμα.

Ενώ στις περιπτώσεις εστιών στον έναν λοβό οι ενδείξεις είναι ξεκάθαρες, η ύπαρξη εκτεταμένων μεταστατικών εστιών αμφοτερόπλευρα και ιδιαίτερα σε ασθενείς με οριακό FLR, είναι πραγματικά θεραπευτική πρόκληση. Η ηπατεκτομή δεν αρκεί ακόμη και να προηγηθεί PVE ή και να συνδυαστεί με RFA κάποιων εστιών. Το 2000 οι Adam et al. πρότειναν το concept της ηπατεκτομής σε δύο στάδια (Two-Stage Hepatectomy, TSH), το οποίο βασίζεται σε δύο διαδοχικές ηπατεκτομές για τη σταδιακή απομάκρυνση όλων των εστιών, μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Η στρατηγική αυτή βασίζεται στην υπερτροφία του εναπομείναντος παρεγχύματος μετά την πρώτη ηπατεκτομή. Στο πρώτο χειρουργείο επιχειρείται να απομακρυνθεί το μεγαλύτερο μέρος του ογκολογικού φορτίου και ανάμεσα στις δύο επεμβάσεις ο ασθενής λαμβάνει χημειοθεραπεία. Η δεύτερη ηπατεκτομή διενεργείται μόνο αν μπορεί να επιτευχθεί πλήρης εκτομή των εστιών, σε απουσία σημαντικής προόδου της νόσου και αν έχει επιτευχθεί η αναμενόμενη και αναγκαία υπερτροφία του FLR [150]. Σύμφωνα με τον Adam οι ασθενείς που είναι υποψήφιοι για TSH είναι εκείνοι με εστίες στους δύο λοβούς, στους οποίους μια εκτομή θα αφήσει περισσότερες από τρεις εστίες ή τουλάχιστον μία με διάμετρο > 3 εκ. Ο στόχος της πρώτης επέμβασης είναι να εκταμούν όλες οι εστίες από το FLR, το οποίο πρέπει να μείνει ελεύθερο νόσου. Σε περίπτωση που στο FLR υπάρχει επιπλέον εστία, μπορεί στη φάση της αναμονής να

εμφανίσει πρόοδο της νόσου και η δεύτερη εκτομή να μην είναι δυνατή. Αν χρειαστεί μπορεί το πρώτο χειρουργείο να συνδυαστεί με PVE/PVL για καλύτερο αποτέλεσμα [151].

Το 2021 οι Chavez *et al.* δημοσίευσαν τη μεγαλύτερη σειρά ασθενών που υπεβλήθησαν σε TSH σε πέντε μεγάλα κέντρα των Η.Π.Α. Ο μέσος αριθμός εστιών ήταν επτά και σχεδόν όλες (99,5%) οι επεμβάσεις διενεργήθηκαν με την ανοικτή μέθοδο. Στο 65,3 % έγινε και PVE. Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία πριν την πρώτη ηπατεκτομή παρά ανάμεσα στα δύο χειρουργεία ($p=0,308$). Μέση OS ήταν 50 μήνες. Η μετεγχειρητική νοσηρότητα μετά το δεύτερο χειρουργείο ήταν 47,4%. Τα θετικά όρια εκτομής και η αυξημένη απώλεια αίματος ήταν παράγοντες που επηρέασαν τη συνολική επιβίωση. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η TSH είναι ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για ασθενείς με μεταστατικές εστίες αμφοτερόπλευρα [152].

Σύμφωνα με τον ίδιο τον εμπνευστή της μεθόδου, το μοναδικό της μειονέκτημα είναι το dropout risk λόγω μη επαρκούς υπερτροφίας ή προόδου της νόσου ανάμεσα στα δύο χειρουργεία. Οι Regimbeau *et al.* δημοσίευσαν το 2017 τη μεγαλύτερη σειρά ασθενών από το International Registry LiverMetSurvey. Στη σειρά αυτή το 28,1% των ασθενών υπεβλήθη μόνο στο πρώτο χειρουργείο [153]. Για να ξεπεράσουν αυτό το μειονέκτημα της μεθόδου μια γερμανική ομάδα δημοσίευσε το 2012 μια εναλλακτική μέθοδο που απευθυνόταν στην ίδια ομάδα ασθενών με την TSH. Η μέθοδος ονομάστηκε Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy, ALPPS και το θετικό της ήταν ότι οδηγούσε ταχύτερα σε υπερτροφία του FLR. Διενεργείται σε δύο στάδια σε απόσταση περίπου 1-2 εβδομάδων, δηλαδή μπορεί να διενεργηθεί στην ίδια νοσηλεία. Στο πρώτο στάδιο διενεργείται απολίνωση του κλάδου της πυλαίας φλέβας του προς διατομή λοβού, χωρίς διατομή του όμως του σύστοιχου πόρου και της ηπατικής αρτηρίας. Ακολουθεί ο διαχωρισμός του ηπατικού παρεγχύματος στον ίδιο χρόνο [154, 155]. Η διατομή αυτή επάγει την ταχεία υπερτροφία του FLR εντός λίγων ημερών μέσω διέγερσης ενός πολύπλοκου αναγεννητικού μηχανισμού που πυροδοτείται πιθανότατα από την αποκοπή της φλεβικής παροχέτευσης από τους παράπλευρους πυλαίους κλάδους ανάμεσα στους δύο ηπατικούς λοβούς. Οι παράπλευροι αυτοί κλάδοι έχουν ενοχοποιηθεί για την αποτυχία να προκληθεί υπερτροφία μετά από PVE και PVL [156].

Το γεγονός ότι η ALPPS και οι TSH έχουν το ίδιο targeting group τις καθιστά δύο «ανταγωνιστικές» μεθόδους και στη βιβλιογραφία. Στην πρώτη δημοσίευση αναφέρθηκαν ποσοστά νοσηρότητας 68% και η θνητότητα ήταν στο 12%, πράγμα που διέγειρε αμφιβολίες για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μεθόδου [157]. Η πρώτη δημοσίευση από την ALPPS registry όμως έδειξε 98% ποσοστό ολοκλήρωσης της μεθόδου και ποσοστά νοσηρότητας άμεσα συγκρίσιμα με εκείνα της TSH, με θνητότητα 3μήνου 8% [157, 158]. Στα υπέρ της μεθόδου πρέπει να συνυπολογιστεί και η δυνατότητα να διενεργηθεί ελάχιστα επεμβατικά (λαπαροσκοπικά και ρομποτικά) [159, 160]. Επίσης εισήχθη και ο όρος p-ALPPS (partial-ALPPS) από τους Truant *et al.* κατά την οποία στο πρώτο στάδιο

που διενεργείται λαπαροσκοπικά γίνεται διατομή του παρεγχύματος στο 50% της γραμμής διατομής (ή μέχρι τη μέση ηπατική φλέβα σε εκτεταμένη δεξιά ηπατεκτομή). Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται ταχύτερα η υπερτροφία και το δεύτερο στάδιο μπορεί να λάβει χώρα εντός 6-7 ημερών. Επιπλέον η φλεγμονώδης αντίδραση είναι πιο περιορισμένη και διευκολύνει τεχνικά το δεύτερο χειρουργείο [159].

Σε μια προσπάθεια να απαντηθούν τα ερωτήματα για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ALPPS διεξήχθη μια RCT, η LIGRO trial, η οποία συνέκρινε την αποτελέσματα των δύο μεθόδων. Το ένα σκέλος αφορούσε την αποδοτικότητα της κάθε μεθόδου στην εκτομή όλων των εστιών και το άλλο τα ογκολογικά αποτελέσματα. Το resection rate (RR) της ALPPS ήταν 92% και της TSH 57% ($p < 0,0001$). Δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μείζονες επιπλοκές, στην 3μηνη θνητότητα και στα ποσοστά επίτευξης R0 εκτομής. Επιπλέον από τους ασθενείς της ομάδας της TSH που δεν έφτασαν στο όριο του 30% FLR, 12 αντιμετωπίστηκαν με ALPPS (salvage ALPPS) [161]. Στη δεύτερη μελέτη υπήρχε μια intention-to-treat ομάδα. Το RR ήταν χωρίς στατιστική διαφορά. Το υπολογιζόμενο διάστημα επιβίωσης ήταν 46 μήνες για την ALPPS και 26 μήνες για την TSH ($p = 0,028$) [162].

Οι μέθοδοι αυτοί είναι πολύ σημαντικές αν αναλογιστούμε ότι απευθύνονται σε ασθενείς που διαφορετικά θα αντιμετωπιζόνταν παρηγορητικά με μέση επιβίωση που δεν υπερβαίνει τους λίγους μήνες και ως εκ τούτου οφείλουν να διενεργηθούν μεγαλύτερες μελέτες για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

Χειρουργική εκτομή + εξάχνωση (Resection + ablation)

Σε πολλές περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε μεταστατική νόσο και στους δύο λοβούς, μπορεί να υπάρχουν μία ή περισσότερες μικρές εστίες, που η εκτομή τους θα οδηγούσε σε απώλεια μεγάλου τμήματος του ηπατικού παρεγχύματος, αποτρέποντας με αυτόν τον τρόπο μια parenchymal sparing εκτομή. Ο συνηθέστερος λόγος είναι η θέση αυτών των εστιών, βαθιά στο ηπατικό παρέγχυμα ή/και δίπλα σε ευαίσθητες δομές. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να γίνει ένας συνδυασμός των παραπάνω τεχνικών με τοπική καταστροφή (ablation) των μικρών και «δυσπρόσιτων» εστιών είτε με ραδιοσυχνότητες (RF) είτε με μικροκύματα. Στόχος είναι πάντα η επίτευξη πλήρους εκτομής ολόκληρου του ογκολογικού φορτίου (“no evidence of disease, NED”), με διαφύλαξη όσο το δυνατόν περισσότερου παρεγχύματος [164]. Παρόλο που το αντικείμενο αυτής της εργασίας αφορά αποκλειστικά στη χειρουργική αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστάσεων, θα αναφερθούμε επιγραμματικά και επιλεκτικά με την υποκατηγορία των εστιών που δεν μπορούν να εκταμούν αλλά μπορούν εξαχνωθούν διεγχειρητικά είτε με RFA είτε με MWA [163].

Σε μια μελέτη των Imai *et al.* όπου έγινε σύγκριση δύο matched groups, ηπατεκτομή vs. ηπατεκτομή+RFA, δεν αναδείχθηκε σημαντική διαφορά στη συνολική DFS ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Βέβαια τοπική υποτροπή εμφανίστηκε στο 13% των ασθενών στο σημείο που διενεργήθηκε το RF. Η συνολική τοπική (επιφάνεια RF και επιφάνεια εκτομής) ήταν στατιστικά σημαντικότερη στην ομάδα ηπατεκτομή+RFA, αλλά η DFS που αφορούσε το ηπατικό παρέγχυμα δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά [164].

Πρόσφατα η ομάδα της COLLISION trial δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τα κριτήρια εξαιρεσιμότητας με εκτομή+/-ablation. Κατηγοριοποίησαν τις ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο σε 4 στάδια:

- 1) Στάδιο IV_a: Εύκολα εξαιρέσιμες με εκτομή+/-ablation.
- 2) Στάδιο IV_b: Δύσκολα εξαιρέσιμες με εκτομή+/-ablation.
- 3) Στάδιο IV_c: Αρχικά μη εξαιρέσιμες, αλλά δυνητικά εφικτή η εξαίρεση μετά από υποσταδιοποίηση.
- 4) Στάδιο IV_d: Οριστικά μη εξαιρέσιμες, σε ασθενείς που αντενδείκνυται η συστηματική θεραπεία ή μετά από αποτυχημένη προσπάθεια υποσταδιοποίησης.

Η σύσταση είναι να γίνεται συνδυαστικά με την εκτομή των υπολοίπων εστιών στα πλαίσια της προγραμματισμένης ηπατεκτομής και ablation στις υπολειπόμενες εστίες οι οποίες είναι μέχρι 3 εκ. σε διάμετρο αλλά λόγω της ανατομικής του θέσης δεν μπορούν να εκταμούν [165]. Βέβαια ο συνδυασμός ηπατεκτομής+RFA/MWA χρειάζεται επιπλέον RCTs για να καταλήξουμε σε οριστικά συμπεράσματα και εναγωνίως αναμένουμε τα αποτελέσματα της COLLISION trial, μιας φάσης III προοπτικής RCT που πιθανώς θα απαντήσει οριστικά στα ερωτήματα για την αποτελεσματικότητα του RFA vs. εκτομής σε εστίες μέχρι 3 εκ.

Μεταμόσχευση ήπατος (LTx)

Στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, η μεταμόσχευση ήπατος έχει διαπιστωμένες ενδείξεις και αναφέρεται ως θεραπεία στις κατευθυντήριες οδηγίες της European Society of Medical Oncology αλλά και στο πρόσφατο update της ομάδας “Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC”, παρόλο που τα δημοσιευμένα αποτελέσματα σχετικά με τις απόλυτες ενδείξεις χρήζουν βαθύτερης ανάλυσης, σύμφωνα με κάποιους ερευνητές. Στις μη εξαιρέσιμες ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο η κατάσταση δεν έχει ακόμη ξεκαθαριστεί [167-169].

Αρχικά υπήρξε η σκέψη ότι η μεταμόσχευση θα ήταν η οριστική λύση για την απαλλαγή του ασθενούς από σύσσωμο το ογκολογικό φορτίο, τα αποτελέσματα των πρώτων μελετών δεν ήταν ενθαρρυντικά. Η πρώτη δημοσιευμένη μελέτη από τη Βιέννη έδειξε πενταετή επιβίωση 12% και θνητότητα τριμήνου 30%. Βέβαια το θετικό ήταν πως αναδείχθηκε η σημασία του N0 status στην επιβίωση μετά από μεταμόσχευση [170, 171]. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα μιας μελέτης από

την European Liver Transplant Registry που έδειξαν επίσης χαμηλή πενταετή επιβίωση (18%). Ο αρχικός ενθουσιασμός αντικαταστάθηκε με απογοήτευση και η μεταμόσχευση δε συστήνονταν για ανεγχείρητες CRLM [172].

Εν συνεχεία δημοσιεύθηκε η μελέτη SECA I από το πανεπιστήμιο του Όσλο με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Οι ερευνητές έθεσαν αυστηρό πλαίσιο ενδείξεων και δημοσίευσαν πενταετή επιβίωση 60%. Το ποσοστό υποτροπής ήταν και πάλι υψηλό και αναφέρεται ότι ο μέσος χρόνος εμφάνισης της υποτροπής ήταν 6 μήνες, ενώ όλοι οι ασθενείς που παρακολούθηθηκαν για περισσότερους από 11 μήνες υποτροπίασαν. [173]. Σε όλες τις μελέτες περίπου τα 2/3 των ασθενών εμφάνιζαν υποτροπή [174]. Από την άλλη πλευρά όταν έγινε αναδρομική σύγκριση με τα αποτελέσματα ασθενών που λάμβαναν μόνο παρηγορητική θεραπεία, οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς εμφάνιζαν στατιστικά σημαντικά καλύτερη πενταετή επιβίωση (56% vs. 19%, $p=0,01$) [175]. Η μελέτη SECA-II έδειξε καλύτερα αποτελέσματα με πενταετή επιβίωση 83%, θέτοντας αυστηρότερα κριτήρια [176].

Λαμβάνοντας υπόψιν τα συνεχώς βελτιούμενα αποτελέσματα των ερευνών, υπέρ της μεταμόσχευσης, το 2021 η International Hepato-Pancreato-Biliary Association μετά από σύσταση ομάδας ειδικών, με την ονομασία: “Liver Transplantation for Colorectal liver Metastases 2021, LT-CoMet 21 working group”, προχώρησε στη δημοσίευση κατευθυντήριων οδηγιών. Η ένδειξη για μεταμόσχευση τίθεται όταν οι εστίες είναι μη εξαιρεσιμες με όλες τις μεθόδους που προαναφέρθηκαν. Πριν τη μεταμόσχευση συστήνεται συστηματική θεραπεία και προσπάθεια για υποσταδιοποίηση. Η εκτομή του αρχικού ορθοκολικού καρκίνου πρέπει να έχει γίνει ογκολογικά πλήρως και σε περιπτώσεις αδιαφοροποίητων καρκίνων ή με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου, λόγω κακής πρόγνωσης, η μεταμόσχευση δε συστήνεται. Οι ασθενείς πρέπει να είναι cN0 (η PET/CT είναι η απεικονιστική εξέταση εκλογής) και οι όγκοι με BRAF-V600E μετάλλαξη πρέπει να εξαιρούνται, σε αντίθεση με τους RAS μεταλλαγμένους που δεν αποτελούν αντένδειξη για LTx. Η χημειοθεραπεία του τελευταίου εξαμήνου πρέπει να εμφανίζει ανταπόκριση. Από εκεί και έπειτα πρέπει να τηρούνται αυστηρά τα πρωτόκολλα ανοσοκαταστολής.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη μεταμόσχευση από ζώντα δότη. Παρόλο που η τακτική αυτή μπορεί να «συντονίσει» καλά το χρόνο λήψης με το «παράθυρο» από τη χημειοθεραπεία πριν την υποτροπή, θέτει σε αυξημένο κίνδυνο τον δότη. Σύμφωνα με τις συγκεκριμένες οδηγίες, η μεταμόσχευση από ζώντα δότη δεν αντενδείκνυται αλλά πρέπει να γίνεται σε κέντρα με εμπειρία και με αυστηρότατα κριτήρια [177]. Εναλλακτική αποτελεί η μέθοδος RAPID (Resection And Partial Liver Segment 2/3 Transplantation With Delayed Total Hepatectomy). Πρόκειται για συνδυαστική μέθοδο της ALPPS με τη μεταμόσχευση από ζώντα δότη. Ουσιαστικά γίνεται λήψη του τμήματος II-III από το δότη και τυπική αριστερή ηπατεκτομή στον λήπτη. Ακολουθεί η μεταμόσχευση του μοσχεύματος και

ALLPS στο δεξιό λοβό του δέκτη. Μετά την υπερτροφία του μοσχεύματος ακολουθεί σε δεύτερο χρόνο η ολοκλήρωση της ηπατεκτομής στον δέκτη [178].

Όλα αυτά μένει να αποδειχθούν από τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών που τρέχουν μιας και η μεταμόσχευση για μη εξαιρεσιμες CRLM προϋποθέτει τη διαθεσιμότητα ικανοποιητικού αριθμού μοσχευμάτων και είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τις δομές, τις υποδομές και τη νομολογία κάθε κράτους. Επιπλέον χρειάζονται κέντρα με μεγάλη εμπειρία και όγκο περιστατικών και εξειδικευμένα MDTs ήπατος (Liver boards), όπως σε αναπτυγμένες ευρωπαϊκές χώρες και στις Η.Π.Α.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66:683–691.
2. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385:977–1010.
3. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25:16-27.
4. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol*. 2017;18:e457–e471.
5. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, et al. Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*. 2017;358:1443–1448.
6. Pleguezuelos-Manzano C, Puschhof J, Rosendahl Huber A, et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks(+) E. coli. *Nature*. 2020;580:269-273.
7. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1291-1305.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34.
9. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol*. 2011;34(6):573-80.
10. Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(4):212-36.
11. Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Cantor SB, Chang GJ. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg*. 2015;150(1):17-22.
12. Weinberg BA, Marshall JL, Salem ME. The Growing Challenge of Young Adults With Colorectal Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(5):381-9.
13. NCCN guidelines Version 1.2021. Colon Cancer.
14. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(6):699-704.

15. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al.; European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2006;42:2212-21.
16. Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer*. 2006;6(3):202-7.
17. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis*. 1984;4(2):170-9.
18. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2006;20(10):1161-76, 1179; discussion 1179-80, 1185-6.
19. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):938-46.
20. Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015;41:729-41.
21. Tsai MS, Su YH, Ho MC, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):786-94.
22. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):766-70.
23. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, et al. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018;18:78
24. House MG, Ito H, Go nen M, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg*. 2010;210:744–752, 752–755.
25. Hackl C, Neumann P, Gerken M, et al. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: A ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:810.
26. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable livermetastases from colorectal cancer (EORTC 40983): Long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1208–1215.

27. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol.* 2008;26:5721-7.
28. Köhne CH, Cunningham D, Di CF, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: Results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 13:308-317, 2002
29. Lam VW, Spiro C, Laurence JM, et al. A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:1292–301.
30. Raptis D, Maak M, Grützmann R. Gefäßrekonstruktion nach Pankreasresektionen: Wann und wie? *CHAZ* 2016;17:187-194.
31. Tomassini F, Giglio MC, De Simone G, et al. Hepatic function assessment to predict post-hepatectomy liver failure: what can we trust? A systematic review. *Updates Surg.* 2020;72:925-938.
32. Kishida N, Hibi T, Itano O, et al. Validation of hepatectomy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:3094-101.
33. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27:1386-422.
34. Wen T., Li C., Li L. (2016) Assessment of the Patient Before Liver Resection. In: Yan L. (eds) *Operative Techniques in Liver Resection.* Springer, Dordrecht.
35. Shirabe K, Shimada M, Gion T, et al. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *J Am Coll Surg.* 1999;188:304–9.
36. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg.* 2009;250:540–8.
37. Fan ST. Methods and related drawbacks in the estimation of surgical risks in cirrhotic patients undergoing hepatectomy. *Hepatogastroenterology.* 2002;49:17–20.
38. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med.* 2007;356:1545–59.
39. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, et al. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut.* 2005;54:289–96.

40. Sugimoto, H., Okochi, O., Hirota, M. et al. Early detection of liver failure after hepatectomy by indocyanine green elimination rate measured by pulse dye-densitometry. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:543–548
41. Kokudo T, Hasegawa K, Amikura K, et al. Assessment of preoperative liver function in patients with hepatocellular carcinoma—the albumin-indocyanine green evaluation (ALICE) grade. *PLoS ONE* 2016;11:e0159530.
42. Russolillo N, Forchino F, Conci S, et al. Validation of the albumin-indocyanine green evaluation model in patients with resected hepatocellular carcinoma and comparison with the albumin-bilirubin score. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 2019;26:51–57.
43. Miyazaki Y, Kokudo T, Amikura K, et al. Albumin-indocyanine green evaluation grading system predicts post-hepatectomy liver failure for biliary tract cancer. *Dig Surg* 2019;36:13–19.
44. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, et al. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB* 2010;12:139–146.
45. Malinowski M, Lock JF, Seehofer D, et al. Preliminary study on liver function changes after trisectionectomy with versus without prior portal vein embolization. *Surg Today* 2016;46:1053–1061.
46. Garcea G, Ong SL, Maddern GJ. Predicting liver failure following major hepatectomy. *Dig Liver Dis* 2009;41:798–806.
47. Wagener G. Assessment of hepatic function, operative candidacy, and medical management after liver resection in the patient with underlying liver disease. *Semin Liver Dis* 2013;33:204–212.
48. Caban A, Wiaderkiewicz R, Kaminski M, et al. Arterial ketone index in assessing liver function and its detoxicative capability after ischemia-reperfusion injury. *Acta Biochim Pol.* 2000;47:1137–46.
49. Wen TF, Zheng GQ, Meng XQ, et al. Evaluation of oral glucose tolerance test in assessment of reserved function of liver for patients with hepatocellular carcinoma. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 1997;20:197–200.
50. Tomassini F, Giglio MC, De Simone G, et al. Hepatic function assessment to predict post-hepatectomy liver failure: what can we trust? A systematic review. *Updates Surg.* 2020;72:925–938.
51. Wibmer A, Prusa AM, Nolz R, et al. Liver failure after major liver resection: risk assessment by using preoperative Gadoteric acid-enhanced 3-T MR imaging. *Radiology* 2013;269:777–786.

52. Asenbaum U, Kaczirek K, Ba-Ssalamah A, et al. Post-hepatectomy liver failure after major hepatic surgery: not only size matters. *Eur Radiol.* 2018;28:4748–4756.
53. Kim DK, Choi JI, Choi MH, et al. Prediction of posthepatectomy liver failure: MRI with hepatocyte-specific contrast agent versus indocyanine green clearance test. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;211:580–587.
54. Costa AF, Tremblay St-Germain A, et al. Can contrast-enhanced MRI with gadoxetic acid predict liver failure and other complications after major hepatic resection? *Clin Radiol.* 2017;72:598–605.
55. Cho SH, Kang UR, Kim JD, et al. The value of gadoxetate disodium-enhanced MR imaging for predicting posthepatectomy liver failure after major hepatic resection: a preliminary study. *Eur J Radiol.* 2011;80:e195–200.
56. Yoon JH, Choi JI, Jeong YY, et al. Pre-treatment estimation of future remnant liver function using gadoxetic acid MRI in patients with HCC. *J Hepatol.* 2016;65:1155–1162.
57. Barth BK, Fischer MA, Kambakamba P, et al. Liver-fat and liver-function indices derived from Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI for prediction of future liver remnant growth after portal vein occlusion. *Eur J Radiol.* 2016;85:843–849.
58. Sato Y, Matsushima S, Inaba Y, et al. Preoperative estimation of future remnant liver function following portal vein embolization using relative enhancement on gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging. *Korean J Radiol.* 2015;16:523–530.
59. Wang Y, Zhang L, Ning J, et al. Preoperative Remnant Liver Function Evaluation Using a Routine Clinical Dynamic Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI Protocol in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2021;28:3672-3682.
60. Wagener G. Assessment of hepatic function, operative candidacy, and medical management after liver resection in the patient with underlying liver disease. *Semin Liver Dis.* 2013;33:204–212.
61. Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, et al. Preoperative liver function assessments to estimate the prognosis and safety of liver resections. *Surg Today.* 2014;44:1–10.
62. Ge PL, Du SD, Mao YL. Advances in preoperative assessment of liver function. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014;13:361–370.
63. de Graaf W, Bennink RJ, Vetelainen R, et al. Nuclear imaging techniques for the assessment of hepatic function in liver surgery and transplantation. *J Nucl Med.* 2010;51:742–752.
64. Rassam F, Olthof PB, Bennink RJ, et al. Current modalities for the assessment of future remnant liver function. *Visc Med.* 2017;33:442–448.

65. Tomassini F, D'Asseler Y, Giglio MC, et al. Hemodynamic changes in ALPPS influence liver regeneration and function: results from a prospective study. *HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc* 2019;21:557–565.
66. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012;23:2479-2516.
67. Blumgart LH, Belghiti J. *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas.* 4th ed. Philadelphia, 2007, PA: Saunders Elsevier.
68. Aragon RJ, Solomon NL. Techniques of hepatic resection. *J Gastrointest Oncol.* 2012 Mar;3:28-40.
69. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas P. Hepatic surgical anatomy. *Surg Clin North Am.* 2004;84:413-35, viii.
70. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg.* 1982;6:3-9.
71. Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig Surg.* 1999;16:459-67.
72. Castaing D, Azoulay D, Adam R, Barnaud A. Die Anatomie der Leber und der Gallengänge. In: Castaing D, Azoulay D, Adam R, Barnaud A. *Leberchirurgie und Chirurgie der portalen Hypertonie.* Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH, München, 2007, Pages 1-15, ISBN 9783437244605.
73. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12:351-5.
74. Lee SY. Central hepatectomy for centrally located malignant liver tumors: A systematic review. *World J Hepatol.* 2014;6:347-357.
75. Pang YY. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2:333-39. *HPB (Oxford).* 2002;4(2):99-100.
76. Lalmahomed ZS, Ayez N, van der Pool AE, Verheij J, IJzermans JN, Verhoef C. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: is there a difference in surgical and oncological outcome? *World J Surg.* 2011 Mar;35(3):656-61.
77. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnama-Azar AA, et al. Parenchymal-Sparing Versus Anatomic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg.* 2017;21:1076-1085
78. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1261-8.

79. Cady B, Stone MD, McDermott WV Jr, et al. Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Arch Surg.* 1992;127:561–568.
80. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg.* 1986;73:727–731.
81. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Valera VA, et al. Appraisal of 1 cm hepatectomy margins for intrahepatic micrometastases in patients with colorectal carcinoma liver metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2472–81.
82. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1261–1268.
83. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, et al. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB.* 2013;15:91–103.
84. Hamady ZZ, Lodge JP, Welsh FK, Toogood GJ, White A, John T, et al. One millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach. *Ann Surg* 2014;259:543–8.
85. Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Impact of Surgical Margin Width on Recurrence and Overall Survival Following R0 Hepatic Resection of Colorectal Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2018;267:1047-1055.
86. Lunan Yan, Yan Zhong. (2016) Liver Anatomy and the History of Hepatectomy. In: Yan L. (eds) *Operative Techniques in Liver Resection*. Springer, Dordrecht.
87. Bruns H, Büchler MW, Schemmer P. Lebertranssektion: moderne Verfahren : Technik, Ergebnisse und Kosten [Liver transection: modern procedure: Technique, results and costs]. *Chirurg.* 2015;86:552-60.
88. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Ann Surg* 1989;210:13–19.
89. Reddy SK, Barbas AS, Gan TJ, et al. Hepatic parenchymal transection with vascular staplers: a comparative analysis with the crush-clamp technique. *Am J Surg* 2008;196:760-7.
90. Pai M, Frampton AE, Mikhail S, et al. Radiofrequency assisted liver resection: analysis of 604 consecutive cases. *Eur J Surg Oncol.* 2012 Mar;38(3):274-80.
91. Piccolboni D, Ciccone F, Settembre A et al. Liver resection with intraoperative and laparoscopic ultrasound: report of 32 cases: ultrasonic shears device for liver parenchymal transection. *Surg Endosc.* 2008;22:1421–1426.
92. Takacs I, Furka A, Kovacs G et al. Mesohepatectomy without hilar dissection in the treatment of malignant focal liver diseases. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:201–205.

93. Fischer L, Seiler CM, Broelsch CE et al. Hemostatic efficacy of TachoSil in liver resection compared with argon beam coagulator treatment: an open, randomized, prospective, multicenter, parallel-group trial. *Surgery*. 2011;149:48–55.
94. Rau HG, Duessel AP, Wurzbacher S. The use of water-jet dissection in open and laparoscopic liver resection. *HPB (Oxford)*. 2008;10:275-80.
95. Saiura A, Yamamoto J, Koga R, Sakamoto Y, Kokudo N, Seki M, Yamaguchi T, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. Usefulness of LigaSure for liver resection: analysis by randomized clinical trial. *Am J Surg*. Jul;192:41-5.
96. Xia F, Wang S, Ma K, et al. The use of saline-linked radiofrequency dissecting sealer for liver transection in patients with cirrhosis. *J Surg Res*. 2008;149:110-4.
97. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. (2002) Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*. 2002;236:397–406. discussion 406-7.
98. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg*. 2004;240:698–708. discussion 708-10.
99. Torzilli G, Makuuchi M, Inohue K. The vascular control in liver resection: revisitation of a controversial issue. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:28.
100. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Doglietto GB. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2003;237:860.
101. Ibrahim S, Chen CL, Lin CC, et al. Intraoperative blood loss is a risk factor for complications in donors after living donor hepatectomy. *Liver Transpl*. 2006;12:950.
102. Galizia G, Castellano P, Pinto M, et al. Radiofrequency-assisted liver resection with a comb-shaped bipolar device versus clamp crushing: a clinical study. *Surg Innov*. 2012;19:407.
103. Yamashita Y, Hamatsu T, Rikimaru T, et al. Bile leakage after hepatic resection. *Ann Surg* 2011;233:45.
104. 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.
105. Delis S, Bakoyiannis A, Tassopoulos N, et al. Clamp-crush technique vs. radiofrequency-assisted liver resection for primary and metastatic liver neoplasms. *HPB (Oxford)* 2009;11:339.

106. Rahbari NN, Koch M, Schmidt T, et al. Meta-analysis of the clamp-crushing technique for transection of the parenchyma in elective hepatic resection: back to where we started? *Ann Surg Oncol*. 2009;16:630–639.
107. Xiao WK, Chen D, Hu AB, et al. Radiofrequency-assisted versus clamp-crush liver resection: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res*. 2014 Apr;187(2):471-83.
108. Shim S, Yoon BH, Shin IS, et al. Network meta-analysis: application and practice using Stata. *Epidemiol Health*. 2017 Oct 27;39:e2017047.
109. Moggia E, Rouse B, Simillis C, et al. Methods to decrease blood loss during liver resection: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD010683.
110. Gurusamy KS, Pamecha V, Sharma D, et al. Techniques for liver parenchymal transection in liver resection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD006880.
111. Kamarajah SK, Wilson CH, Bundred JR, et al. A systematic review and network meta-analysis of parenchymal transection techniques during hepatectomy: an appraisal of current randomised controlled trials. *HPB (Oxford)*. 2020;22:204-214.
112. Jayant K, Sodergren MH, Reccia I, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Liver Resection with the Rf-Based Device Habib™-4X with the Clamp-Crush Technique. *Cancers (Basel)*. 2018;10(11):428.
113. Qiu J, Lu W, Yu N, et al. Habib™ 4X-assisted resection versus clamp-crush resection for hepatocellular carcinoma: a propensity-matching study. *Oncotarget*. 2017;8:4218-4227.
114. Huang KW, Lee PH, Kusano T, et al. Impact of cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA) and bipolar radiofrequency device (Habib-4X) based hepatectomy for hepatocellular carcinoma on tumour recurrence and disease-free survival. *Oncotarget*. 2017;8:93644-93654.
115. Mao Y, Chen B, Wang H, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for colorectal liver metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10:1969.
116. Stavrou GA, Stang A, Raptis DA, et al. Intraoperative (Contrast-Enhanced) Ultrasound Has the Highest Diagnostic Accuracy of Any Imaging Modality in Resection of Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Surg*. 2021;25:3160-3169.
117. Elias D, Sideris L, Pocard M, et al. Incidence of unsuspected and treatable metastatic disease associated with operable colorectal liver metastases discovered only at laparotomy (and not treated when performing percutaneous radiofrequency ablation). *Ann Surg Oncol*. 2005;12:298-302.
118. Stang A, Keles H, Hentschke S, et al. Real-time ultrasonography-computed tomography fusion imaging for staging of hepatic metastatic involvement in patients with colorectal cancer:

- initial results from comparison to US seeing separate CT images and to multidetector-row CT alone. *Invest Radiol.* 2010;45:491-501.
119. Liu W, Zhang ZY, Yin SS, et al. Contrast-Enhanced Intraoperative Ultrasound Improved Sensitivity and Positive Predictive Value in Colorectal Liver Metastasis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2021;28:3763-3773.
 120. Torzilli G, Makuuchi M. Intraoperative ultrasonography in liver cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12:91-103.
 121. Wiering B, Ruers TJ, Krabbe PF, et al. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:818-26.
 122. Chen JY, Dai HY, Li CY, et al. Improved sensitivity and positive predictive value of contrast-enhanced intraoperative ultrasound in colorectal cancer liver metastasis: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol.* 2022;13:221-230.
 123. Fergadi MP, Magouliotis DE, Vlychou M, et al. A meta-analysis evaluating contrast-enhanced intraoperative ultrasound (CE-IOUS) in the context of surgery for colorectal liver metastases. *Abdom Radiol (NY).* 2021;46:4178-4188.
 124. Gagner M, Rheault M, Dubuc J. Laparoscopic partial hepatectomy for liver tumor. *Surg. Endosc.* 1992;6:99.
 125. Nguyen KT, Geller DA. Laparoscopic liver resection--current update. *Surg Clin North Am* 2010;90:749-60.
 126. Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection- 2,804 patients. *Ann Surg* 2009;250:831-41.
 127. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, et al. World Consensus Conference on Laparoscopic Surgery. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg.* 2009;250:825-30.
 128. Kluger MD, Vigano L, Barroso R, et al. The learning curve in laparoscopic major liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013;20:131-6.
 129. Croner RS, Perrakis A, Hohenberger W, et al. Robotic liver surgery for minor hepatic resections: a comparison with laparoscopic and open standard procedures. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401:707-14.
 130. Giulianotti PC, Sbrana F, Coratti A, et al. Totally robotic right hepatectomy: surgical technique and outcomes. *Arch Surg.* 2011 Jul;146(7):844-50.
 131. Ciria R, Cherqui D, Geller DA, et al. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. *Ann Surg* 2016;263:761-77.

132. Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, et al. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation. *Ann Surg.* 2018;268:11-18.
133. Fretland ÅA, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2018;267:199-207.
134. Robles-Campos R, Lopez-Lopez V, Brusadin R, et al. Open versus minimally invasive liver surgery for colorectal liver metastases (LapOpHuva): a prospective randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2019;33:3926-3936.
135. Uchiyama K, Ueno M, Ozawa S, et al. Combined use of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography and a fluorescence navigation system for identifying hepatic metastases. *World J Surg.* 2010;34:2953-9.
136. Kabir T, Syn N, Goh BKP. Current status of laparoscopic liver resection for the management of colorectal liver metastases. *J Gastrointest Oncol.* 2020;11:526-539.
137. Patriti A, Cipriani F, Ratti F, et al. Robot-assisted versus open liver resection in the right posterior section. *Jsls.* 2014;18(3):e2014.00040.
138. Aldrighetti L, Belli G, Boni L, et al. Italian experience in minimally invasive liver surgery: a national survey. *Updates Surg.* 2015;67:129-140.
139. Rocca A, Scacchi A, Cappuccio M, et al. Robotic surgery for colorectal liver metastases resection: A systematic review. *Int J Med Robot.* 2021;17:e2330.
140. Beard RE, Khan S, Troisi RI, et al. Long-Term and Oncologic Outcomes of Robotic Versus Laparoscopic Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter, Propensity Score Matching Analysis. *World J Surg.* 2020;44:887-895.
141. Gumbs AA, Lorenz E, Tsai TJ, et al. Study: International Multicentric Minimally Invasive Liver Resection for Colorectal Liver Metastases (SIMMILR-CRLM). *Cancers (Basel).* 2022;14:1379.
142. Shin SW, Ahn KS, Kim SW, et al. Liver Resection Versus Local Ablation Therapies for Hepatocellular Carcinoma Within the Milan Criteria: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2021;273:656-666.
143. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH. Liver failure after partial hepatic resections: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int.* 2008;28:767-80.
144. Abdalla E. Portal vein embolization (prior to major hepatectomy) effects on regeneration, resectability and outcome. *J Surg Onc.* 2010;102:960-7

145. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990;107:521-7.
146. Madoff DC, Abdalla EK, Gupta S, et al. Transhepatic ipsilateral right portal vein embolization extended to segment IV: Improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:215-25.
147. Simoneau E, Alanazi R, Alshenaifi J, et al. Neoadjuvant chemotherapy does not impair liver regeneration following hepatectomy or portal vein embolization for colorectal cancer liver metastases. *J Surg Oncol* .2016;113(4):449-55.
148. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC, et al. Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2765-72.
149. Glantzounis GK, Tokidis E, Basourakos SP, et al. The role of portal vein embolization in the surgical management of primary hepatobiliary cancers. A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(1):32-41.
150. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*. 2000;232:777–85.
151. Adam R, Miller R, Pitombo M, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007;16:525-36.
152. Chavez MI, Gholami S, Kim BJ, et al. Two-Stage Hepatectomy for Bilateral Colorectal Liver Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:1457-1465.
153. Regimbeau JM, Cosse C, Kaiser G, et al. Feasibility, safety and efficacy of two-stage hepatectomy for bilobar liver metastases of colorectal cancer: a LiverMetSurvey analysis. *HPB (Oxford)* 2017; 19:396–405.
154. de Santibanes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the “ALPPS” approach. *Ann Surg*. 2012;255:415–7.
155. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012;255:405–14.
156. Eshmuminov D, Raptis DA, Linecker M, et al. Meta-analysis of associating liver partition with portal vein ligation and portal vein occlusion for two-stage hepatectomy. *Br J Surg*. 2016;103:1768-82.
157. Shindoh J, Vauthey JN, Zimmitti G, et al. Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant

- volume, including a comparison with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy approach. *J Am Coll. Surg.* 2013;217:126–133.
158. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, et al. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg.* 2014;260:829–836.
 159. Truant S, El Amrani M, Baillet C, et al. Laparoscopic Partial ALPPS: Much Better Than ALPPS! *Ann Hepatol.* 2019 Jan-Feb;18(1):269-273.
 160. Machado MAC, Surjan RC, Makdissi F. Robotic ALPPS. *Ann Surg Oncol.* 2020 Apr;27(4):1174-1179.
 161. Sandström P, Røsok BI, Sparrelid E, et al. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Ann Surg.* 2018 May;267(5):833-840.
 162. Hasselgren K, Røsok BI, Larsen PN, et al. ALPPS Improves Survival Compared With TSH in Patients Affected of CRLM: Survival Analysis From the Randomized Controlled Trial LIGRO. *Ann Surg.* 2021;273(3):442-448.
 163. Kow AWC. Hepatic metastasis from colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10:1274-1298.
 164. Imai K, Allard MA, Castro Benitez C, et al. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2017;104:570-579.
 165. Nieuwenhuizen S, Puijk RS, van den Bemd B, et al. Resectability and Ablatability Criteria for the Treatment of Liver Only Colorectal Metastases: Multidisciplinary Consensus Document from the COLLISION Trial Group. *Cancers (Basel).* 2020;12:1779.
 166. Puijk RS, Ruarus AH, Vroomen LGPH, et al. Colorectal liver metastases: surgery versus thermal ablation (COLLISION) - a phase III single-blind prospective randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2018;18:821.
 167. Beumer BR, de Wilde RF, Metselaar HJ, et al. The Treatment Effect of Liver Transplantation versus Liver Resection for HCC: A Review and Future Perspectives. *Cancers (Basel).* 2021 Jul 24;13(15):3730.
 168. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30:871-873.
 169. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-693.

170. Mühlbacher F, Huk IU, Steininger R, et al. Is orthotopic liver transplantation a feasible treatment for secondary cancer of the liver? *Transplant Proc.* 1991;23:1567-8.
171. Moris D, Tsilimigras DI, Chakedis J, et al. Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases: A systematic review. *J Surg Oncol.* 2017;116:288-97.
172. Foss A, Adam R, Dueland S. Liver transplantation for colorectal liver metastases: Revisiting the concept. *Transpl Int.* 2010;23:679-85.
173. Hagness M, Foss A, Line PD, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2013;257:800-6.
174. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1208-15.
175. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1755-62.
176. Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, et al. Survival Following Liver Transplantation for Patients With Nonresectable Liver-only Colorectal Metastases. *Ann Surg.* 2020;271:212-218.
177. Bonney GK, Chew CA, Lodge P, et al. Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:933-946.
178. Königsrainer A, Templin S, Capobianco I, et al. Paradigm Shift in the Management of Irresectable Colorectal Liver Metastases: Living Donor Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation in Combination With Two-stage Hepatectomy (LD-RAPID). *Ann Surg.* 2019;270:327-332.

