

Povezanost lokalizacije transekcijske linije i hipertrofije ostatnog volumena jetre kod udruženog dijeljenja jetre i podvezivanja portalne vene u stupnjevanoj hepatektomiji

Romić, Ivan

Doctoral thesis / Disertacija

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:329202>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-15**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Romić

**Povezanost lokalizacije transeksijske
linije i hipertrofije ostatnog volumena
jetre kod udruženog dijeljenja jetre i
podvezivanja portalne vene u
stupnjevanoj hepatektomiji**

DISERTACIJA



Zagreb, 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivan Romić

**Povezanost lokalizacije transeksijske
linije i hipertrofije ostatnog volumena
jetre kod udruženog dijeljenja jetre i
podvezivanja portalne vene u
stupnjevanoj hepatektomiji**

DISERTACIJA

Zagreb, 2024.

Disertacija je izrađena u Kliničkom bolničkom centru Zagreb – Klinika za kirurgiju.

Voditelj rada: *prim.dr.sc. Goran Augustin, viši znanstveni suradnik*

Zahvala

*Najprije zahvaljujem **prim.dr.sc. Goran Augustinu**, viši znanstveni suradnik, na mentorstvu i znanstvenom vodstvu pri izradi ove disertacije, ali i na svim dosadašnjim zajedničkim znanstveno-istraživačkim uspjesima.*

*Hvala kolegama iz USZ Zurich-Švicarska: **dr. Michael Linecker** i **Prof. Pierre-Alain Clavien**-u na omogućavanju ovog istraživanja te suradnji u ostalim projektima vezanih za postoperativnu regeneraciju jetre.*

*Hvala pročelniku Zavoda za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju organa **prof.dr.sc. Hrvoju Silovskom** te pročelniku Klinike za Kirurgiju **prof.dr.sc. Davoru Mijatoviću** kao i prethodnim pročelnicima, posebice **prof.dr.sc. Mati Škegri**, na kontinuiranom unapređenju hepatobilijarne kirurgije te na potpori u mom znanstvenom i stručnom djelovanju u sklopu KBC-a Zagreb.*

*Hvala i **prof.dr.sc. Anku Antabaku** na suradnji pri prvim znanstvenim koracima.*

*Hvala specijalistici radiologije **dr. sc. Elviri Krešić**, ali i svim kolegama kirurških i ostalih struka te medicinskom osoblju koji sudjeluju u liječenju bolesnika s malignitetima jetre na KBC-u Zagreb.*

Hvala svim članovima komisije na konstruktivnim savjetima i pomoći.

Iskreno hvala roditeljima, te ostaloj užoj obitelji s obje strane za koju ovdje nema dovoljno tinte i prostora da se ispišu.

Najviše hvala mojoj supruzi Renati i kćerima Ivi Katarini, Mariji i Petri na podršci, ohrabrivanju i razumijevanju tijekom izrade ove disertacije.

Sadržaj

1.UVOD I SVRHA RADA.....	1
1.1. Anatomija i fiziologija jetre	1
1.1.1. Hemodinamika jetrenog krvnog protoka	4
1.1.2. Fiziologija regeneracije jetre	5
1.1.3. Volumenske značajke jetre i volumetrija.....	11
1.2. Kirurgija jetre i metode modulacije jetrene hipertrofije.....	18
1.2.1. Povijesni razvoj kirurgije jetre	18
1.2.2. Vrste hepatektomija i kirurška tehnika	21
1.2.3. Postoperativno zatajenje jetre	24
1.2.4. Dosadašnje metode modulacije jetrene hipertrofije	26
1.3. ALPPS	31
1.3.1. Nastanak i razvoj ALPPS-a	31
1.3.2. Indikacije i tehničke karakteristike ALPPS-a	35
1.3.3. Mehanizam i čimbenici hipertrofije jetre kod ALPPS-a	39
1.3.4. Dosadašnji rezultati i usporedba sa srodnim metodama	41
1.3.5. ALPPS registar te budućnost ALPPS-a.....	42
1.4. Kolorektalni karcinom i jetrene presadnice	44
1.4.1. Epidemiologija, patofiziologija i dijagnostika	44
1.4.2. Procjena resektabilnosti i liječenje presadnica kolorektalnog karcinoma	45
2. HIPOTEZA.....	49
3. CILJEVI RADA	50
3.1. Opći cilj	50
3.2. Specifični ciljevi	50
4. MATERIJALI I METODE	51
4.1. Dizajn istraživanja i definicija varijabli	51
4.2. Volumetrijska analiza i statistička obrada podataka	54
5. REZULTATI	56
5.1. Opći podaci o istraživanjima i broj bolesnika prema skupinama	
5.2. Karakteristike bolesnika, jetre i tumora u ALPPS skupinama.....	56
5.2.1. Demografski i antropometrijski podaci bolesnika	56
5.2.2. Kliničke karakteristike bolesnika i podaci o tumoru	58
5.3. Karakteristike volumetrije jetre i operativne karakteristike	61
5.3.1. Karakteristike postupka volumetrije	61
5.3.2. Operativne karakteristike	63

5.4. Rezultati volumetrije jetre	65
5.4.1. Preoperativna volumetrija	65
5.4.2. Kontrolna volumetrija	71
5.4.3. Korelacija preoperativnih volumetrijskih parametara i hipertrofije FLR-a	80
5.4.4. Postoperativni i jednogodišnji ishodi liječenja	82
5.5. Hipertrofija FLR-a i klinički ishodi kod sinkronog ALPPS-a	88
5.6. Usporedba regeneracije jetre između ALPPS-a i standardnih hepatektomija	93
6. RASPRAVA	97
7. ZAKLJUČCI	116
8. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU	118
9. SUMMARY	119
10. LITERATURA	120
11. ŽIVOTOPIS	148

POPIS OZNAKA I KRATICA

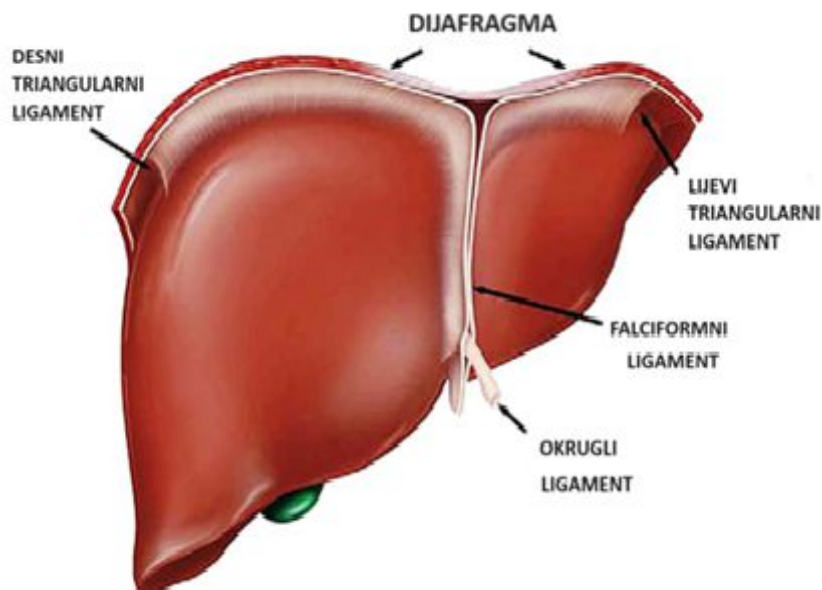
AHC	Atrofijsko-hipertrofijski kompleks (engl. Atrophy-hypertrophy complex)
ALPPS	Hepatektomija u dva stadija s djeljenjm jetre i podvezivanjem portalne vene u stupnjevanoj hepatektomiji (engl. Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy)
ANOVA	Jednosmjerna analiza varijance (engl. Analysis of Variance)
BSA	Površina tijela (engl. Body surface area)
BW	Tjelesna težina (engl. Body weight)
cm	Centimetar
cm³	Kubični centimetar
CRC	Kolorektalni karcinom (engl. colorectal cancer)
CRLM	Jetrene presadnice kolorektalnog karcinoma (engl. Colorectal liver metastases)
CT	Kompjutorizirana tomografija (engl. Computed tomography)
CUSA	engl. Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator
DPH	Desna proširena hepatektomija
DICOM	engl. Digital Imaging and Communications in Medicine
df	Stupanj slobode (engl. Degree of freedom)
DH	Desna hepatektomija
DPL	Deportalizirani dio jetre (engl. Deportalized Liver)
EGF	Epidermalni faktor rasta (engl. Epidermal growth factor)
FLR	Budući ostatni dio jetre (engl. Future liver remnant)
g	Gram
HABR	Jetreni arterijski puferski odgovor (engl. Hepatic arterial buffer response)
HGF	engl. Hepatocyte growth factor
HPB	Hepatobilijarna
ICG	engl. Indocyanine green retention test
IL-6	Interleukin-6

INR	Međunarodni normalizirani omjer (engl. International normalised ratio)
ISI	Međufazni interval (engl. Interstage interval)
IVI	Međuvolumetrijski interval (engl. Inter-volumetric interval)
IQR	Interkvartilni raspon (engl. Interquartile range)
KBC	Klinički Bolnički Centar
KGR	Stopa kinetičkog rasta (engl. Kinetic growth rate)
LDLT	Transplantacija sa živog donora (engl. Living donor liver transplantation)
LH	Lijeva hepatektomija
LPG	Lijeva portalna grana
LVD	Jetrena venska deprivacija (engl. Liver venous deprivation)
MARS	Molekularni Adsorpcijski Recirkulirajući Sustav (engl. Molecular Adsorbent Recirculating System)
MELD	engl. Model For End-Stage Liver Disease
mm	Milimetar
MR	Magnetska rezonanca
NO	Dušikov oksid
PHLF	Posthepatektomijsko zatajenje jetre (engl. Post-hepatectomy liver failure)
PVE	Embolizacija portalne vene (engl. Portal vein embolization)
PVO	Okluzija portalne vene (engl. Portal vein occlusion)
r_s	Pearsonov koeficijent korelacije
SFSS	Sindrom premalenog presatka (engl. Small for size syndrome)
SD	Standardna devijacija
SH	Stupanj hipertrofije
St.sl.	Stupanj slobode
TLV	Totalni volumen jetre (engl. Total liver volume)
TNF- α	engl. Tumor necrosis factor alpha
TSH	Hepatektomija u dva stadija (engl. Two stage hepatectomy)

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Anatomija i fiziologija jetre

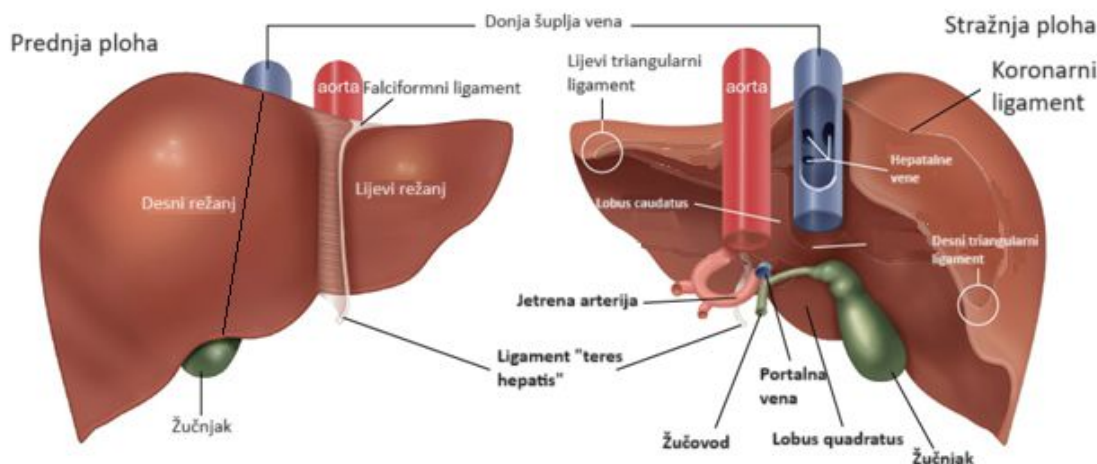
Jetra je najveći unutrašnji organ ljudskog tijela te nakon kože drugi najveći ljudski organ. Prosječne je težine kod odraslog čovjeka 1500 g što čini 2-3% težine tijela (1). Smještena je ispod dijafragme u gornjem desnom dijelu abdominalne šupljine. Zdrava jetra seže od petog međurebrenog prostora do donjeg ruba desnog rebrenog luka. Duljina jetre u srednjoj klavikularnoj liniji iznosi 10-12.5 cm dok je širina jetre u razini gornjeg pola desnog bubrega 20-23 cm (2). Jetra je prekrivena visceralnim peritoneumom, osim u dijelu gornje i stražnje plohe koji se na latinskom naziva "area nuda" (gola ploha), a to je mjesto gdje donja šuplja vena prolazi ispod dijafragme. Peritonealni nabori oko gole plohe tvore koronarni ligament koji se širi prema stranama gdje čine lijevi i desni triangularni ligament (3). Falciformni ligament nalazi se na prednjoj plohi jetre te spaja jetru i prednji trbušni zid, a izvan jetre prema pupku nastavlja se kao ligament "okrugli ligament" (lat. *teres hepatis*) što predstavlja ostatak embrionalne pupčane vene (4) (**Slika 1**).



Slika 1. Prikaz jetrenih ligamenata (preuzeto i modificirano prema <https://quizlet.com/288292924/hepatic-anatomy>)

Vanjska obilježja jetre su kroz povijest definirala i anatomiju, pa se jetra dijelila prvo u dva, a kasnije i u četiri režnja (5). Antički anatomi jetru su dijelili u dva režnja na temelju najvidljivije vanjske značajke - falciformnog ligamenta, koji je odvajao manji lijevi i veći desni režanj (6, 7). Kasnije se uvode i dodatna dva režnja u anatomske terminologiju: repati režanj (lat. *lobus*

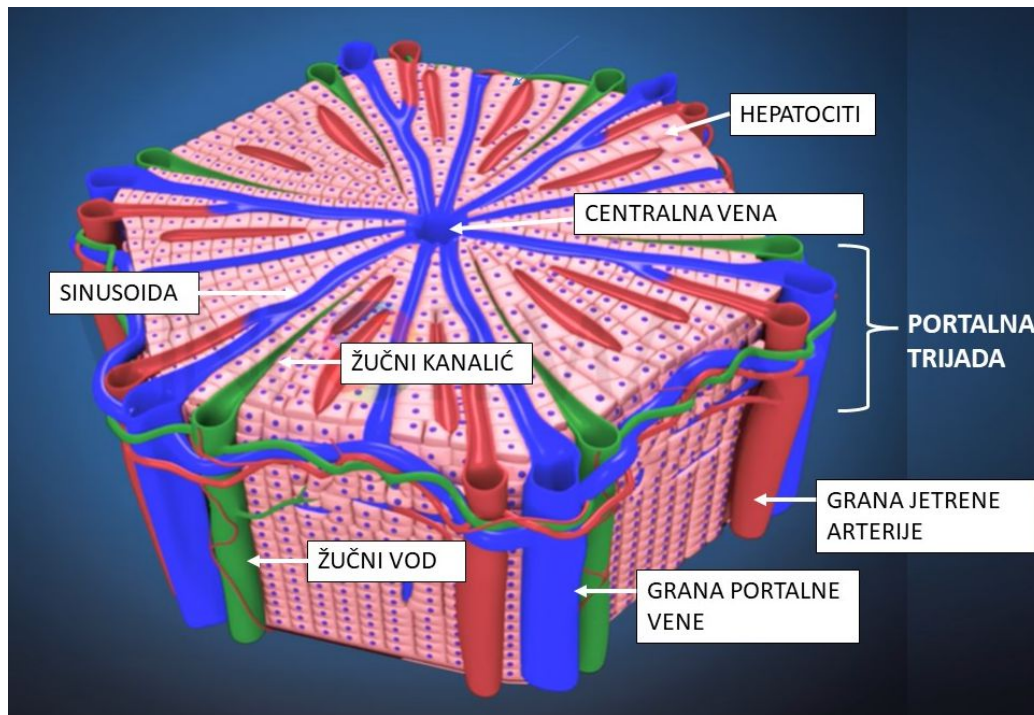
caudatus) i četvrtasti režanj (lat. lobus quadratus) koji se nalaze na donjoj plohi jetre (**Slika 2**).



Slika 2. Prikaz anatomije jetre s prednje i stražnje strane (preuzeto i modificirano prema <https://www.britannica.com/science/liver>)

Međutim, te anatomske definicije nisu bile utemeljene na funkcionalnim značajkama jetre. Daljnjim proučavanjem anatomije i razvojem kirurgije jetre, redefinirala se i anatomska klasifikacija uzimajući u obzir raspored vaskularnih i bilijarnih struktura kao temelja funkcionalnih jetrenih jedinica (vidi poglavlje 1.2. Kirurgija jetre). Može se reći da jetra zapravo i nema pouzdanu vanjsku značajku koja je odraz moderne funkcionalno-anatomske definicije.

Funkcionalna jedinica jetre naziva se reznjić (lobul) kojeg čine heksaedrično formirane skupine hepatocita u čijem je centru centralna vena (**Slika 3**) (8,9). Unutar reznjića, hepatociti su formirani u gredice između kojih se nalazi vaskularni prostor s tankim fenestriranim endotelom koji se naziva sinusoida. Sinusoida sadrže Kupfferove stanice koje predstavljaju makrofage i imaju imunološku ulogu. Između jetrenih reznjića nalazi se vezivo koje sadrži venule i arteriole. One su krajnji ogranci portalne vene odnosno jetrene arterije te se ulijevaju u jetrene sinusoida gdje se odvija izmjena nutrijenata i molekula između krvi i hepatocita. Vezivne pregrade sadrže i limfne žile te žučne kanale. Krv iz sinusoida teče prema središtu jetrenog reznjića u centralne vene koje se ulijevaju u veće sabirne vene sve do jetrenih vena koje se potom ulijevaju u donju šuplju venu (10).



Slika 3. Histološka struktura osnovne funkcionalne jetrene jedinice (preuzeto i modificirano prema https://www.gastroepato.it/en_lobulo_epatico.htm)

Hepatociti stvaraju žuč koja se žučnim kapilarama smještenima između dvostrukih redova hepatocita prenosi u veće interlobularne kanaliće te potom u sve veće vodove koji formiraju lijevi i desni jetreni vod, a oni spajanjem daju zajednički jetreni vod (lat. ductus hepaticus) koji se potom nastavlja u žučovod (lat. ductus choledochus).

Jetra je najveća žlijezda u tijelu, a obavlja i endokrinu i egzokrinu funkciju te ima i važnu ulogu u metabolizmu ugljikohidrata, proteina, aminokiselina i lipida. Smatra se da jetra obavlja više od 500 fizioloških funkcija (11). Egzokrinu ulogu predstavlja konjugacija bilirubina te sinteza i ekskrecija žuči kroz žučovod u dvanaesnik. Najvažnija endokrina funkcija je kontrola glikemije procesima glukoneogeneze i metabolizmom ugljikohidrata. Jedna od najvažnijih uloga u kontroli glikemije je pohrana i razgradnja glikogena pod regulacijom inzulina i glukagona. Osim toga, endokrina funkcija jetre uključuje i lučenje hormona angiotenzinogena, inzulinu sličnog faktora rasta, kalcidiola, trombopoetina, hepcidina i betatropina, a ima ulogu i u metabolizmu brojnih drugih, posebice steroidnih hormona (12, 13).

Jetra sintetizira i važne proteine poput fibrinogena, protrombina i albumina te sudjeluje u procesima koji pretvaraju proteine u enzime ili prekursore vitamina u vitamine. Služi i kao mjesto pohrane vitamina i minerala poput željeza te ima ulogu u metabolizmu mliječne kiseline i konverziji amonijaka u ureu. Na kraju, jetra je najvažniji detoksikacijski organ kroz koji

prolazi sva krv iz splanhičkog sustava, primajući apsorbirane nutrijente, ali i toksine te lijekove koji su potom izloženi jetrenim enzimatskim sustavima (14).

1.1.1 Hemodinamika jetrenog krvotoka

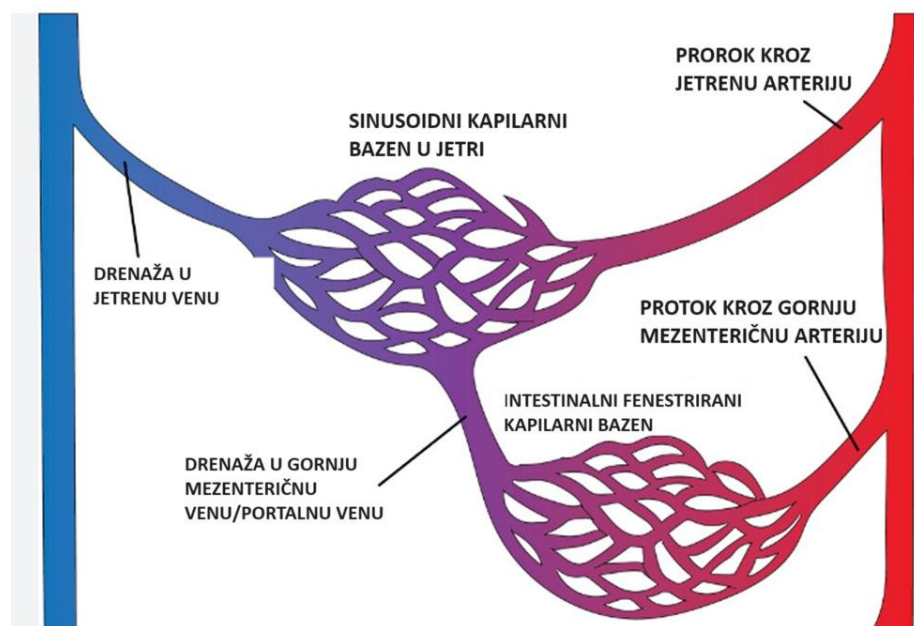
Jetra ima složenu cirkulaciju (mikroskopska razina ranije opisana). Dotok krvi omogućuju portalna vena i jetrena arterija. Dok jetrena arterija dovodi oksigeniranu krv iz celijačnog trunkusa odnosno trbušne aorte, portalna vena dovodi deoksigeniranu (ali nutrijentima bogatu) krv iz trbušnih organa (tanko i debelo crijevo, želudac, slezena te gušterača). Ukupni protok kroz jetru iznosi 800-1200 ml/min što čini oko 25% minutnog srčanog volumena, a to odgovara minutnom protoku od 100 ml na 100 g jetrene mase (15, 16). Kroz portalnu venu prolazi 75-80%, a kroz jetrenu arteriju 20-25% ukupnog protoka. Normalan promjer portalne vene iznosi 7-15 mm dok je promjer jetrene arterije gotovo upola manji. Portalna i arterijska vaskularizacija razlikuje se i u visini tlaka što također utječe na protok. Normalni tlak u portalnoj veni je nizak, 5-10 mmHg. Glavni razlog niskog tlaka je odsustvo zalistaka u portalnom sustavu što smanjuje vaskularnu rezistenciju. S druge strane, srednji tlak u zajedničkoj jetrenoj arteriji sličan je onome u trbušnoj aorti, odnosno oko 90 mmHg (17-19).

Saturacija portalne krvi kisikom iznosi 85% što je više u odnosu na ostale venske sustave (saturacija 75%), pa 50% potrebe za kisikom jetra dobiva iz portalne vene, a drugu polovicu iz jetrene arterije. Pokazalo se da pojačana metabolička aktivnost jetre i posljedična povećana potražnja za kisikom uzrokuje da jetra poveća ekstrakciju kisika iz krvi, ali da nema direktnog utjecaja na protoke krvi u portalnoj veni i jetrenima arterijama (20).

Kontrola krvnog protoka kroz jetru složena je i još nedovoljno istražena, ali protok je kontroliran mehanizmima neovisnima o vanjskoj inervaciji i vazoaktivnim medijatorima (21). Tako je kod jetrene arterije prisutna autoregulacija protoka koji se nastoji održati konstantnim bez obzira na promjene arterijskog tlaka. Ova autoregulacija bazirana je na uobičajenoj promjeni rezistencije uslijed miogene konstrikcije arterije, ali je i posljedica tzv. jetrenog arterijskog puferskog odgovora (engl. hepatic arterial buffer response - HABR) što predstavlja intrinzičnu regulaciju protoka na način da se mijenja protok kroz jetrene arteriju kao kompenzatorni odgovor na promjene portalnog protoka, a glavnu ulogu medijatora u ovom procesu ima adenozin (20, 22). S druge strane, protok i tlak u portalnom sustavu jednostavniji su i ovise primarno o stupnju konstrikcije mezenterijalnih/splanhičnih arteriola i o intrahepatnom otporu. To znači da portalna vena ne može sama kontrolirati protok, ali isto tako portalna cirkulacija ne ovisi o parametrima rada srca s obzirom da se radi o cirkulacijskom

sustavu koji spaja dva kapilarna sustava (**Slika 4**) (23). Tako je portalni protok koji ulazi u jetru zbroj volumena krvi koji dolazi iz splanhičkog bazena. Nadalje, s obzirom da ne postoji pufer za portalni sustav sličan onome u HBR-u, promjene protoka u zajedničkoj jetrenoj arteriji ne uzrokuju kompenzatorne promijene protoka u portalnoj veni (24).

Ono što može uzrokovati promjene portalnog tlaka i protoka jesu patološka stanja koja dovode do razvoja portalne hipertenzije ili pak kirurški/radiološki postupci. Detalji o patogenezi portalne hipertenzije u sklopu ciroze nisu relevantni za ovo istraživanje pa se neće detaljnije objašnjavati, dok su mehanizmi kirurško-radioloških postupaka kojima se manipulira portalni protok objašnjeni u odgovarajućim poglavljima.



Slika 4. Prikaz dva kapilarna sustava između jetre i probavnih organa (preuzeto i modificirano prema <https://www.flickr.com/photos/187096960@N06/51173396368>)

1.1.2. Fiziologija regeneracije jetre

Jetra posjeduje jedinstveno svojstvo regeneracije kao odgovor na akutno/kronično oštećenje ili parcijalni gubitak parenhima te je jedini organ u kojem regenerativni mehanizmi nastoje povratiti potpunu funkcionalnost organa nakon oštećenja. Sposobnost regeneracije jetre poznata je od antičke dobi i priče o Prometeju koji je po kazni bio zarobljen i vezan dok mu je orao svakoga dana ključao jetru koja mu se potom preko noći obnavljala. Grčki naziv za jetru, “hèpar”, u prijevodu znači „zadovoljstvo“ jer se u antičko doba na jetru gledalo kao na središte

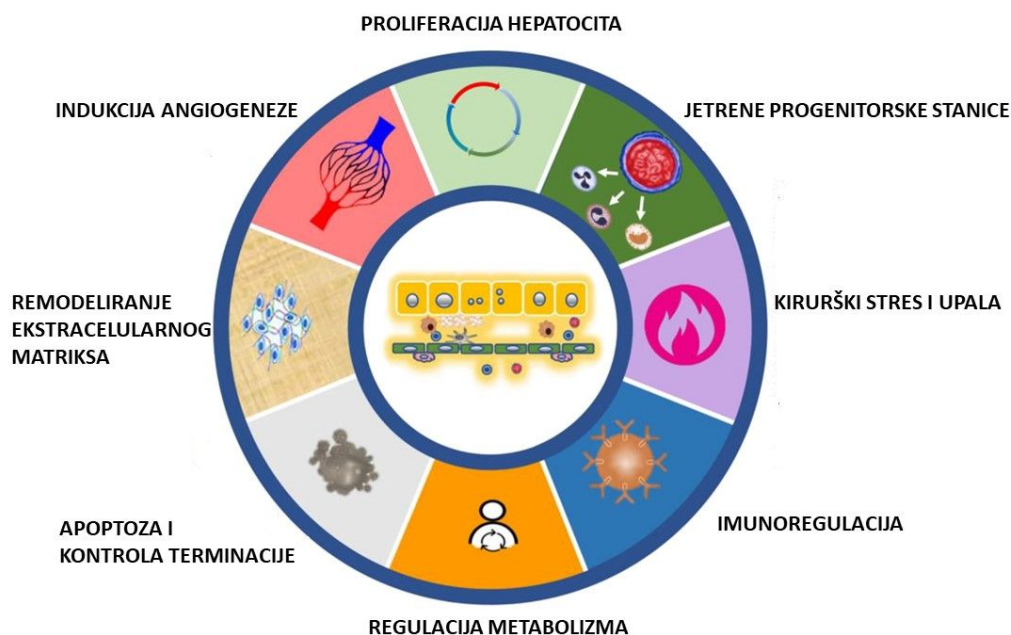
duše i osjećaja. U kulturi Berbera (sjevernog afričkog plemena), jetra čak zamjenjuje i srce, pa se ovdje kao izraz ljubavi prema ženama koristi izraz: „Ti si moja jetra“ ili „Osvojila si moju jetru“ (25). Smatra se da je regenerativna sposobnost jetre posljedica evolucijske adaptacije sisavaca jer jetra je organ koji ima bitnu detoksikacijsku ulogu u tijelu, pa je time podložna djelovanju unesenih toksina (26). Novija istraživanja su pokazala da se kod miševa jetra može regenerirati gotovo do normalne veličine i nakon resekcije 90% parenhima (27, 28).

Precizniji molekularni i stanični mehanizmi regeneracije počinju se ispitivati tek razvojem modernijih istraživačkih metoda, uglavnom na životinjskim modelima (29, 30). Tako su prva značajnija istraživanja započela nakon što su Higgins i Anderson opisali praćenje regeneracije jetre kod štakora poslije odstranjivanja dvije trećine jetre (31). Ova dvotrećinska resekcija jetre kod miševa i štakora je do danas ostala standardni model za proučavanje regeneracije jetre. Prvi puta regeneraciju ljudske jetre praćenu „*in vivo*“ opisuje 1962. godine Pack i sur. gdje se ultrazvukom nakon resekcije mjerila širina i dužina ostatne jetre (32). Regeneraciju jetre nakon resekcija moglo bi se točnije definirati pojmom kompenzatorne hiperplazije kojom ostatni dio jetre (engl. future liver remnant - FLR) volumno i funkcionalno raste nastojeći pratiti metaboličke potrebe organizma (33). Premda postoji i hipertrofija hepatocita tijekom tog procesa, ona je tranzitorna i većinom se kod ljudi događa tijekom prva 24 sata nakon resekcije, te u daljnjem procesu u daleko manjem udjelu pridonosi funkciji “nove” jetre u odnosu na hiperplaziju, odnosno proliferaciju hepatocita. Ipak, tip regeneracije ovisi i o opsežnosti hepatektomija pa je genetskim analizama utvrđeno da se kod 30%-tne hepatektomije kod miševa regeneracija temelji većinom na hipertrofiji posebice u prvim danima nakon resekcije dok kod primjerice 70%-tne hepatektomije proliferacija hepatocita čini osnovu regeneracije već od prvog postoperativnog dana (34).

Želimo li biti precizniji, i u skladu s biološkim definicijama regeneracije, kod resekcije jetre ne možemo govoriti o pravoj regeneraciji jer organ nikada ne postiže prvotni oblik. Volumen se nadoknađuje postojećim hepatocitima, a ne aktivacijom progenitorskih stanica što je glavna odlika prave regeneracije. Međutim, u znanstvenoj i stručnoj zajednici uvriježeno je koristiti termine poput regeneracije i hipertrofije. Hipertrofija se kao termin posebice koristi kod zahvata kojima se modulira, odnosno inducira porast volumena željenog dijela jetre jer se u tom smislu hipertrofija odnosi na porast volumena određenog dijela jetre, a ne pojedine stanice. Stoga se i u ovoj disertaciji koriste oba navedena termina.

Regeneracija je izrazito složen i orkestriran proces koji započinje odmah nakon jetrene resekcije i u koji su uključeni brojni molekularni signalni putevi. Regeneracija se može podijeliti u tri stadija: stadij inicijacije, proliferacije i terminacije, a to su visoko usklađeni

molekularni i stanični procesi koji nastoje povratiti originalnu masu, strukturu i funkciju jetre (35). U regeneraciji sudjeluju većim dijelom (60-70%) parenhimske stanice (hepatociti), međutim dio novonastalog jetrenog parenhima čine i neparenhimske stanice, od kojih najveći udio imaju endotelne stanice sinusoida, Kupfferove stanice te kolangiociti (36, 37). Proliferacija navedenih stanica je samo jedan dio regeneracijskog procesa jer za stvaranje novog funkcionalnog jetrenog parenhima, istovremeno se događaju i procesi angiogeneze, remodeliranja ekstrastaničnog matriksa te imunosa regulacija (Slika 5) (38, 39).



Slika 5. Osnovni procesi regeneracije jetre (preuzeto i modificirano prema <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.14944>)

S obzirom da nam je u ovom istraživanju interes razumijevanje regeneracije jetre kod specifičnog kirurškog postupka naziva „Hepatektomija u dva stadija s razdvajanjem jetre i udruženim podvezivanjem portalne vene“ (engl. Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy – ALPPS), nećemo iznositi detaljan osvrt na nekirurška oštećenja jetre poput toksičnih, alkoholnih ili virusnih oštećenja. I dok postoje mnogi zajednički mehanizmi pokretanja i podržavanja jetrene regeneracije kod svih vrsta oštećenja, kod resekcija je specifično da postoji nagli gubitak jetrenog parenhima te nagla promjena hemodinamskih uvjeta unutar jetre, ishemija/hipoksija jetrenog tkiva te aktivacija hemostatske kaskade.

Sam proces regeneracije nije podjednak u svim vremenskim fazama (40). Najizraženija regeneracija nakon velikih resekcija događa se u prvih 5 dana, a potom slijedi nešto manje izražena regeneracija u sljedećih tjedan dana kada je stopa regeneracije oko 11-23 cm³/dan. Tako u prvom tjednu ostatni parenhim postigne povećanje volumena od 20% (41). Potom se regeneracija blago usporava pa do petog tjedna to povećanje volumena iznosi 30% nakon čega slijedi značajno sporija i dugotrajnija regeneracija koja rezultira povratkom volumena na oko 75% nakon 3-5 mjeseci kada dolazi i do potpune normalizacije vrijednosti jetrenih enzima. Minimalna aktivnost regeneracije vidi se i sljedećih 6-12 mjeseci, ali krajnji volumen jetre ipak nikada ne doseže u potpunosti inicijalni volumen (42).

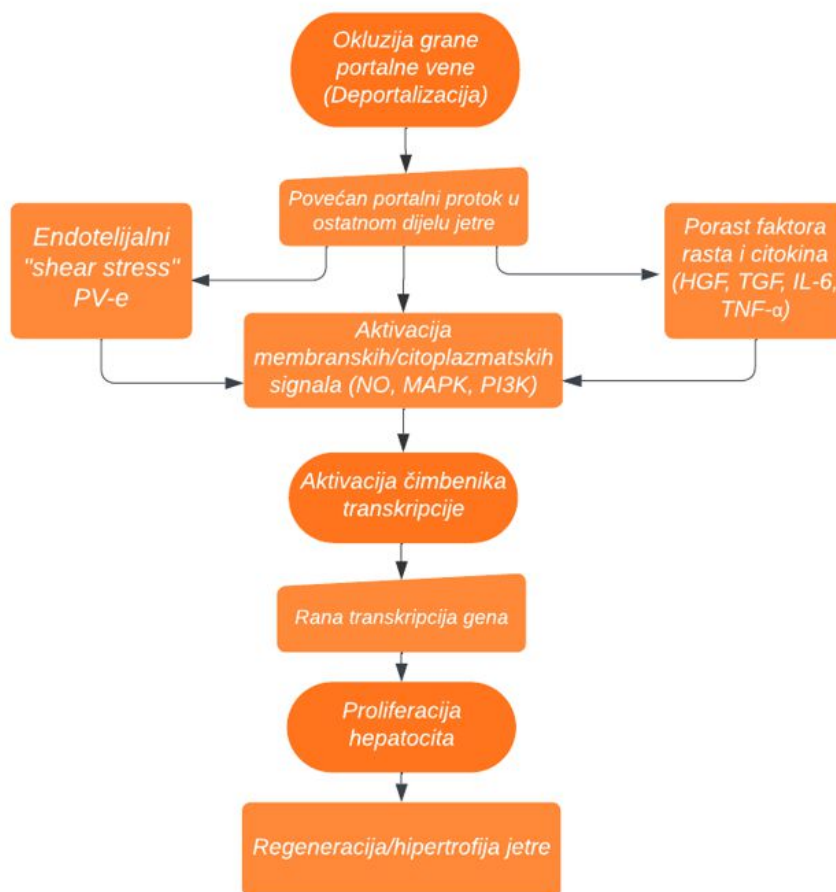
S kliničkog aspekta najbitnija je intenzivna regeneracija tijekom prva dva tjedna koja omogućuje adekvatnu funkciju jetre za vrijeme ranog postoperativnog perioda što kirurzima omogućuje provođenje velikih jetrenih resekcija, posebice hepatektomija i proširenih hepatektomija. Dinamika regeneracije varira ovisno opsežnosti resekcije, pa je u slučaju ekstenzivnije resekcije regeneracija brža (43). Isto tako, zdrava jetra se regenerira gotovo dvostruko brže od jetre s difuznim poremećajima (ciroza, steatoza i fibroza) gdje kod potonjih brzina regeneracije doseže plato tek nakon 3-5 mjeseci (44). Poznato je i da se u slučaju komplikacija (septičkih ili hemodinamskih), postoperativna regeneracija usporava i to na način da je usporenje funkcionalne regeneracije izraženije u odnosu na volumnu (45, 46). Na kraju, regeneracija ovisi i o intraoperativnim karakteristikama (npr. gubitak i transfuzija krvi, dužina Pringle-ovog manevra) te o imunološkom i metaboličkom statusu i dobi bolesnika (40,46,47).

Kod ljudi, 60%-tna resekcija jetre rezultira udvostručenjem portalnog protoka i naglim povećanjem portalnog tlaka u ostatnom dijelu jetre što je rezultat jednakog volumena krvi koja dolazi iz splanhičkog bazena u volumenski manji dio jetre (47). Ovo povećanje protoka po jedinici mase jetre uzrokuje tzv. posmično naprezanje (engl. shear stress) vaskularnog endotela i posljedično povećanje koncentracije dušikovog oksida (NO) i drugih hepatotropnih čimbenika (HGF, IL-6 i TNF- α) što se smatra osnovnim pokretačem (inicijatorom) regeneracije (48). Međutim ovo neizbježno dovodi i do sindroma premalenog presatka (engl. „small-for-size“ syndrome - SFSS) koji predstavlja skup znakova i simptoma koji nastaju kada nedovoljna masa funkcionalnog jetrenog parenhima ne može zadovoljiti metaboličke potrebe organizma. SFSS se najčešće vidi kod primatelja jetre sa živog donora osobito onih koji primaju samo 2. i 3. segment. Kod manjih parcijalnih resekcija (30-60% jetrenog parenhima) SFSS je najčešće minoran i nema kliničkih posljedica (47-49). Kod primjerice 75%-tne resekcije, SFSS postaje mnogo izraženiji i dužeg trajanja pa su posljedično stopa komplikacija i smrtnost veći u odnosu na manje resekcije (49). Gong i sur. su analizirali čimbenike postoperativne regeneracije nakon

hepatektomija pa su ustanovili jasnu povezanost između volumena FLR-a i intenziteta regeneracije (manji volumen se brže regenerira). Također, nakon lijeve hepatektomije postoji izraženija regeneracija u odnosu na desnu hepatektomiju, a ciroza smanjuje regenerativni potencijal za oba tipa hepatektomija (50, 51).

Zanimljivi su i rezultati transplantacije jetre sa živog donora. Primjerice, lijevi se režanj (nakon doniranja desnog režnja), regenerira brže u donosu na desni režanj (nakon doniranja lijevog režnja) (52). Slično je i kod primatelja jetre; brža je regeneracija kod primljenog lijevog režnja (presatka) u odnosu na desni. Zanimljivo, regeneracija lijevog režnja brža je kod primatelja nego kod donora. Brža regeneracija kod primatelja objašnjava se prisustvom hiperdinamskog stanja, humoralnim čimbenicima i imunosupresivnom terapijom koja promovira regeneraciju (53, 54). Ipak, ovi se rezultati ne mogu preslikati i na ALPPS gdje imunosupresija najčešće ne postoji i hemodinamske okolnosti su drugačije u odnosu na primatelja jetre. Zato su i potrebna daljnja istraživanja regeneracije jetre kod ALPPS-a kako bi se otkrile razlike i sličnosti u mehanizmima regeneracije/hipertrofije FLR-a u odnosu na standardnu resekciju i transplantaciju.

Kada tijekom oštećenja ili gubitka dijela jetrenog parenhima postoji i zastoj drenaže žuči (kolestaza), zastoj u portalnom dotoku ili drenaži krvi putem jetrenih vena, regeneracijski proces jetre dijelom se razlikuje od opisanih mehanizama jer se u jetri odvijaju istovremeno procesi atrofije i hipertrofije. Ovaj fenomen, nazvan atrofijsko-hipertrofijski kompleks (engl. atrophy-hypertrophy complex - AHC) objašnjava atrofiju dijela jetre kod kojeg postoji poremećaj krvnog protoka ili protoka žuči, uz istovremenu kompenzatornu hipertrofiju zdravog dijela jetre (55, 56). I ovdje se navode dva mehanizma u podlozi ovog fenomena: humoralni i hemodinamski. Poznato je da je i hiperplazija hepatocita uvjetovana hemodinamskim promjenama (*vidi poglavlje 1.1.1. Hemodinamika jetrenog krvotoka*). Također, postoji i humoralni odgovor na nagle promjene portalnog i bilijarnog protoka (56). Premda i opstrukcija otjecanja žuči i prekid arterijske opskrbe jetre djeluju kao inicijatori AHC kompleksa, promjene protoka u portalnom sustavu uzrokuju daleko veći regeneracijski odgovor (56-58).



Slika 6. Shematski prikaz atrofijsko-hipertrofijskog kompleksa

NO – Dušikov oksid; PV – Portalna vena; HGF – engl. Hepatocyte growth factor; TGF – engl. Tumour growth factor; IL-6 – Interleukin 6; TNF - Tumour necrosis factor; MAPK – engl. Mitogen-activated protein kinases

Dok su bazična istraživanja objašnjavala regeneraciju jetrenog parenhima nakon parcijalnih resekcija, razumijevanje AHC-a bilo je neophodno za razvoj metoda modulacije jetrene hipertrofije. Ovdje, za razliku od parcijalnih hepatektomija, postoji element deportaliziranog dijela jetre. Prema kaskadi „ishemija-hipoksija-nekroza-fibroza“, u deportaliziranom dijelu jetre, histološki, dolazi do smanjenja udjela hepatocita i povećanja bilijarnih komponenata te proupalnih Kupfferovih i stelatnih stanica. Ove promjene čine dio staničnog odgovora AHC-a, a upala i ishemija u ovom dijelu jetre dalje rezultira humoralnim odgovorom stanica koje su „pogođene“ ovom promjenom jetrenog krvotoka (56, 59, 60). Sažeto, postoje tri signala koji uzrokuju kontralateralnu hipertrofiju nakon okluzije grane portalne vene: edem jetrenog parenhima (hepatocita), sistemska cirkulacija faktora rasta i povećan tlak u intrahepatalnom portalnom opskrbnom području. Detalji o mehanizmima

djelovanja metoda modulacije jetrene hipertrofije prikazani su u odgovarajućim poglavljima, a ovdje se prikazuje shematski kaskada procesa pri okluziji grane portalne vene (**Slika 6**).

1.1.3 Volumenske značajke jetre i volumetrija

Prosječni volumen jetre odrasle populacije bijele rase iznosi 1500 ml (61). Volumen ovisi o rasi, dobi i spolu, visini i težini. Tako je u muškaraca volumen za 15% veći nego u žena. Osim toga, parenhimske bolesti jetre poput ciroze i fibroze, uzrokuju povećanje jetrenog volumena na prosječnu vrijednost od 1624 ± 420 ml dok neke infektivne i hematološke bolesti uzrokuju hepatomegaliju i posljedično povećanje volumena jetre (61, 62). Volumen pojedinih segmenata jetre pokazuje još izraženiju varijabilnost jer su vaskularne varijacije portalne vene, ali i jetrene arterije povezane s različitim volumenom segmenata. Osim toga, fokalne lezije jetre ili okluzivni vaskularni ili bilijarni procesi, mogu uzrokovati promjene volumena pojedinih segmenata ili reznjeva, kao npr. kod ciroze gdje dolazi do smanjenja volumena segmenata 4-8 i kompenzatornog povećanja segmenata 2 i 3 (63).

Tablica 1 pokazuje srednje vrijednosti i varijabilnost volumena pojedinih segmenata odnosno reznjeva jetre (64). To naglašava važnost preoperativne volumetrije radi objektivizacije volumenskih značajki jetre jer se procjena operabilnosti vršila na temelju intraoperativne procijene veličine jetre ili pretpostavki o ostatnom jetrenom volumenu. Smatrano je dugo da proširena desna hepatektomija nije spojiva sa životom, a da desna hepatektomija rezultira urednom postoperativnom funkcijom jetre. Ipak, činjenica da npr. desni režanj varira od 50-75% ukupnog volumena, čini jetrenu kirurgiju mnogo složenijom što zahtijeva preciznije preoperativno planiranje uključujući i volumetriju.

Tablica 1. Udio pojedinih reznjeva i segmenata u ukupnom volumenu jetre prema Mise i sur. (64)

	Volumen, ml, medijan (raspon)	% od ukupnog volumena jetre, medijan (raspon)
Lijevi režanj	354 (154–628)	31.2% (15.3–45.3%)
Desni režanj	701 (493–1324)	65.1% (50.3–75.5%)
Paramedijalni sektor	415 (142–835)	38.5% (15.6–51.1%)

	Volumen, ml, medijan (raspon)	% od ukupnog volumena jetre, medijan (raspon)
Lateralni sektor	290 (135–571)	26.3% (15.5–47.1%)
Segment 1	45 (13–122)	4.0% (1.3–10.1%)
Segment 2	90 (25–187)	7.9% (2.9–16.1%)
Segment 3	106 (46–232)	9.5% (4.1–19.8%)
Segment 4	151 (51–262)	13.6% (5.1–20.9%)
Segment 5	136 (41–249)	12.6% (4.4–20.0%)
Segment 6	87 (11–272)	7.9% (1.2–20.0%)
Segment 7	197 (69–501)	16.8% (6.0–35.8%)
Segment 8	275 (101–586)	26.1% (11.1–38.0%)

Prva „in vivo“ mjerenja jetrenog volumena započeta su 1970-ih upotrebom ultrazvuka koji je imao sve važniju ulogu u dijagnostici jetrenih bolesti (65). Desetak godina kasnije kompjutorizirana tomografija (CT) pokazuje se preciznijom metodom mjerenja veličine pojedinih abdominalnih organa. Kod jetre se uglavnom koristio za mjerenje veličine tumora radi analize odgovora na kemoterapiju (66). Tada je postojao znanstveni interes da se definiraju prosječni volumen zdrave jetre ili promjena volumena kod ciroze, međutim nije bilo interesa za mjerenjem pojedinih režnjeva ili sektora s obzirom da tada metode modulacije hipertrofije jetrenog parenhima nisu bile razvijene u kliničkoj praksi. Tek krajem 1990-tih volumetrija jetre radi šire upotrebe metoda modulacije jetrenog parenhima postaje dio standardne dijagnostičke obrade prije i nakon ovakvih postupaka (67).

Vauthey i sur. 2002. godine (67) razvijaju formulu koja relativno precizno izračunava volumen jetre i naziva se standardizirani ukupni volumen jetre (engl. standardized total liver volume - sTLV). U formuli koristi površinu tijela (engl. body surface area - BSA), a rezultate validira pomoću CT volumetrije. **Vauthey-eva formula** za izračun *sTLV-a* glasi:

$$sTLV = -794.41 + 1267.28 \times BSA (m^2)$$

Za izračun BSA koristi se **Mosteller-ova formula** (69) :

$$BSA = 0.016667 \times masa^{0.5} \times visina^{0.5}$$

Vauthey-eva formula primarno se koristila za procjenu veličine jetre kod transplantacija, a rjeđe kod velikih resekcija, jer se tom metodom nije moglo precizno mjeriti FLR za razliku od TLV-a. S obzirom da je FLR jedan je od glavnih čimbenika koji utječu na postoperativnu smrtnost, bitno ga je precizno izmjeriti u svrhu predviđanja ostatnog volumena odnosno funkcije ostatnog dijela jetre (70). Tako su se uvođenjem preciznijih radioloških metoda, CT-a i magnetske rezonance (MR), te potom i razvojem 3D modeliranja unutrašnjih organa i programskih alata za analizu i volumetriju, TLV kao i volumeni pojedinih segmenata, umjesto formulama, mogli objektivnije mjeriti, volumetrijom (71).

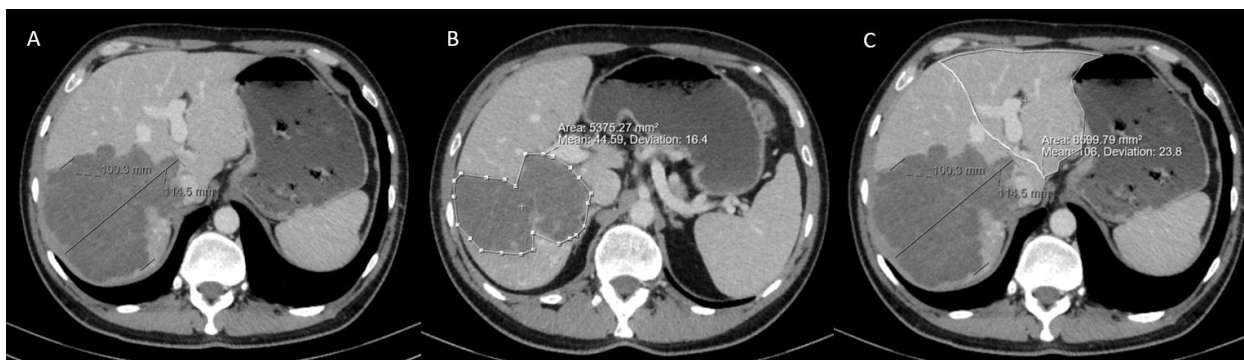
Volumetrija temeljena na slikovnim radiološkim metodama (engl. imaging-based volumetry) predstavlja mjerenje volumena željenog dijela tijela koristeći radiološke snimke. Iako se volumetrija može temeljiti na ultrazvuku ili MR-u, najčešće se provodi na CT snimkama i naziva se **CT-volumetrija** (CTV). Svaki organ moguće je analizirati CT volumetrijom, a u kliničkoj praksi, CTV se najčešće koristi u praćenju veličine tumora raznih sijela nakon onkološke terapije. Unutar tog područja najznačajnija primjena volumetrije vezana je za analizu jetre jer je ona parenhimski organ, dobro ograničen te je najčešće sijelo mnogih tumorskih presadnica (70, 71).

Volumetrijom se analiziraju promjene jetre kao uslijed bolesti, volumeni u preoperativnoj i postoperativnoj fazi, tumori jetre, veličina i adekvatnost donorske jetre te odgovor na kiruršku ili onkološku terapiju (73). Stoga je CTV postala neizostavni dio u planiranju hepatobilijarnih kirurških zahvata. Glavna svrha volumetrije je precizno određivanje ostatnog volumena jetre radi sprječavanja jedne od najtežih komplikacija jetrenih resekcija - postoperativnog zatajenja. CTV je iznimno bitna i pri evaluaciji regionalnih jetrenih volumena u kroničnim bolestima jetre i cirozi ili nakon kemoterapije jer su funkcionalni kapacitet jetre, ali regenerativni potencijal smanjeni pa je rizik od PHLF-a zbog preekstenzivne resekcije veći u odnosu na zdravu jetru (74-76).

U ranoj fazi razvoja CT dijagnostike i analize snimaka, provodila se **manualna volumetrija** - ručno su se označavale konture jetre ili tumora na svakoj pojedinoj plohi (engl. slice) na aksijalnim presjecima (77). Potom se volumen dobivao zbrajanjem svih pojedinih

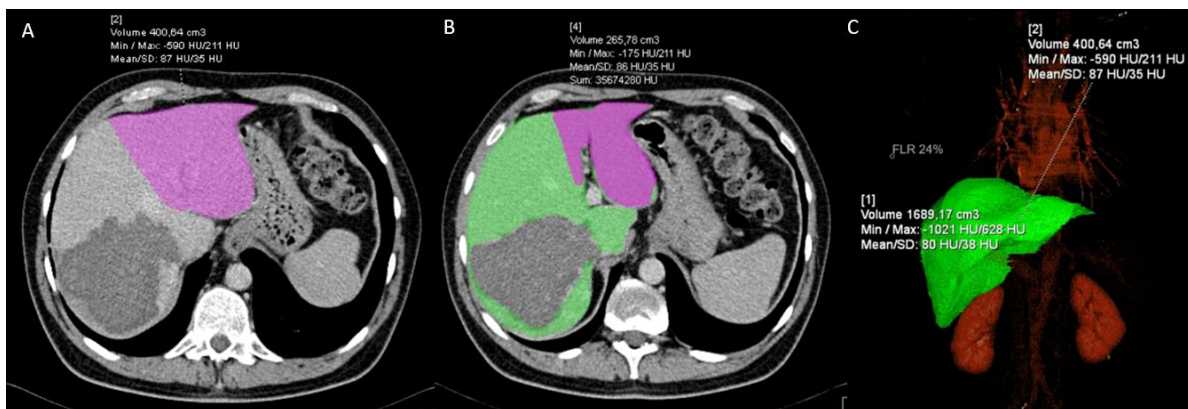
izmjerenih površina. Razvojem digitalnih alata i unaprjeđenjem radioloških platformi, volumetrija postaje automatizirana odnosno polu-automatizirana. Kod **automatizirane volumetrije**, složeniji digitalni alati, u novije vrijeme bazirani na umjetnoj inteligenciji, koriste se za izračunavanje željenih volumena (78, 79). Glavna prednost ove metode je brzina, jer je za poluautomatiziranu volumetriju potrebno 30 minuta za analizu jedne jetre dok za automatiziranu iznosi do jedne minute. Nedostaci ove metode su visoka cijena programskih alata te često otežano prepoznavanje kontura jetre kad su uz jetru organ, tumor ili tkiva sličnih CT karakteristika (78, 80).

Stoga se u kliničkoj praksi najčešće koristi **poluautomatizirana volumetrija** koja je po preciznosti jednaka ili čak superiorna u odnosu na ostala dva tipa volumetrije (80, 81). Poluautomatizirana CT volumetrija provodi se uz pomoć digitalnih alata, ali osnovne faze mjerenja su pod ljudskom kontrolom. Prvi korak je ručna delineacija na 2D multiplanarnim rekonstrukcijama, a potom slijedi izrada digitalno potpomognutih 3D rekonstrukcija na temelju prethodne manualne delineacije (**Slike 7 i 8**).



Slika 7. A- Preoperativna CT volumetrija: **A)** Prikaz tumora u desnom režnju jetre s izmjerenim najvećim promjerom; **B)** Prikaz manualne delineacije na aksijalnom presjeku (bijela točkasta crta); **C)** Prikaz planirane transeksijske linije kroz jetru (bijela crta)

Različiti dijelovi jetre mogu se osjenčati različitim bojama za razlikovanje analiziranih volumena (**Slika 8**) što je posebno korisno kod praćenja volumena FLR-a.

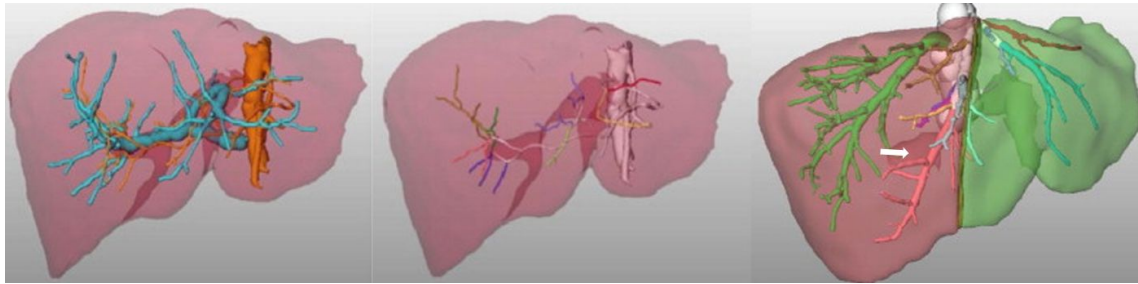


Slika 8. Preoperativna CT volumetrija: **A)** Prikaz FLR-a osjenčanog ružičastom bojom; **B)** Prikaz FLR-a (roza boja) i deportaliziranog dijela jetre (zelena boja) i tumora (neobojeni dio); **C)** 3D prikaz FLR-a i deportaliziranog dijela jetre

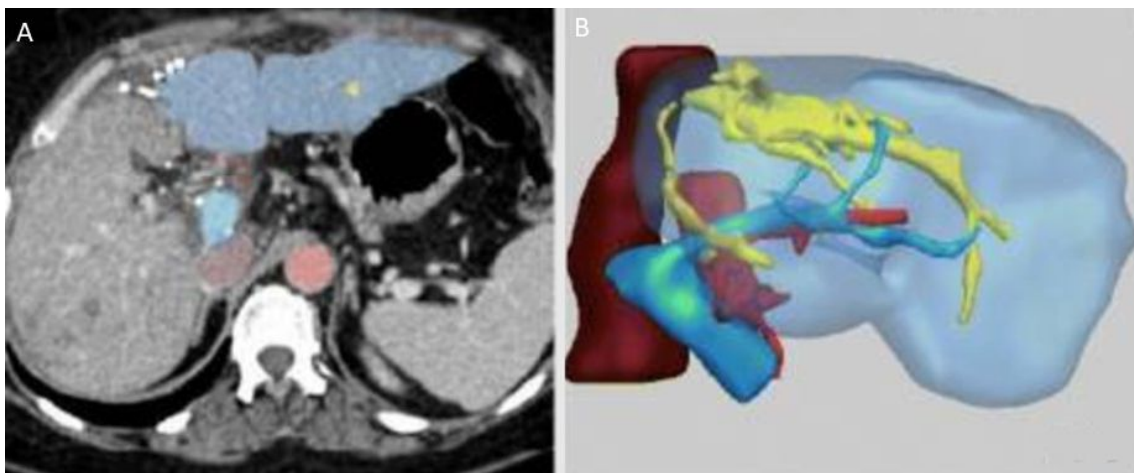
Osim onih u sklopu institucionalnih radioloških digitalnih sustava, razvijeni su mnogi računalni alati koji s jednakom preciznošću izračunavaju volumetrijske podatke. Od češće korištenih izdvajamo OsiriX (Apple Mac OS), TeraRecon-iNtuition®, LiverVision®, *Hepatic-VCAR*, ImageJ te ImageJ2. Pokazalo se da mogu dati pouzdane rezultate volumetrijske analize usporedive čak i kada ga koriste liječnici koji nisu radiolozi što potvrđuje i istraživanje na tu temu koje je pokazalo da je glavni parametar pouzdanosti ovih metoda, varijabilnost između promatrača (engl. interobserver variability) bio <5% (82).

S tehničke strane, mjerenja se mogu provoditi u svim vrstama prikaza, s ili bez kontrasta i u svim fazama (venska, portalna i arterijska), međutim radi standardizacije, prihvaćeno je da se volumetrija provede u venskoj fazi jer omogućava lakše prikazivanje vaskularnih struktura i granica tumora posebice u odnosu na native snimke (bez kontrasta). Postoji zanemarivo preuveličavanje volumena u venskoj fazi u odnosu na nativni prikaz. Za očekivati je da uži prerezi rezultiraju preciznijom volumetrijom, međutim debljina presjeka od 6 mm ili 8 mm adekvatna je za CT volumetriju jetre. Nema potrebe za smanjenjem debljine presjeka kod analize jetre jer nema značajnijeg povećanja preciznosti mjerenja volumena (80, 81, 83).

Osim mjerenja volumena, u sklopu procesa volumetrije mogu se jetra, pojedine strukture i segmenti prikazati i u 3D rekonstrukcijama što olakšava planiranje i provođenje zahvata (**Slike 9 i 10**).



Slika 9. Prikaz jetre u 3D obliku s naglašenim tumorom (bijela strelica) intrahepatalnim strukturama

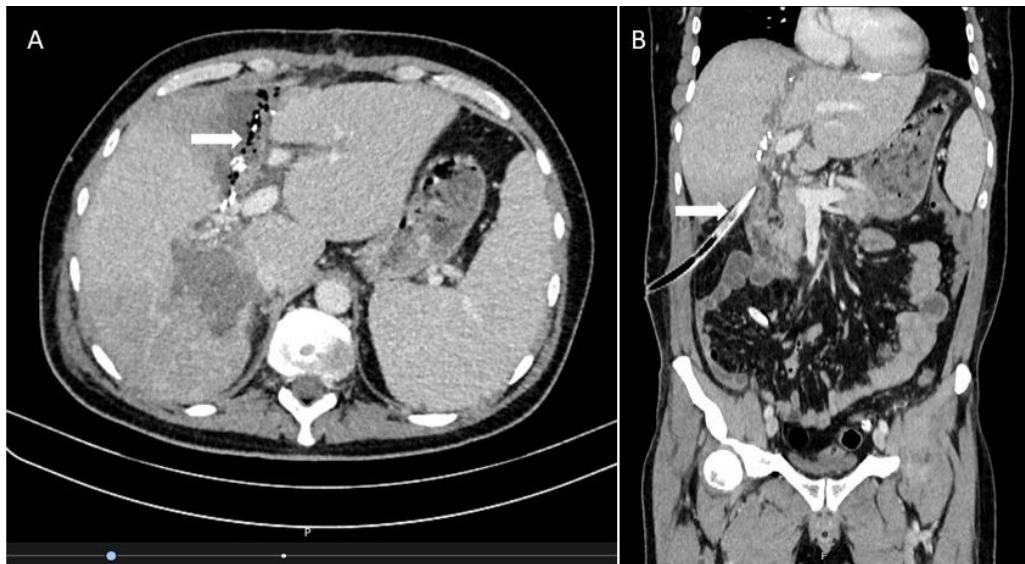


Slika 10. Prikaz FLR-a (plava boja): **A)** prije prvog akta; **B)** na kontrolnoj volumetriji u 3D obliku zajedno s intrahepatalnim struktura

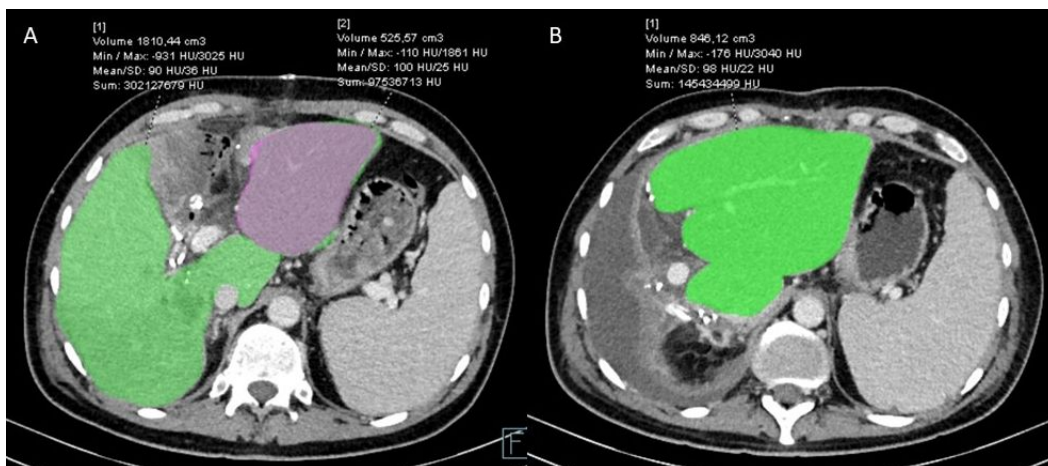
Za detaljniju CT volumetriju potrebno je poznavati jetrenu segmentaciju te odrediti segmente na radiološkim prerezima. Za lakše raspoznavanja segmenata na CT-u pomažu standardne morfološke značajke jetre (engl. landmarks) koje razdvajaju pojedine segmente (84, 85). Tako granicu medijalnog i lateralnog sektora lijevog režnja čini ploha koja spaja falciformni ligament i spoj lijeve i srednje jetrene vene, granicu desnog i lijevog režnja prepoznaje se po liniji koja spaja ložu žučnjaka, prati srednju jetrenu venu do utoka u donju šuplju venu. I zadnje, granica medijalnog i lateralnog sektor desnoga režnja raspoznaje se po liniji duž desne jetrene vene. Prikaz lijeve i desne grane portalne vene omogućuje raspoznavanje segmenata unutar pojedinih sektora. Precizno prepoznavanje granica pojedinog segmenta na CT-u je kompliciranije u odnosu na sektore i režnjeve.

Kod ALPPS-a, ovisno o vrsti hepatektomije, postoje tri linije razdvajanja FLR-a od bolesnog dijela jetre. Prva linija prolazi uz/kroz falciformni ligament (odgovara proširenoj desnoj hepatektomiji), druga duž srednje jetrene vene (desna hepatektomija), a treća duž desne jetrene vene ili do 2 cm medijalnije od nje (lijevi ALPPS). Stoga je za ALPPS, osim tzv. praćenja (engl. tracing) granica jetre (kako bi se iz izračuna isključili okolni organi i strukture, ali i velike krvne žile, jetrene fisure i tumori), bitno i preoperativno definiranje planirane kirurške rezne plohe, prepoznavanje nakon prvog akta, kako bi se FLR mogao pravilno i precizno izračunati.

Za detekciju transekcijske plohe na CT-u nakon prvog stadija mogu pomoći kirurške klipse duž ploha ili sterilna folija postavljena između razdvojenih dijelova jetre. Različiti segmenti jetre u pravilu mogu se raspoznati i na temelju ranije opisanih velikih vaskularnih intrahepatalnih struktura iako postoperativni nalazi poput ascitesa, apscesa ili hematoma mogu otežavati volumetriju. Ipak, najbitniji dio analize, porast volumena FLR-a, obično nije otežan (Slika 11).



Slika 11. Kontrolna CT volumetrija: **A)** Aksijalni presjek s prikazom linije razdvajanja (bijela strelica) duž koje se nalaze kirurške klipse; **B)** Frontalni presjek s prikazom abdominalnog drena koji doseže do linije razdvajanja (bijela strelica)



Slika 12. Preoperativna CT volumetrija s prikazom: **A)** FLR-a (roza boja) i deportaliziranog dijela jetre (zelena boja); **B)** CT snimka 8 dana nakon drugog akta prikazuje hipertrofirani FLR (zelena boja)

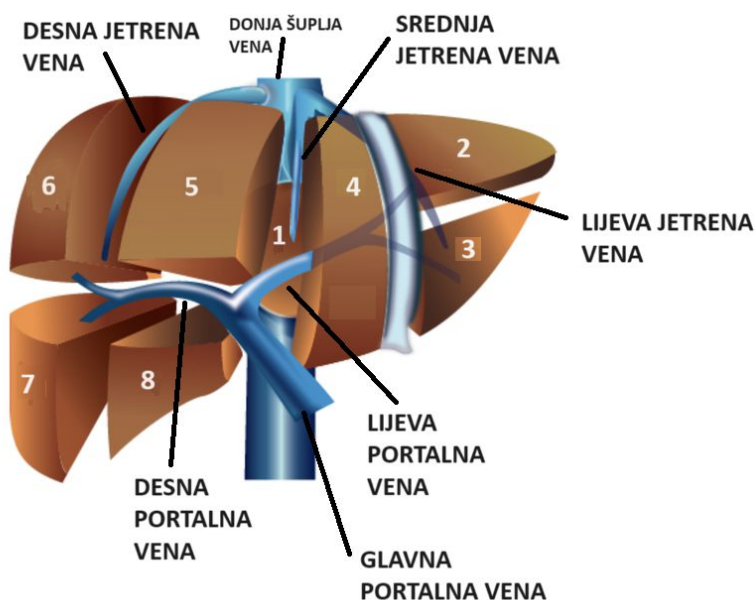
Rezultati volumetrije obično se izražavaju u mililitrima, kubičnim centimetrima, ili postotku, a rjeđe u gramima koji odgovaraju vrijednostima volumena jer srednja gustoća jetre iznosi približno 1 gr/ml (86).

1.2. Kirurgija jetre i metode modulacije jetrene hipertrofije

1.2.1. Povijesni razvoj kirurgije jetre

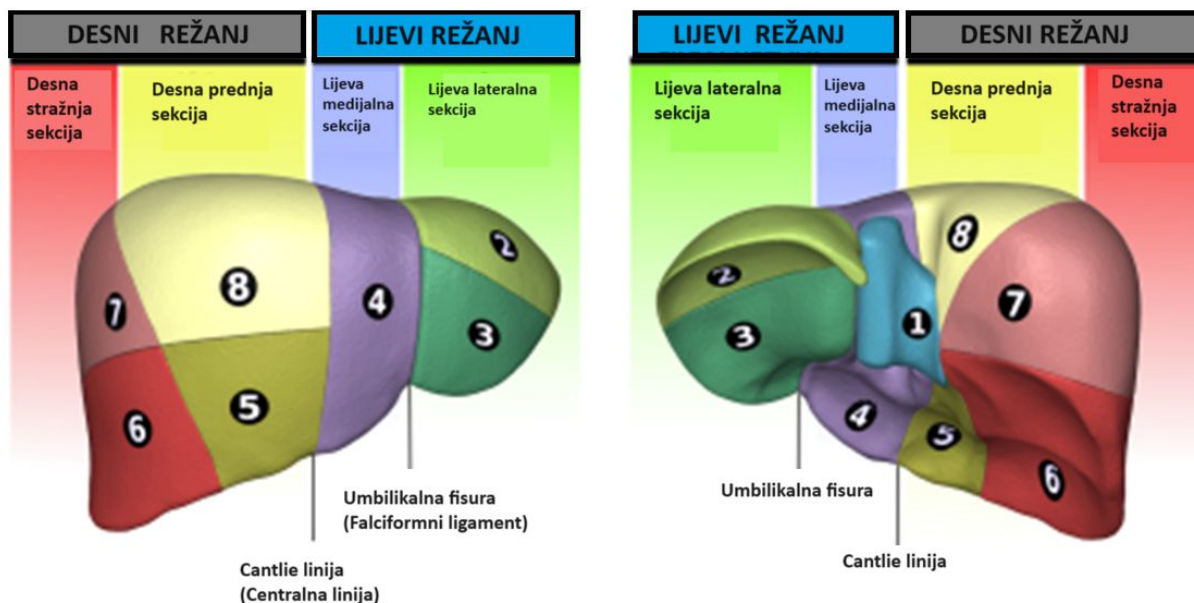
Do 19. stoljeća kirurgija jetre izvodila se za ozljede i ratnu kirurgiju, a zahvati su obuhvaćali samo hitnu hemostazu ili tamponadu jetre nakon penetrantnih i tupih ozljeda abdomena s laceracijama jetre. Tek značajnijim napretkom anestezije i antibiotske terapije omogućen je razvoj kirurgije jetre. Kirurg Jean Luis je 1886. učinio prvu elektivnu operaciju jetre, ali je bolesnik preminuo nakon šest sati zbog krvarenja (87). Prvu uspješnu resekciju jetre, 1888. godine, izveo je njemački kirurg Carl Johann August Langenbuch kada je dio lijevog režnja zbog tumora odstranio nakon prethodnog podvezivanja vaskularnih pedikla (88). James Cantlie, škotski anatom, 1897. godine je na kadaverima proučavao anatomiju jetre. Na jednoj jetri primijetio je oštru granicu između atrofiranog i hipertrofiranog dijela. Portalna vena za atrofirani dio je bila okludirana pa je zaključio da jetra ima dva režnja koje odvaja standardna ploha koja prolazi kroz srednju jetrenu venu i sredinu žučnjaka, a svaki od dva režnja opskrbljuje jedna od grana glavne portalne vene (89). Međutim, prvi koraci prema modernoj

kirurgiji jetre počinju nakon 1950. godine. Tijekom 1952. godine Lortat Jacob obavlja prvu anatomsku desnu hepatektomiju (90), a potom 1957. Claude Couinaud objavljuje jedan od najznačajnijih radova iz područja anatomije jetre, knjigu na francuskom: „*Le Foie: Etudes Anatomiques et Chirurgicales*“ (engl. *The liver – anatomical studies and surgical studies*) (91) gdje opisuje segmentalnu anatomiju jetre koja na temelju distribucije ogranaka portalne vene i jetrenih vena dijeli jetru na 8 segmenata (Slika 13).



Slika 13. Segmentacija jetre po Couinaud-u (preuzeto i modificirano prema <https://radiopaedia.org/articles/couinaud-classification-of-hepatic-segments>)

Ova segmentacija jetre i danas je temelj kirurške anatomije jetre (Slika 14). Bez obzira na ova naprednija anatomiska saznanja, nemogućnost rane detekcije tumora jetre, onemogućavala je značajniji razvoj i povećanje broja većih resekcija, pa tek uvođenjem ultrazvuka u kliničku praksu 80-ih godina 20. stoljeća, dolazi do sljedeće prekretnice u jetrenoj kirurgiji kada Henri Bismuth objavljuje: “*Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver*“ 1982. godine u časopisu *World Journal of Surgery* (92).



Slika 14. Prikaz reznjeva, sekcija i segmenata jetre (preuzeto i modificirano prema https://en.wikipedia.org/wiki/Liver_segment)

Otada, umjesto neanatomskih resekcija koje su praćene visokom stopom krvarenja, nekroze jetre i smrtnosti, učestalo se provode anatomske resekcije temeljene na Couinaud-ovoj segmentaciji. Pomoću preoperativnog ili intraoperativnog ultrazvuka te kasnije CT-a, resekcije su usavršene kako bi se prema onkološkim principima odstranila jetrena lezija uz očuvanje što većeg volumena zdravog jetrenog parenhima. Treba napomenuti da je i prije razvoja navedenih sigurnih tehnika velikih resekcija jetre, Thomas Starzl učinio prvu transplantaciju jetre, 1963. godine (93). Razlog tome je što transplantacija (cijele jetre) ne zahtijeva presijecanje jetrenog parenhima nego samo ovladavanje tehnikama vaskularnih i bilijarnih anastomoza. Treba naglasiti da je transplantaciju i njen daljnji napredak omogućio i razvoj imunosupresije. I dok je prvih 20 godina transplantacije jedina opcija imunosupresije bila kombinacija steroida i azatioprina, tijekom 1980-tih, uvođenjem inhibitora kalcineurina, a kasnije i mTOR inhibitora, dugoročni rezultati transplantacije značajno se poboljšavaju (94). Ova činjenica, te tehnološki i anesteziološki napreci omogućili su sigurniju operaciju kod donora jetre, pa je prva uspješna transplantacija sa živog donora kod djeteta provedena 1989. godine u Brisbane-u (Australija) (95), a kod odrasle osobe 1994. godine u Naganu (Japan) (96).

1.2.2. Vrste jetrenih resekcija i kirurška tehnika

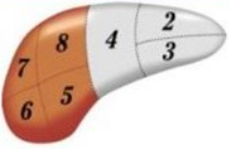
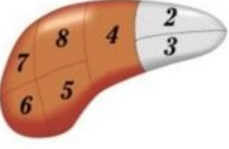


Resekcija jetre kirurški je postupak kojim se odstranjuje dio jetre zbog patoloških lezija ili traume, a dijelimo ih na anatomske i neanatomske. *Anatomske resekcije* se temelje na prethodno opisanoj segmentaciji jetre po Couinaud-u gdje svaki od 8 segmenata ima definiranu krvnu opskrbu putem ogranaka jetrene arterije i portalne vene te drenažu putem grana jetrenih vena (97). Anatomske resekcije obuhvaćaju resekciju jednog segmenta (segmentektomija), više segmenata (bi- ili tri-segmentektomije) ili čitav jetreni režanj (**Slika 15**). U posljednjem slučaju, resekcija se naziva hepatektomija, a može obuhvaćati odstranjenje lijevog ili desnog režnja. Kod opsežnijih zahvata, standardna hepatektomija uključuje resekciju susjednih segmenata pa se kod proširene desne hepatektomije izvodi resekcija segmenata 4-7 i 8, a kod lijeve proširene hepatektomije resekcija segmenata 2-5 i 8. Segment 1 može se resekirati kod svih vrsta hepatektomija, ovisno o potrebi i zahvaćenosti ovog segmenta tumorom. Prednost anatomske resekcije u onkološkoj kirurgiji uključuje odstranjenje čitavog segmenta (ili više njih) te pripadajuće vaskularne i bilijarne strukture pa se time lakše postiže radikalno odstranjenje tumora.

Drugu skupinu čine *neanatomske resekcije* kod kojih se jetrena lezija odstrani uz očuvanje što više jetrenog parenhima, bez poštivanja segmentacije jetre. Neanatomske resekcije najčešće se koriste kod manjih resekcija, primjerice metastazektomija, ali u novije doba sve se više pažnje pridodaje i većim resekcijama po principima kirurgije s poštedom parenhima (engl. parenchymal sparing surgery) koja se često provodi uz pomoć intraoperativnog ultrazvuka (98).

Složenost anatomije i nestandardizirane anatomske definicije te brojnost različitih vrsta resekcija dovelo je do poteškoća u terminologiji vezanih za velike resekcije jetre. Stoga 2000. godine, vodeći hepatobilijarni kirurzi na stručnoj konferenciji u Brisbane-u (Australija) pod pokroviteljstvom Međunarodnog Hepato-pankreatio-bilijarnog udruženja (The International Hepato-Pancreato-Biliary Association-IHPBA) usuglašavaju stavove te daju preporuke o nazivima jetrenih resekcija pod nazivom: „The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections“ (100).

Iako ove preporuke dozvoljavaju korištenje više naziva za pojedini tip hepatektomije, u svrhu našeg istraživanja koristili smo pojmove hepatektomija i proširena hepatektomija što je i najčešće korištena terminologija u Europi. Preporuča se i korištenje arapskih brojeva za označavanje segmenata jer velik dio svijeta ne koristi rimske brojeve. Kratica „Sg“ se koristi za označavanje segmenta umjesto slova „S“ kako ne bi došlo zabune između segmenta i sekcije/sektora. Ova skupina autora naglasila je i da se u kirurškoj anatomiji jetre trebaju

koristiti i druge anatomske jedinice veće od segmenata pa tako segmenti tvore sekcije na način da u desnom režnju poznajemo *desnu prednju* (Sg5 i Sg8) te *desnu stražnju sekciju* (Sg6 i Sg7) dok u lijevom režnju postoje *lijeva medijalna* (Sg 4) i *lijeva lateralna sekcija* (Sg 2 i Sg3). Osim sekcija koristi se još i pojam sektora koji odgovaraju sekcijama osim u jednome: lijevi medijalni sektor čine Sg 3 i 4 dok lijevi lateralni sektor čini samo Sg 2. Shematski prikaz hepatektomija prema ovom konsenzusu prikazan je na **Slici 15**.

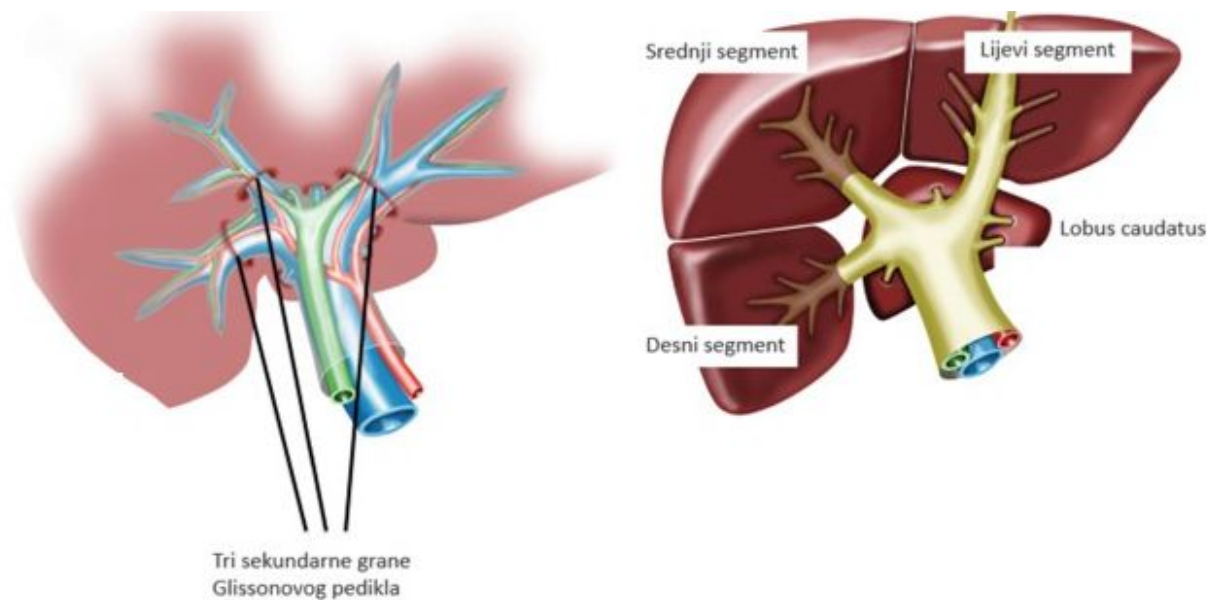
Anatomski naziv	Couinaud segmentacija	Naziv kirurške resekcije	Shematski prikaz
Desni režanj (Desna jetra)	Sg 5–8	Desna hepatektomija	
Desni režanj plus lijeva medijalna sekcija	Sg 4-8	Proširena desna hepatektomija (Desna trisektorektomija)	
Lijevi režanj (Lijeva jetra)	Sg 2-4	Lijeva hepatektomija	
Lijevi režanj plus desna prednja sekcija	Sg 2-5,8	Proširena lijeva hepatektomija (Lijeva trisektorektomija)	

Slika 15. Prikaz nazivlja velikih jetrenih resekcija (preuzeto i modificirano prema:

https://www.ihpba.org/92_Liver-Resection-Guidelines.html)

Hepatektomije se standardno provode na način da se podvežu vaskularne strukture koje opskrbljuju dio jetre koji želimo odstraniti, a potom se prethodno navedenim postupcima izvede transekcija jetrenog parenhima. Disekcija hepatoduodenalnog ligamenta dugo je vremena bila jedini pristup kojim su se izolirale portalna vena, jetrena arterija i žučovod. U novije vrijeme koristi se i druga strategija naziva ektrafascijalni pristup (ekstraglisonijski) gdje se ne prikazuju zasebno vaskularne strukture nego se određeni glisonijski pedikl intrahepatalno podveže i presiječe te se na taj način brzo i efikasno zbrinu vaskularno-bilijarne strukture i

izvede anatomska resekcija (101). Ova strategija temeljena je na drugačijoj anatomsko-funkcionalnoj podjeli jetre, a ime je dobila po kapsuli koja oblaže jetru i strukture hilusa jetre (Glisson-ova kapsula). Za provedbu ove tehnike potrebno je poznavati odnose tri glavna glisonijska pedikla te anatomiju lobusa caudatusa (koji je opskrbljen s nekoliko manjih ogranaka iz triju glavnih pedikla) i načinima pristupa (**Slika 16**).



Slika 16. Prikaz segmentacije jetre po Takasakiju (temeljena na glisonijskim pediklima)

Nužno je spomenuti da osim Couinaud-ove i Takasakijeve segmentacije jetre, kroz povijest se ukazivalo na važnost subsegmentalne podjele jetre što neki nazivaju i podjedinice, a temeljeno je na dokazima da ne postoji samo 8 portalnih ogranaka (za svaki segment) odnosno samo 8 glisonijskih pedikla, nego je grananje brojnije nego što se mislilo. Tako Fasel i sur. 2013. godine pokazuju da već u drugom redu grananja postoji 24 grane portalne vene (102). Ova saznanja su važnija za bazične anatomske i radiološke studije, jer u kirurškoj praksi je preoperativno planiranje i dalje temeljeno na podjeli jetre na režnjeve i segmente po Couinaud-u.

Osim složene anatomije, značajan problem kod većih resekcija predstavlja krvarenje. Razvijene su tehnike kojima se nastoji smanjiti intraoperativni gubitak krvi tijekom resekcije. Tako su se uz jednostavnije metode poput prsto-prijelomske (engl. „finger fracture“) tehnike, klemo-razaračke (engl. „clamp crushing“) tehnike, hemostaze šavima i elektrokoagulacije, razvile i sofisticiranije tehnike temeljene na tehnološkim dostignućima poput kavitronskog

ultrazvučnog kirurškog aspiratora (engl. Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator - CUSA) ili uređaja za radiofrekventnu ablaciju (103). Uz ostale standardne kirurške i medikamentozne mjere za prevenciju krvarenja, jetri svojstvena metoda je i Pringle-ov manevar kojim se privremeno okludira dotok krvi kroz hilus jetre "klemanjem" hepatoduodenalnog ligamenta. Prvi ga je opisao još 1908. godine James Hogarth Pringle kao metodu kontrole traumatskog krvarenja jetre (104). Pringle-ov manevar se otada koristi za intraoperativnu kontrolu krvarenja. S vremenom se pokazalo da jetra može tolerirati i do 120 minuta (intermitentne) okluzije dotoka krvi kroz hepatoduodenalni ligament (dijelom zahvaljujući i održanju hepato-venske povratne perfuzije kako su to opisali Man i sur. (105). Stoga, premda Pringle nije imao namjeru modulirati jetrenu hipertrofiju, možemo reći da je on začetnik manipulacije jetrenim krvnim protokom.

1.2.3. Postoperativno zatajenje jetre

Jetra je organ izrazito osjetljiv na ishemiju koja može biti uzrokovana kardiorespiratornim, hemodinamskim i lokalnih čimbenicima. Tako ishemijske promjene jetre mogu biti rezultat bolesti, ali i kirurških ili anestezioloških postupaka. Zahvaljujući razvoju kirurške tehnike i unapređenju perioperativne skrbi te razumijevanju jetrene regeneracije, smanjile su se stope komplikacija vezane za velike resekcije jetre. Uz to, pokazalo se da bi se proširenjem resekcije mogli postići i bolji onkološki rezultati pa je to praćeno i proširenjem kirurških indikacija i na uznapredovale tumore jetre (106). Time se povećao broj proširenih hepatektomija koje su rezultirale i kritično malim ostatnim volumenom jetre (107, 108). Zbog toga je unatoč gore navedenom napretku, postoperativno zatajenje jetre i dalje velik izazov za hepatobilijarne kirurge s obzirom na stopu pojavnosti od 5–15% kod bolesnika s cirozom te 0.9–5% kod bolesnika s neoštećenom jetrom (109).

Resekcije jetre, posebice one opsežnije, mogu biti praćene prolaznom insuficijencijom jetre bez kliničkog značaja, a ona je praćena porastom serumskih vrijednosti jetrenih enzima. Smatra se da je ta disfunkcija posljedica ishemije dijela jetrenog parenhima te utjecaja anestezioloških postupaka (110). S druge strane postoperativno zatajenje jetre (engl. post-hepatectomy liver failure - PHLF) predstavlja oslabljenu funkciju jetre koja dovodi do nemogućnosti provođenja adekvatnih detoksikacijskih, sintetskih i ekskrecijskih procesa. Iako je PHLF najčešći uzrok smrti nakon resekcija jetre, ne mora nužno voditi do fatalnog ishoda. Uz adekvatne mjere intenzivnog liječenja (uključujući i Molekularni Adsorpcijski

Recirkulirajući Sustav – MARS) ili rjeđe, transplantacijom jetre, moguće je spriječiti fatalni ishod. Preživljenje ovisi o težini PHLF-a, a najznačajniji čimbenik za razvoj zatajenja su opsežnost jetrene resekcije i preoperativno stanje jetre odnosno prisutnost parenhimskih poremećaja. Čimbenici koji utječu na nastanak PHLF-a prikazani su na **Slici 17**.

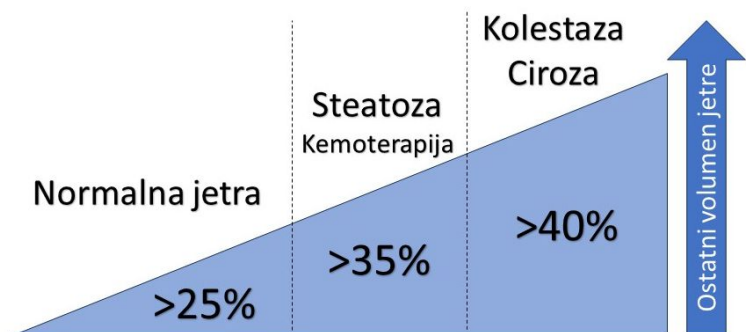


Slika 17. Čimbenici koji utječu na nastanak postoperativnog zatajenja jetre

Resekcija 70% jetrenog parenhima rezultira značajnim poremećajima glikemijske kontrole, gubitkom tjelesne težine i akumulacijom triglicerida u jetri (111). Ukoliko taj postotak iznosi 85-90%, jetra gubi sposobnost regeneracije i smrt zbog zatajenja jetre je neizbježna. To znači da postoji određeni omjer ostatnog volumena i tjelesne težine koji je potreban za adekvatno održavanje jetrene funkcije dok se ona potpuno ili djelomično ne regenerira. Nažalost, do danas ne postoji jasna, standardna definicija PHLF-a te postoji više definicija i kriterija procjene istoga što rezultira različitom stopom PHLF-a u znanstvenim publikacijama.

Dvije najčešće korištene definicije su tzv. “50-50” kriterij te kriterij „Međunarodne studije za kirurgiju jetre“ (engl. „*International Study Group of Liver Surgery*“ – ISGLS kriterij) (112). I dok je “50-50” kriterij jednostavniji jer uključuje protrombinsko vrijeme i bilirubin, ISGLS kriterij koristi diurezu, ureu, saturacije arterijske krvi kisikom i internacionalni normirajući omjer (engl. international normalised ratio - INR) Istraživanja nisu dokazala prednost jednog kriterija nad drugim u smislu predviđanja smrtnosti nakon PHLF-a (113).

Istraživanja o velikim resekcijama jetre i transplantacijama sa živog donora pokazala su da bi veličina jetrenog presatka ili ostatnog dijela jetre trebala iznositi 25-30% ukupnog jetrenog volumena ili bi omjer mase presatka i tjelesne težine bolesnika trebao iznositi 0.5-0.8% (114, 115). Ovo vrijedi za zdravu, normalnu jetru jer kod difuznog bolesti jetre i kemoterapijom uzrokovanog jetrenog oštećenja, veličina potrebnog ostatnog volumena raste. Općenito, kod steatoze i nakon kemoterapije, potrebno je >30-35%, a kod ciroze i kolestaze >40% ostatnog volumena jetre (116) (Slika 18).



Slika 18. Shematski prikaz potrebnog ostatnog volumena kod različitih stanja jetre

To vrijedi za standardne jetrene resekcije te su kod embolizacije portalne vene (engl. portal vein embolization – PVE) većinom ostavljen slični kriteriji za definiranje uspješnosti hipertrofije (117). Međutim kod ALPPS-a još ne postoji dogovor o optimalnoj veličini FLR-a s obzirom na djelomično poznat utjecaj ovog postupka na funkcionalnost jetre. Radi toga, potrebno je na temelju znanstvenih dokaza procijeniti da li i za ALPPS vrijede ovi kriteriji ili će se tijekom vremena korigirati što će imati izravan učinak na donošenje kliničkih smjernica o ALPPS-u. Bitno je naglasiti da osim karakteristika jetre, i drugi čimbenici mogu doprinijeti PHLF-u – čimbenici bolesnika (dob, pridružene bolesti, dijabetes) ili čimbenici kirurškog zahvata (npr. gubitak krvi, trajanje zahvata, intraoperativna hipotenzija).

1.2.4. Dosadašnje metode indukcije jetrene hipertrofije

Kod tumora jetre kod kojih nije moguća resekcija zbog rizika PHLF-a uslijed neadekvatnog FLR-a, nastoji se intervencijama povećati udio zdravog FLR-a u ukupnom volumenu jetre pomoću dva principa. Prvi princip je smanjenje veličine ili broja tumora, a uključuje kemoterapiju, transarterijsku kemoembolizaciju (TACE) i lokoregionalne terapijske metode (ablacija etanolom, krioterapija, radiofrekventna ablacija) (118-121). Drugi princip

obuhvaća metode modulacije jetrene hipertrofije odnosno poboljšanja jetrene funkcije prije definitivne resekcije kako bi se spriječio PHLF. Te metode uključuju podvezivanje i embolizaciju portalne vene što se skupno naziva **okluzija portalne vene** (engl. portal vein occlusion - PVO) te ALPPS. I hepatektomija u dva stadija nastoji povećati resektabilnost tumora jetre, a bazira se na regeneraciji prirodnim procesom, bez okluzije portalne vene.

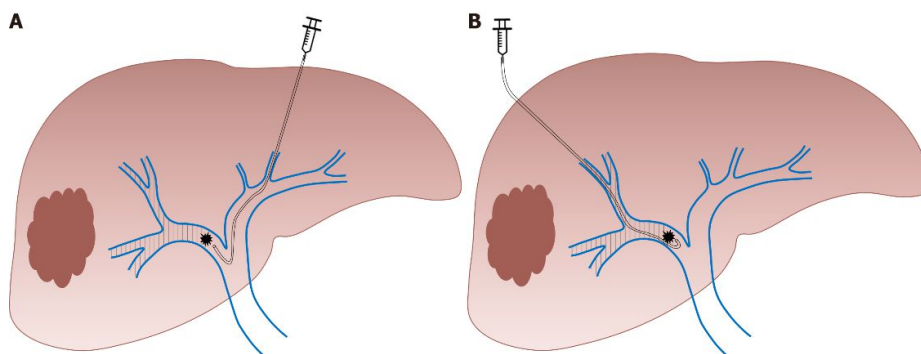
Broj i sofisticiranost terapijskih postupaka samo potvrđuju složenost liječenja jetrenih maligniteta koji uključuje veći broj medicinskih struka. Unatoč napretku u nekirurškim terapijama tumora jetre, radikalna kirurška resekcija ili transplantacija jedini omogućuju izlječenje ili dugoročno preživljenje. Stoga je osnovni cilj liječenja da se odstrani tumorom zahvaćeni dio jetre uz očuvanje adekvatnog FLR-a.

Za razumijevanje ALPPS-a, treba poznavati metodu koja mu je svojevrsna prethodnica i koja je prošla kroz dugi povijesni razvoj, a što je rezultat ekstenzivnih bazičnih i kliničkih istraživanja jetrene regeneracije, a to je PVO. Već je ranije spomenuto da je James Cantlie još krajem 19.-og stoljeća primijetio da okluzija portalne vene utječe na veličinu jetrenih režnjeva što je bio prvi korak u stvaranju ideje o namjernoj modulaciji jetrene hipertrofije (*vidi poglavlje 1.2.1. Povijesni razvoj kirurgije jetre*). Zatim su 1920. godine Rous i Larimore (122) pokazali na životinjskom modelu (kunići) da eksperimentalno podvezivanje jedne od dvije grane portalne vene uzrokuje atrofiju režnja za kojeg je podvezana vena, a hipertrofiju kontralateralnog režnja. Kasnije su Kraus i sur. (123) u istraživanjima na štakorima pokazali da taj postupak uzrokuje i regresiju veličine tumora u deportaliziranom dijelu jetre. Ichio Honjo je 1963. također na animalnim modelima proveo hepatektomiju u dva stadija gdje je nakon podvezivanja grane portalne vene za cirotični dio jetre (prvi stadij), učinio u drugom stadiju resekciju 80% jetre te je time dokazao da hipertrofija između dva stadija zahvata omogućuje sigurniju i uspješniju resekciju jetre u odnosu na standardnu resekciju u jednom aktu (124). Slijedom ovih istraživanja, 1975. godine isti je autor sa suradnicima prvi puta objavio rezultate podvezivanja portalne vene kod ljudi kod u seriji bolesnika s neresektabilnim hepatocelularnim karcinomom (HCC) kada je postignuto značajno poboljšanje u ishodima liječenja ovih bolesnika (125), a zaključeno je i da efekt podvezivanja portalne vene ovisi o vrsti tumora, bolestima jetre i vaskularnim osobinama tumora i jetre.

Kinoshita i sur. su 1986. godine umjesto kirurškog (otvorenog) podvezivanja, unaprijedili metodu uvođenjem perkutane **embolizacije portalne vene** (engl. portal vein embolization - PVE) čime se postigao jednak efekt uz manju invazivnost (126). Tada PVE postaje osnovna metoda PVO-a te postupak preuzimaju interventni radiolozi. Kirurški način PVO-a provodio se otada samo iznimno kod nemogućnosti izvođenja PVE-a radi tehničkih

razloga. Nakon toga su Makuuchi i sur. 1990. godine potvrdili da PVE inducira hipertrofiju jetre i kod kolangiocelularnog karcinoma te PVE postaje standardna metoda za konverziju neresektabilnih tumora u resektabilne promocijom hipertrofije FLR-a (127). To je dovelo do proširenja indikacija za velike hepatektomije te unaprijedilo postoperativne ishode i sigurnost ovih zahvata.

Sam postupak embolizacije se provodi u općoj anesteziji pod kontrolom CT-a kada se perkutano punktura portalni venski sustav kroz jetru te se željena grana portalne vene ipsilateralnim ili kontralateralnim pristupom (**Slika 19**) embolizira embolizacijskim sredstvom (Lipidol ili Glubran). PVE rezultira hipertrofijom FLR-a 8-27%, a interval do kirurškog zahvata iznosi prosječno 29 dana. Kod 14% kirurški zahvat ne može se provesti zbog progresije bolesti ili nedovoljnog FLR-a (128). Upravo rizik progresije bolesti dok se čeka zahvat glavni je nedostatak PVE-a dok su prednosti jednostavnost i minimalna invazivnost postupka.



Slika 19. Shematski prikaz embolizacije portalne vene: **A)** kontralateralni i **B)** ipsilateralni pristup (Preuzeto s: <https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v13/i11/1629.htm>)

Ukupni portalni protok kroz jetru ostaje nepromijenjen prije i nakon PVE-a što je posljedica ranije spomenute činjenice da jetra nema intrinzičnu sposobnost regulacije portalnog protoka. Stoga, nakon PVE-a, jednak volumen portalne krvi protječe kroz značajno manji volumen neembolizirane jetre što dovodi do stanja hiperperfuzije te povećanja portalnog tlaka tog dijela jetre (129). Povećanje tlaka je tranzitorno i postepeno se vraća na normalne vrijednosti za 2-3 tjedna. Regeneracija hepatocita u neemboliziranom dijelu jetre proporcionalna je magnitudi stimulusa odnosno veličini protoka i tlaka. Pokazalo se da što je manji volumen FLR-a prije PVE-a, to je veći intenzitet hipertrofije FLR-a. Hipertrofija je izraženija kada se dodatno embolizira portalna grana za segment 4 (130). Nastavno na ovo i činjenicu da regeneracija ovisi o raznim citokinima, faktorima rasta i humoralnim čimbenicima,

može se pretpostaviti i da je hipertrofija FLR-a veća ukoliko je i veći embolizirani dio jetre (129, 131).

Regeneracija počinje odmah nakon postupka, a aktivnost AHC-a završava 7-9 tjedana nakon postupka kada se protok portalne krvi po gramu jetrenog parenhima vraća na vrijednosti prije postupka (132). Smatrano je da povećanje portalnog tlaka nakon PVE-a može rezultirati oštećenjem jetrenog parenhima, ali te negativne posljedice nisu jasno dokazane, što se pripisuje činjenici da je povećanje portalnog tlaka postepeno i da se s vremenom normalizira, a jedno istraživanje je pokazalo da je hipertrofirani dio jetre čak i otporniji na povećani portalni tlak u odnosu na jetru prije PVE-a (133). Bitno je napomenuti da se mijenja i arterijski protok kao posljedica puferskog mehanizma (*vidi poglavlje 1.1.2. Fiziologija regeneracije jetre*) i to na način da se povećava arterijski protok kroz embolizirani, a smanjuje kroz neembolizirani dio jetre. Ovo s jedne strane smanjuje ishemijske promjene emboliziranog dijela jetre, a s druge djelomično ublažava hiperperfuziju kroz neembolizirani dio jetre (134).

S obzirom da se jetra nakon kirurških resekcija određenim intenzitetom regenerira i bez kirurških/radioloških intervencija, razvijena je kirurška strategija u dva stadija - **hepatektomija u dva stadija** (engl. two stage hepatectomy-TSH) prvi puta opisana kod serije bolesnika 2000. godine (Adame i sur.). Ovim načinom nastojale su se radikalno resecirati primarno bilobarne jetrene presadnice kolorektalnog karcinoma (engl. colorectal liver metastases – CRLM) kada bi resekcija u jednom aktu bila prerizična zbog nedovoljnog FLR-a (135). Princip ove metode je da se u prvom stadiju resekira maksimalni broj presadnica imajući u vidu adekvatan ostatni dio jetre, a potom se pričekava da jetra prirodnim procesom regeneracije nadoknadi volumen kako bi se omogućio drugi stadij i resekcija preostalih presadnica. Prednost metode je da se izbjegavaju manipulacije na portalnoj veni i njenih ograncima, a postoperativni morbiditet i smrtnost usporedivi su sa standardnim hepatektomijama (u jednom stadiju) (136).

Pierre-Alain Clavien modificirao je ovu metodu dodavši i podvezivanje grane portalne vene u prvom stadiju operacije što omogućuje dodatnu hipertrofiju FLR-a tijekom narednih tjedana dok se čeka provođenje drugog stadija (137). Međutim, i ovdje postoji dug period između dva stadija potreban za adekvatnu hipertrofiju FLR-a (i posljedično progresiju veličine i broja tumora) i često neadekvatna hipertrofija FLR-a što uzrokuje da se kod oko 30% bolesnika ne provede drugi stadij (138).

Prije ALPPS-a, potrebno je spomenuti i **embolizaciju jetrene arterije** koja je također istraživana kao metoda indukcije jetrene hipertrofije, i premda je dokazano da ovaj postupak uzrokuje hipertrofiju FLR-a, rezultati su bili značajno lošiji u odnosu na PVE (139) te su bili povezani s većom stopom komplikacija (140, 141). Iz tog razloga se postupak nije našao u široj

kliničkoj upotrebi za razliku od TACE-a koji ima svoje mjesto u terapiji neresektabilnih jetrenih tumora (142). Osnovna uloga TACE-a ipak nije indukcija hipertrofije netretiranog dijela jetre, nego dostavljanje kemoterapeutika u tumor uz istovremenu okluziju arterijske opskrbe tumora.

Tablica 2. Prikaz rezultata kirurških strategija u liječenju jetrenih presadnica iz najznačajnijih radova (143-146)

	Stupanj hipertrofije	Interval do resekcije	Postotak neadekvatne hipertrofije FRL-a	Morbiditet	Smrtnost
PVE	40-50%	4-8 tjedana	23-30%	4-12%	4-7%
TSH	27-39%	4 tjedna	30%	40%	6%
ALPPS	61-93%	6-14 dana	0-14%	16-40%	4-14%
LVD	64-120%	2 tjedna	10-15%	7-9%	0-5%

Prikazani su medijani/prosječne vrijednosti u postotcima opaženi u najznačajnijim radovima

PVE- engl. portal vein embolization; TSH- engl. two stage hepatectomy; LVD- engl. liver venous deprivation

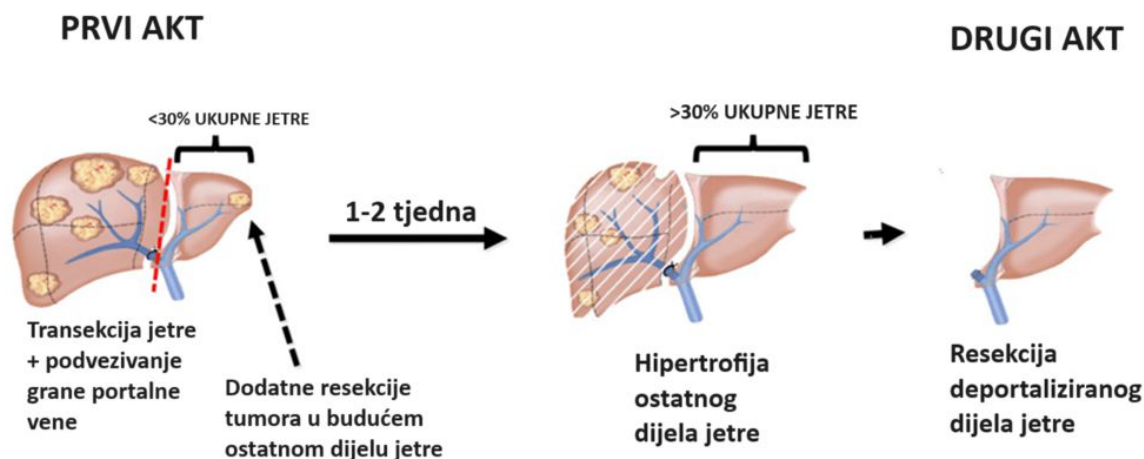
Embolizacija jetrene vene još je jedna opcija modulacije jetrene hipertrofije, primarno korištena nakon neuspjelog PVE-a. Provođi se okluzijom jedne ili više jetrenih vena transjugularnim putem pod radiološkom kontrolom (147). Hipertrofija FLR-a je iznosila do 54%. Kada se navedeni postupak kombinirao s PVE-om, rezultati hipertrofije FLR-a bili su izraženiji (65%), ali kombinirani postupak, poznat pod pojmom „venska deprivacija jetre“ (engl. liver venous deprivation – LVD), u kliničkoj je uporabi od 2020. godine i potrebna su dodatna istraživanja i klinička procjena (148).

Razvoj navedenih metoda zasada završava na nedavno uvedenom pojmu (2020. godine) - „Regenerativna kirurgija jetre“ (149). Potreba za ovom disciplinom unutar hepatobilijarne kirurgije opravdana je s obzirom na složenost anatomije jetre, varijabilnost udjela pojedinih režnjeva i segmenata u ukupnom volumenu jetre, varijabilnost portalnog krvotoka i mogućnost modulacije istoga, parenhimske promjene jetre kao odgovor na patološke procese/hemodinamske promjene i još uvijek velik broj nepoznanica oko postoperativne regeneracije jetre. Svaka metoda ima svoje prednosti i nedostatke (**Tablica 2**). Možemo reći da je u današnje vrijeme ALPPS glavna metoda regenerativne kirurgije jetre, jer se PVE, te u još većoj mjeri TSH, koriste samo iznimno, zbog visoke stope neadekvatne hipertrofije čime se često ne uspije provesti drugi stadij.

1.3. ALPPS

1.3.1. Nastanak i razvoj ALPPS-a

ALPPS predstavlja kombinaciju PVE-a i TSH-a, odnosno varijaciju hepatektomije u dva stadija kod koje se u prvom aktu uz podvezivanje odgovarajuće grane portalne vene, učini razdvajanje jetre na dva dijela transekcijom parenhima po jednoj od tri standardne linije. Tako razdvojena jetra ostaje u abdomenu tijekom 1-2 tjedna kada dolazi do intenzivne hipertrofije FLR-a (**Slika 20**). U slučaju presadnica i u ostatnom dijelu jetre može se tijekom prvog, ili rjeđe tijekom drugog akta, provesti metastazektomija radi postizanja onkološkog radikaliteta odnosno odstranjenje svih tumora (engl. cleaning up).



Slika 20. Slikovni prikaz ALPPS postupka (preuzeto i modificirano prema:

<https://www.usz.ch/fachbereich>)

Za razliku od PVE-a, i većine ostalih kirurških metoda, možemo reći da je ALPPS nastao slučajno kada je 2007. godine njemački kirurg Hans Schlitt započeo operaciju kod 49-godišnje bolesnice s hilarnim kolangiocelularnim karcinomom tipa IV, bio je plan učiniti proširenu desnu hepatektomiju nakon što je prije zahvata perkutano učinjena bilijarna drenaža lijevog jetrenog reznja (150). Preoperativna volumetrija nije učinjena jer nije bila dio standardne dijagnostičke obrade. Tek intraoperacijski, nakon transekcije parenhima, zamijećeno je kako su segmenti 2 i 3 volumno premali što bi dovelo visokog rizika PHLF-a u slučaju završetka planiranog zahvata. Kirurg se stoga odlučuje za dotada, u literaturi neopisani zahvat podvezivanja desne grane glavne portalne vene, uz ostavljanje desnog deportaliziranog dijela jetre u abdomenu, nadajući se adekvatnoj hipertrofiji ostatnog volumena po principu

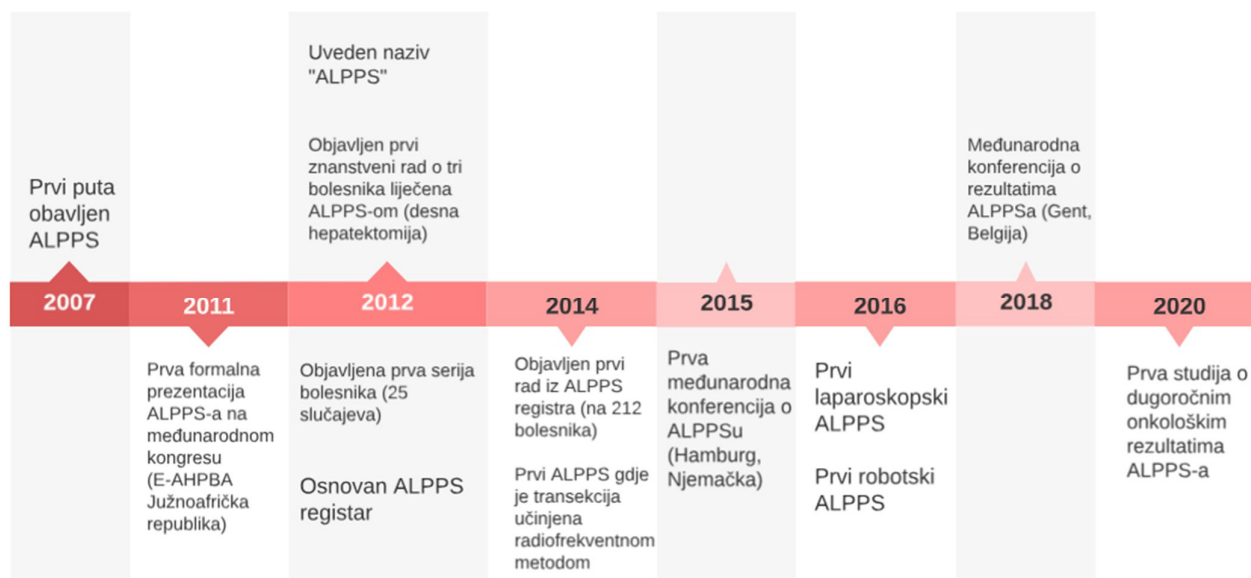
PVE-a. Razlog ostavljanja deportaliziranog i tumorom zahvaćenog režnja u abdomenu, kirurg je objasnio pretpostavkom da bi taj režanj ipak mogao obavljati metaboličku i detoksikacijsku funkciju za vrijeme hipertrofije ostatnog dijela jetre. Transekcija je provedena po desnoj strani falciformnog ligamenta te je tako devaskulariziran (portalno) i četvrti segment jetre, a bilijarna drenaža ostatnog dijela jetre omogućena je hepatikojejunostomijom po „Roux-en-Y“. Srednja jetrena vena podvezana je i presječena, a desna jetrena vena i arterija su ispreparirane i stavljene na gumenu traku kako bi se pojednostavio drugi akt.

Kirurg je potom zatražio CT snimanje osmog postoperativnog dana i na njegovo iznenađenje, primijećeno je izrazito povećanje volumena 2. i 3. segmenta jetre na 723 ml što je činilo stupanj hipertrofije od preko 90%. S obzirom na to, proveden drugi akt operacije sljedeći dan. Tada je odstranjen dio jetre desno od transekcijske linije (proširena desna hepatektomija). Bolesnica se uspješno oporavila i otpuštena kući nakon 10 dana. Isti kirurg provodi još tri ovakva postupka kroz sljedeće tri godine te se ta serija bolesnika službeno objavljuje na kongresu Europsko-Afričkog Hepato-Pankreato-Bilijarnog udruženja (engl. European-African Hepato-Pancreato-Biliary Association: E-AHPBA) u Južnoj Africi 2011. godine (151). Sljedeće godine Eduardo de Santibanes i Pierre-Alain Clavien predlažu korištenje akronima ALPPS za engleski pojam „associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy“ (152), a 2012. godine objavljena je prva veća serija od 25 slučajeva ALPPS postupka u Njemačkoj, uz medijan stupnja hipertrofije FLR-a od 74%. (153). Iste se godine osniva i ALPPS registar te se metoda učestalije prikazuje na svjetskim stručnim kongresima. Osim Njemačke, postupak se počinje provoditi u Švicarskoj i Argentini.

Premda je uobičajeno da se nove metode liječenja prvo provode na životinjama, s obzirom na gore navedeni tijek nastanka ALPPS-a, uspješne prve rezultate i lošu prognozu ovih uznapredovalih maligniteta liječenih standardnim kirurškim metodama, ALPPS se polako, ali uspješno implementirao u kliničku praksu mnogih hepatobilijarnih centara prije prvih rezultata in-vitro i animalnih istraživanja koja bi potvrdila efikasnost ovog postupka (**Slika 21**). Bolesnici su često prihvaćali ovu mogućnost liječenja znajući da samo radikalna operacija omogućuje izlječenje ili značajnije poboljšanje preživljenja (154). Metoda se ubrzano usvaja osobito u Europi i Južnoj Americi, ali i u Azijskim zemljama. Jedino U SAD-u kirurzi nisu ALPPS prihvatili kao standardnu opciju kod uznapredovalih tumora jetre što je njihov stav i danas, iako su sporadično objavljeni slučajevi i iz njihovih centara.

Rezultati ALPPS registra i drugih multi-institucionalnih istraživanja, ali i iskustva iz pojedinih centara, pokazala su nedvojbeno da ALPPS uzrokuje značajno izraženiju hipertrofiju FLR-a (153, 155, 156) u usporedbi s dotadašnjim metodama indukcije jetrene hipertrofije.

Hipertrofija FLR-a se, ovisno o istraživanju, kretala od 40–160% u periodu između dva akta od 6–9 dana (153-157).



Slika 21. Vremenska crta glavnih faza razvoja ALPPS-a

Međutim, kod ALPPS-a je postojala zabrinutost oko postoperativnih komplikacija i smrtnosti, a bili su upitni i dugoročni onkološki rezultati. Stoga su naredne studije osim fokusa na hipertrofiju FLR-a, analizirale i postoperativne ishode liječenja, preživljenje te preživljenje bez recidiva bolesti, ali i funkcionalni kapacitet FLR-a. Tako su rane studije opisivale značajan morbiditet od 68%, te 6 mjesечnu smrtnost 14-17% (158) pa su se s blagom skepsom iščekivali daljnji rezultati koji su u početku bili dizajnirani kao serije bolesnika ili manji retrospektivni prikazi (154, 159, 160). Rezultati prvog istraživanja na većem broju bolesnika iz 2014. godine koje je analiziralo podatke ALPPS registra („Early Survival and Safety of ALPPS“ u časopisu *Annals of Surgery*), a uključivali su 212 bolesnika, pokazali su smrtnost od prihvatljivih 9%, te morbiditet od 27%. Ukazano je na važnost odabira bolesnika s obzirom da su kod bolesnika mlađih od 60 godina te onih s CRLM-om ishodi liječenja bili usporedivi sa standardnim hepatektomijama (161). Ova pozitivna iskustva s ALPPS-om i prihvaćanjem postupka u sve više ustanova rezultiralo je potrebom za standardizacijom postupka i donošenjem jasnijih smjernica o indikacijama i kontraindikacijama za postupak. Stoga je organiziran i prvi međunacionalni susret stručnjaka na temu ALPPS-a u Hamburgu (Njemačka) 2015. godine, a glavni zaključci bili su: 1) u planiranju ALPPS postupka ključno je znanje jetrene anatomije za

pojednog bolesnika te očuvanje arterijskog dotoka i venske drenaže deportaliziranog dijela jetre. Treba izbjegavati nepotrebne manipulacije u jetrenom hilusu; 2) prva kontrolna volumetrija radi se nakon 8-10 dana, a po potrebi može se ponoviti tijekom sljedeća 3 tjedna ukoliko postoji nedostatna hipertrofija; 3) CRLM su glavna indikacija za ALPPS, dok je kod HCC-a i kolangiocelularnog karcinoma potreban odabir bolesnika; 4) ALPPS može biti razmatran kod malog FLR-a (<30%) i kod bilobarnih lezija, te se adekvatna hipertrofija FLR-a (i vjerojatnost provođenja drugoga akta) postiže češće nego kod PVE ili TSH; 5) ALPPS može biti pogodan za određene bolesnike i nakon neuspješnog PVE-a. U slučaju MELD skora >10, drugi akt treba odgoditi za 7 dana, a odgodu razmotriti i kod bolesnika starijih od 60 godina s obzirom da u tim slučajevima postoji veća stopa morbiditeta ukoliko se ne produži period između 2 akta; 6) ALPPS za CRLM treba provoditi nakon sistemske kemoterapije, a progresija bolesti unatoč kemoterapiji, kontraindikacija je za ALPPS. U slučaju sinkronih CRLM-a, moguće je provesti sinkrone resekcije debelog crijeva i jetre, ali u slučaju da ne postoje simptomi primarnog tumora, novija istraživanja preporučuju primarno-jetreni (engl. liver-first) pristup (162).

Tijekom sljedeće faze razvoja ALPPS-a nastojalo se boljim odabirom bolesnika, definiranjem rizičnih čimbenika PHLF-a i unaprjeđenjem kirurške tehnike, postići bolje postoperativne ishode. U većini centara s većim iskustvom (>20 slučajeva godišnje) smrtnost nije prelazila 10%, odnosno dosegla je čak 4.2% (163-165). Glavni uzrok rane postoperativne smrtnosti kod ALPPS-a je PHLF pa se velik značaj u preoperativnom planiranju dao preciznim volumetrijskim analizama FLR-a prije prvog i drugog akta ALPPS-a. Tako je CT volumetrija postala važan alat pri odabiru bolesnika za ALPPS.

Radi smanjenja invazivnosti postupka uz adekvatnu hipertrofiju FLR-a, razvijeno je više modifikacija ALLPS postupka poput laparoskopskog ili robotskog ALPPS-a (166, 167), radiofrekventnog ALPPS-a (168), parcijalnog ALPPS-a (169) (pri čemu se jetra razdvoji samo djelomično), „tourniquet“ ALPPS-a (170) (pri čemu se jetreni parenhim po predviđenoj transekcijskoj liniji pritisne tourniquet-om). Istovremeno se pokazalo da je moguće održati adekvatnu funkciju jetre na samo jednom ili dva segmenta (monosegmentalni i bisegmentalni ALPPS) (170), a razvijena je i tehnika tzv. hibridnog ALPPS-a (provođenje samo transekcije parenhima u prvom aktu, a dan kasnije se učini PVE) (171, 172).

Sve ove činjenice stavljaju ALPPS u skupinu složenih kirurških zahvata koji zahtijevaju pomno preoperativno planiranje, te nas čekaju kontinuirana fundamentalna i klinička istraživanja koja će razjasniti optimalne uvjete za jetrenu hipertrofiju, adekvatnu tehniku i optimalan odabir bolesnika.

1.3.2. Indikacije i tehničke karakteristike ALPPS-a

U slučaju CRLM-a, prihvaća se da je ALPPS indiciran ukoliko postoji multifokalna i bilobarna bolest s $FLR/TLV < 20\%$ ili $FLR/BW < 0.5$. (160, 164, 173). Ova generalna indikacija ipak ne uzima u obzir preoperativno stanje jetre (cirozu, fibrozu i oštećenje kemoterapijom) pa je kod tih stanja ALPPS indiciran i u slučaju $FLR/SLV < 30\%$ (nakon kemoterapije) i $FLR/SLV < 40\%$ (kod ciroze ili fibroze). Kod ciroze jetre, rezultati su kontradiktorni i dok neke studije nisu pokazale da ciroza utječe na potencijal hipertrofije, većina ih je ipak pokazala da je hipertrofija manja i sporija u odnosu na zdravu jetru (174-177).

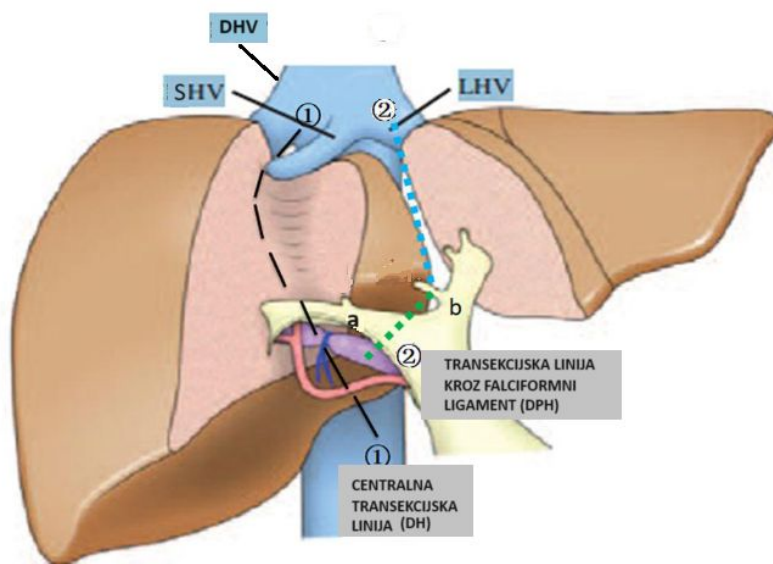
Detaljnije indikacije te kontraindikacije za ALPPS još su tema rasprava. Preporuča se da odluku o ovom postupku donosi multidisciplinarni tim u kojem su, osim kirurga, radiolog, hepatolog, anesteziolog i patolog. Razlog tome je što ALPPS predstavlja fiziološki zahtijevan postupak i potrebno je spriječiti da se koristi ukoliko bi pogodnije bile manje invazivne i sigurnije metode poput PVE-a ili standardnih hepatektomija. S druge strane, potrebno je definirati bolesnike kojima je provođenje ALPPS-a smisleno i sigurno s obzirom na pridružene bolesti i stadij/stupanj maligne bolesti. Capobianco i sur. (178) 2022. su godine razvili i validirali bodovni sustav (CAPRA score) za preoperativnu procjenu podobnosti bolesnika za ALPPS postupak istražujući povezanost komplikacija s dobi, pridruženim bolestima i značajkama primarnog tumora. Vidjet će se da li će ovaj ili neki od budućih bodovnih sustava zaživjeti i u kliničkoj praksi. Ekstrahepatalna neresektibilna maligna bolest apsolutna je kontraindikacija za ALPPS dok prema većini autora kontraindikaciju također predstavlja Child-Pugh B i C ciroza te portalna hipertenzija (164, 178).

CRLM su najčešće vrste tumora kod kojih je indiciran ALPPS te je kod ovih tumora ALPPS ujedno i najuspješniji s obzirom na stopu smrtnosti i dugoročne onkološke ishode. Od primarnih tumora, najčešće je ALPPS-om liječen HCC kod kojeg je dokazana određena onkološka korist za razliku od kolangiocelularnog karcinoma koji ima visoku stopu recidiva u ostatnom dijelu jetre i lokoregionalnim limfnim čvorovima. Razmatrajući jetrene presadnice drugih primarnih tumora, ALPPS je opravdan kod neuroendokrinih tumora ukoliko je moguće resekirati primarni tumor dok kod presadnica adenokarcinoma želudca, gušterače, melanoma te drugih ekstraabdominalnih tumora zasada nije opravdano provoditi ALPPS iako se u literaturi sporadično opisuje određeni uspjeh (179).

Sam tehnički postupak ALPPS-a ne razlikuje se bitno od standardnih hepatektomija. Operacija započinje mobilizacijom jetrenog režnja koji se planira odstraniti. Strukture hilusa jetre (portalna vena i arterija sa svojim prvim granama te jetreni vod) izoliraju se i zaomče

gumicom ili ligaturama. Slijedi podvezivanje grane portalne vene za desni ili lijevi režanj ovisno o lokalizaciji tumora, a potom slijedi transekcija jetre kroz jednu od tri standardne linije.

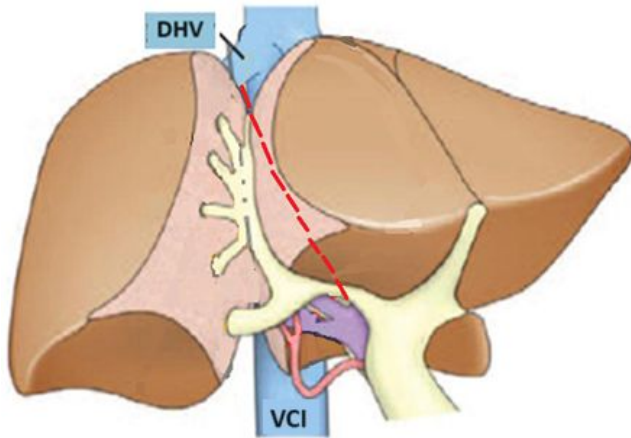
Najčešće se radi o desnom ALPPS-u (**Slika 22**) pa se uz podvezivanje desne portalne vene učini transekcija po centralnoj liniji (Cantlie linija) koja razdvaja desni i lijevi režanj i odgovara liniji transekcije desne hepatektomije ili liniji koja razdvaja lijevi i medijalni lateralni sektor što odgovara desnoj proširenoj hepatektomiji. U slučaju lijevog ALPPS-a (**Slika 23**) koji je rjeđi, ligira se lijeva grana portalne vene, a linija transekcije je između lijevog lateralnog i medijalnog sektora radi postizanja hipertrofije desnog stražnjeg sektora. Shematski prikaz transekcijskih linija prikazan je na **Slici 24**. Dakle, postoje 3 standardna tipa ALPPS postupka ovisno o transekcijskoj liniji i podvezane grane portalne vene što čini tri skupine obrađivane u ovom istraživanju. Time se dva dijela jetre potpuno razdvoje bez komunikacije bilijarnih i vaskularnih struktura između dijelova, uz istovremeni prekid dotoka portalne krvi u tumorom zahvaćeni (deportalizirani) dio jetre. Razdvojene jetrene plohe na mjestu presijecanja obično se prekriju sterilnom folijom ili lokalnim hemostaticima, ali ih nije neophodno niti prekrivati. Smatra se da način prekrivanja nema ulogu u operativnim ishodima ili regenerativnom potencijalu jetre.



Slika 22. Prikaz prednje plohe jetre i transekcijskih linija desnog ALPPS-a: **1)** Centralna linija; **2)** Transekcijska linija kroz falciformni ligament

SHV- Srednja hepatalna vena; DHV- Desna hepatalna vena; LHV - Lijeve hepatalna vena

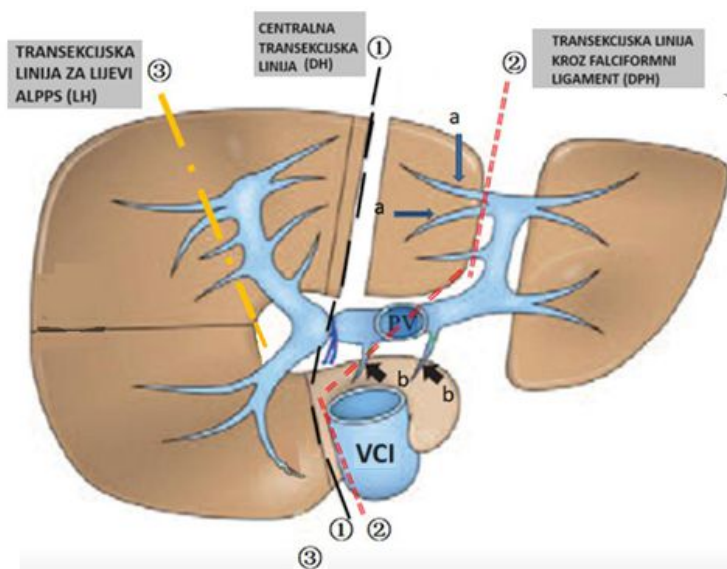
(Preuzeto i modificirano prema: <https://www.elsevier.es/en-revista-annals-hepatology-16-articulo-clinical-evaluation-modified-alpps-procedures-S1665268120301605>)



Slika 23. Prikaz prednje plohe jetre i transeksijske linije lijevog ALPPS-a: Transeksijska linija lijeve hepatektomije (crvena linija)

DHV- Desna hepatalna vena; VCI - Donja šuplja vena

(Preuzeto i modificirano prema: <https://www.elsevier.es/en-revista-annals-hepatology-16-articulo-clinical-evaluation-modified-alpps-procedures-S1665268120301605>)



Slika 24. Prikaz donje plohe jetre u tri transeksijske linije (DPH- crvena, DH- crna i LH – žuta); a – ogranci lijeve portalne vene za 4. segment; b-ogranci lijeve portalne vene za 1. segment

PV- Portalna vena; VCI- Donja šuplja vena

(Preuzeto i modificirano prema: <https://www.elsevier.es/en-revista-annals-hepatology-16-articulo-clinical-evaluation-modified-alpps-procedures-S1665268120301605>)

Time prvi akt postupka završava te se u bolničkim uvjetima provodi oporavak bolesnika i svakodnevno praćenje jetrenih enzima, faktora koagulacije i upalnih parametara. Nakon 6-10 dana učini se kontrolna volumetrija na temelju CT ili MR snimaka iz kojih se primarno analizira hipertrofija FLR-a. U slučaju dostatne hipertrofije, slijedi drugi akt ALPPS postupka u kojem se istim rezom pristupi na jetru, presijeku se jetrena arterija i jetreni vod te jetrene vene za deportalizirani dio jetre koji se potom odstrani.

U slučaju tumora unutar FLR-a, metastazektomijama se odstranjuju tijekom prvog ili drugog akta ALLPS postupka. Slično, ukoliko se radi o sinkronim presadnicama primarnih intraabdominalnih tumora, može se provesti i sinkrona resekcija primarnog tumora tijekom prvog ili drugog akta ALPPS postupka. Ukoliko kontrolni CT ne pokaže adekvatnu hipertrofiju ili laboratorijski nalazi upućuju na PHLF, može se pričekati do tjedan dana te potom učiniti drugi akt nakon ili bez ponovne procijene hipertrofije CT volumetrijom. Interval između dva akta je uobičajeno 7-14 dana i optimalan je jer postoji adekvatna hipertrofija, a smanjuje se rizik komplikacija vezanih za dugotrajnije prisustvo deportaliziranog dijela jetre u abdomenu.

Najčešće se provodi desni ALPPS i to s linijom po tipu proširene desne hepatektomije s obzirom da se presadnice u 2/3 slučajeva nalaze u desnom režnju, a desni režanj obuhvaća u prosijeku 65% volumena jetre. Proširena desna hepatektomija bez preoperativne indukcije hipertrofije, predstavlja rizik za fatalni PHLF. Desni ALPPS s centralnom linijom, po tipu desne hepatektomije, provodi se kad desni režanj čini >70% ukupnog volumena jetre ili kod bilobarnih presadnica koje je potrebno u FLR-u odstraniti tijekom prvog akta postupka. Lijevi ALPPS se slično tome provodi kada je neresektabilna maligna bolest prisutna u lijevom režnju, a volumen zdravog desnog režnja nije dostatan za sigurno provođenje standardne lijeve (proširene) hepatektomije. Očekivano, ovaj tipa ALPPS-a je rjeđi u odnosu na ostala dva jer u prosijeku desni režanj čini više od 60% TLV-a što rezultira dostatnim FLR-om i bez provedbe indukcije jetrene hipertrofije.

Kod ALPPS-a, FLR ovisi o više čimbenika: o veličini i razmještanju jetrenih presadnica, o odnosu volumena pojedinog režnja i ukupnog volumena jetre, o lokalizaciji transekcijske linije kroz jetru te o opsežnosti i tempiranju dodatnih metastazektomija u dijelu jetre koji se planira sačuvati. Navedeno upućuje na složenost razvoja PHLF-a i činjenicu da ono ne ovisi samo o apsolutnom volumenu FLR-a, nego i o tjelesnoj masi i ukupnom volumenu jetre (161,164, 180,181). Kada se uzme u obzir i činjenica da je kod parenhimskih bolesti jetre ili toksičnih oštećenja tijekom kemoterapije potrebno sačuvati više jetrenog volumena, tada adekvatan odabir bolesnika predstavlja još veći izazov (182). Upravo je odabir bolesnika predstavljao glavnu problematiku u ovoj kirurškoj strategiji jer su s jedne strane kirurzi

provodili ALPPS kod bolesnika s premalim FLR-om, težim pridruženim bolestima ili kod onih s upitnom onkološkom koristi, a s druge strane je proveden i kada bi i standardna hepatektomija bila dostatna za radikalno odstranjenje tumora (engl. overtreatment) (183, 184). Razlog tome možemo naći u nepreciznoj preoperativnoj procjeni FLR-a i nekritičnoj procjeni indikacija.

Za razliku od gornje granice, donja granica FLR/TLV kao kontraindikacija za ALPPS nije još jasno definirana. Dok se nekad smatralo da je potrebno sačuvati minimalno jedan jetreni sektor (dva segmenta), primjeri tzv. monosegmentalnog ALPPS-a pokazuju nam da je moguće sačuvati samo jedan jetreni segment koji uz očekivanu hipertrofiju može adekvatno preuzeti jetrenu funkciju.

1.3.3. Mehanizam i čimbenici hipertrofije jetre kod ALPPS-a

Glavnu nepoznanicu kod ALPPS-a predstavljao je razlog intenzivne hipertrofije FLR-a koja dotada nije opažena u drugim metodama indukcije jetrene hipertrofije. Jedno od najsloženijih kliničkih problema vezanih za ALPPS bilo je određivanje minimalnog/optimalnog postotka FLR-a za sigurno provođenje postupka, a jasnije definiranje čimbenika hipertrofije (pozitivnih i negativnih) omogućuje lakši odabir bolesnika, planiranje zahvata i prevenciju PHLF-a.

Svi mehanizmi opisani ranije u poglavlju o PVE-u (*1.2.4. Dosadašnje metode modulacije jetrene hipertrofije*) morali su biti znanstveno i klinički istraženi te potvrđeni i u ALPPS-u. Dok se većinom princip hipertrofije podudara s principima PVE-a, postoji bitna razlika jer kod ALPPS-a postoji upalna komponenta i humoralne posljedice vezane za potpunu deportalizaciju jetrenog reznja i transekciju parenhima jetre. Hipertrofija FLR-a se dijelom može objasniti i općim mehanizmima regeneracije nakon parcijalnih resekcija (*vidi poglavlje 1.1.2. Fiziologija regeneracije jetre*). Ipak, mnogi autori smatraju da razdvajanje jetre kod ALPPS-a koje uzrokuje prekidanje kolateralnog krvotoka između dva dijela, predstavlja glavni uzrok izraženije hipertrofije u odnosu na PVE (158, 161, 185). Također, kod ALPPS-a postoji i kirurška trauma te sve njene posljedice, izraženiji upalni odgovor, ali i dodatne manipulacije jetrenog parenhima tijekom metastazektomija unutar FLR-a.

Schlegel i sur. primijenili su ALPPS na miševima te se stupanj hipertrofije i razina serumskih upalnih medijatora analizirala kod različitih postupaka (ALPPS, PVE i samo transekcija) te su rezultati potvrdili značajno veći stupanj hipertrofije kod ALPPS-a uz dokaze da upalni medijatori (IL-6 i TNF- α) kod podvezivanja portalne vene imaju najvažniju ulogu u izazivanju i podržavanju hipertrofije FLR-a. U istom radu je i kod ljudi dokazana slična uloga

navedenih citokina, s jedne strane pro-mitogenih (IL-6, HGF, TNF- α) i s druge strane antiproliferativnih (IL1- β i TGF- β) citokina (186). Iako ovi citokini imaju bitnu ulogu i u ALPPS-u, kao što imaju u postresekcijskoj regeneraciji, učinak jedino tih citokina, nije se pokazao dovoljnim za sve efekte ALPPS-a pa se pristupilo istraživanju hemodinamskih i kirurških čimbenika (187, 188).

Istraživanje PVE-a koristeći „ex-situ“ angiografiju ustanovilo je da se nakon embolizacije grane portalne vene, razvijaju neokolaterale između deportaliziranog i perfundiranog režnja jetre (189) Kod ALPPS-a je detektirana povećana koncentracija HGF-a i EGF-a te ciklina D (u FLR-u), a na animalnom modelu su signalni putevi JAK2/STAT3, Akt-eNOS te Hippo/Yes bitni čimbenici veće djelotvornosti (što se tiče hipertrofije FLR-a) ALPPS-a u odnosu na PVE (190-192).

U početnim fazama razvoja ALPPS-a, bilo je važno dokazati da porast volumena FLR-a nije uzrokovan edemom ili regenerativnom steatozom/fibrozom jetre. Nekoliko je istraživanja koristeći MR potvrdilo da je uzrok hipertrofije stanična proliferacija što znači da nedvojbeno postoji stvaranje novog jetrenog parenhima (193). Istraživanja su nadalje pokazala da i hipoksija uslijed smanjene arterijske perfuzije FLR-a doprinosi hipertrofiji jetre kod ALPPS-a što je osnovna razlika FLR-a kod ALPPS-a u odnosu na primatelja jetre sa SFSS-om gdje je ovakva hipoksija odsutna (194). Zanimljivo, na životinjskim modelima pokazalo se da kod ALPPS-a, hipertrofija FLR-a direktno korelira s volumenom FLR-a (manji FLR brže i hipertrofira) što je u suprotnosti s karakteristikama regeneracije nakon parcijalnih resekcija jetre (195, 196). S obzirom na akutno i potpuno podvezivanje grane portalne vene, dolazi do hemodinamskih promjena u odgovarajućem režnju jetre. Portalni protok krvi kroz FLR povećao u prosijeku sa 70.2 na 197.0 mL/min/100 g uz povećanje portalnog tlaka od 9.0 na 14.5 mmHg. Protok kroz FLR se potom gotovo normalizira (smanjuje se na 87.4 mL/min/100 g) tijekom sljedećih 7-10 dana u periodu do drugog akta zahvata (197).

Dosada nisu provedena istraživanja utjecaja same transeksijske linije, odnosno volumena preoperativnog FLR-a i DPL-a na hipertrofiju FLR-a kod ALPPS-a. Za standardne hepatektomije, jedno istraživanje pokazalo je da postoje razlike u intenzitetu regeneracije između lijeve i desne hepatektomije na način da je hipertrofija izraženija kod desne hepatektomije gdje povećanje ostatne jetre iznosi 28–64% do šestog postoperativnog mjeseca (198).

1.3.4. Dosadašnji rezultati ALPPS-a i usporedba sa srodnim metodama

Sve učestalijom upotrebom ALPPS postupka, očekivali su se i rezultati ALPPS-a u usporedbi s dotadašnjim sličnim tehnikama. ALPPS ima svoje prednosti i nedostatke te je najčešće uspoređivan s PVE-om i hepatektomijom u dva stadija jer su to metode kojima je također glavna uloga promocija jetrene hipertrofije koja omogućuje radikalno odstranjenje tumora. Osim toga, ALPPS je uspoređivan i sa standardnim hepatektomijama radi objektivne procijene sigurnosti metode te dugoročnih onkoloških rezultata. Tako su istraživanja stupnja hipertrofije kod ALPPS-a, PVE-a i TSH-a pokazala bržu i intenzivniju hipertrofiju FLR-a kod ALPPS-a (34.4–143.9%), i kod ljudi i kod životinja, u odnosu na PVE (35-48%) i TSH (199-202). Prednost PVE-a je manja invazivnost, ali se u 20-30% ne provede resekcija zbog nedostatne hipertrofije FLR-a (203, 204). Stoga primjerice kod sFLR <20%, uspješan PVE očekuje se u samo 10% bolesnika (koji bi omogućio radikalnu resekciju tumora). ALPPS s druge strane omogućuje takvu resekciju i kod bolesnika s FLR-om <15% (204). Time je ALPPS omogućio veću stopu uspješne resekcije jetre u odnosu na PVE i kod CRLM-a i kod HCC-a (205, 206).

Hepatektomija u dva stadija, prema nekim istraživanjima, rezultirala je hipertrofijom FLR-a čak usporedivom i s ALPPS-om, uz nešto manji morbiditete. Međutim, glavni nedostatak TSH-a je rizik progresije tumora u periodu između dva stadija koji može dosezati i 4-8 tjedana (208, 209). Međutim i ovdje je ALPPS radi intenzivnije hipertrofije rezultirao većom stopom provođenja hepatektomije (drugog akta) (210). Treba istaknuti da je preciznija usporedba ove dvije metode otežana činjenicom da su se kod TSH-a u mnogim slučajevima koristile dodatni zahvati poput PVE-a ili TACE-a.

Bez obzira na gore navedena komparativna (ali retrospektivna istraživanja) treba naglasiti da prilikom donošenja odluke o liječenju CRLM-a, postoji na raspolaganju cijeli spektar kirurških i nekirurških postupaka, te svaki od njih ima određene indikacije. Stoga se ALPPS ne može razmatrati kao alternativni postupak nekoj drugoj metodi, nego postupak indiciran kada druge manje invazivne metode ne bi postigle adekvatan hipertrofijski učinak. Stoga, iako sa znanstvenog aspekta možemo uspoređivati navedene metode, s kliničkog aspekta usporedbe nemaju veći značaj. Primjerice, PVE će se koristiti kada je potrebna manje opsežna hipertrofija čitavog lijevog režnja, a TSH ukoliko ciljni rast volumena nije ograničen samo na određeni režanj (211).

Jasno, treba izbjeći i nepotrebno korištenje ALPPS-a kada bi i standardna resekcija ili kombinacije resekcije i ablacije bile adekvatne za uspješno radikalno odstranjenje tumora. U

jednoj seriji i više od 15% ALPPS postupaka provedeno je kod bolesnika koji nisu imali indikaciju za operaciju u dva stadija (212).

1.3.5. ALPPS registar te budućnost ALPPS-a

ALPPS registar osnovan je 2012. godine pri Kliničkom bolničkom Centru Zurich (Švicarska), a pod vodstvom Prof. Pierre-Alain Clavien-a i njegovih suradnika te mu je svrha izrada kvalitetnih retrospektivnih i prospektivnih istraživanja na većem broju slučajeva kroz multicentričnu/multinacionalnu suradnju. Razvijena je sigurna online platforma kroz koju licencirani kirurzi unose podatke o bolesnicima te se u svrhu prethodno prijavljenih i odobrenih istraživanja omogućuje razmjena radioloških snimaka, volumetrijskih i ostalih kliničkih podataka. Bolesnici su anonimizirani te u nijednom koraku nije moguće unijeti osobne identifikacijske podatke bolesnika. Nakon što institucionalni znanstveni odbor i etički odbor odobre zahtjev za započinjanjem istraživanja, istraživač dobiva dozvolu za korištenje podataka u svrhu prijavljenog znanstvenog istraživanja. Ovisno o vrsti i potrebama istraživanja, kirurzi mogu po potrebi biti kontaktirani kao bi se prikupili dodatni radiološki, klinički i laboratorijski podaci. Vrijednost registra je i u tome što omogućuje analizu velikog broja bolesnika jer s obzirom na uske indikacije, ALPPS u pojedinim institucijama nije dosezao više od nekoliko desetaka slučajeva.

Na Zavodu za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa Kliničkog bolničkog centra Zagreb obavljaju se najsloženiji operativni zahvati iz područja jetrene kirurgije uključujući i proširene hepatektomije, te transplantacije (kadaverične te sa živih donora), a postoji i mogućnost provođenja PVE-a, TACE-a te embolizacije ogranaka portalne vene i jetrene arterije. Stoga je i ALPPS razmotren, a potom i prihvaćen kao metoda u liječenju uznapredovalih maligniteta jetre. U KBC-u Zagreb, ALPPS je prvi put je učinjen 2015. godine (Dr. Boško Romić) te se otada redovno koristi kao metoda za bolesnike s primarnim i sekundarnim tumorima jetre kod kojih zbog premalog FLR-a nije moguće učiniti standardne hepatektomije. ALPPS se pokazao kao sigurna i uspješna metoda posebice kod CRLM-a s morbiditetom usporedivim sa standardnim hepatektomijama, dok dugoročni onkološki rezultati odgovaraju objavljenim u literaturi. Zajedno s uvođenjem ALPPS-a, omogućena je i CT volumetrija na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju što je olakšalo preoperativno planiranje liječenja te znanstvena istraživanja.

Klinička i bazična istraživanja ALPPS-a, ali i ostalih metoda modulacije FLR-a i dalje su aktualna s obzirom na mnogo nepoznanica o mehanizmima jetrene hipertrofije te funkciji

same jetre između dva stadija te tijekom postoperativnog oporavka. ALPPS ostaje fiziološki zahtijevan kirurški postupak često praćen ozbiljnim komplikacijama te se preporuča da se provodi samo u visoko specijaliziranim centrima. Zahvaljujući unaprjeđenju tehnike i boljem razumijevanju procesa hipertrofije, sigurnost metode je postala prihvatljiva tako da se ALPPS danas redovno koristi u liječenju multiplih bilobarnih jetrenih presadnica, u slučajevima gdje standardna hepatektomija nije indicirana zbog premalenog FLR-a.

Činjenica da je kod ALPPS-a stupanj hipertrofije pokazivao široku varijabilnost od 20% do 250% (213), još je više stavila naglasak na potrebu preciznijeg definiranja čimbenika hipertrofije. Novija istraživanja na većem broju bolesnika dijelom su to i postigla pa se prosječni stupanj hipertrofije pretežno kreće od 60-100% (166, 169, 176, 214).

Međutim, kako su se razvijale nove varijacije ALPPS-a i povećao broj slučajeva s različitim transekcijskim linijama (lijevi, desni i monosegmentalni ALPPS) varijabilnost hipertrofije ponovno je postala izražena, a to je zahtijevalo nova istraživanja i znanstvenu reevaluaciju ALPPS-a. Očekuju se daljnje tehničke modifikacije ALPPS-a s tendencijom smanjivanja invazivnosti i što sigurnijeg načina transekcije jetrenog parenhima. Za vidjeti je da li će ALPPS biti zamijenjen već navedenim novijim strategijama (*vidi poglavlje 1.2.4. Dosadašnje metode modulacije jetrene hipertrofije*) ili će one predstavljati jednu od komplementarnih metoda u liječenju bilobarnih presadnica u jetri. Uloga metoda starijih od ALPPS-a, poput PVE-a i TSH-a također će biti preispitana. TSH će vjerojatno biti korišten samo sporadično, primarno radi rizika od progresije tumora između dva stadija, dok bi se PVE mogao koristiti u kombinacijama s embolizacijom jetrene vene ili jetrene arterije.

Najnoviji postupak koji je privukao pažnju zadnjih godina je totalna venska deprivacija čiji su se rezultati također uspoređivali s PVE-om. Kod ove metode je uočen medijan hipertrofije FLR-a od medijan 135% (IQR: 123%-154%) s medijanom preživljenja od 26.4 mjeseci (215). I kombinacija ALPPS-a i LVD-a dala je ohrabrujuće rezultate, ali daljnja istraživanja trebaju potvrditi sigurnost i efikasnost postupka. Očekuju se i rezultati istraživanja drugih kombiniranih metoda poput sekvencijalne PVE-a i transarterijske embolizacije kod koje uz hipertrofiju FLR-a od 15-20% dolazi i do nekroze tumora uslijed embolizacijom inducirane ishemije (216). Izgledno je da će ALPPS i druge metode indukcije jetrene hipertrofije ostati jedna od glavnih tema kliničkih i bazičnih istraživanja iz područja jetrene kirurgije.

1.4. Kolorektalni karcinom i jetrene presadnice

1.4.1. Epidemiologija, patofiziologija i dijagnostika

Kolorektalni karcinom (engl. colorectal cancer – CRC) je treći najčešći maligni tumor i četvrti onkološki uzrok smrti i čini oko 9% svih karcinoma te stoga predstavlja značajan javnozdravstveni problem. Kumulativni rizik tijekom života iznosi 5%, a pojavnost u zapadnom svijetu 45–50/100,000. U Europi CRC čini 12.2% svih smrti uzrokovanih malignim tumorom. Globalna pojavnost CRC-a je u porastu, posebice u zapadnim zemljama, a trend se očekuje i u budućnosti. Smatra se da je razlog sjedilački način života, porast pojavnosti debljine, konzumacije alkohola, pušenje i konzumacija crvenog mesa (217).

Jetra je najčešće sijelo presadnica CRC-a te je kod metastatske bolesti ona jedino sijelo tumora u 30-40% (218). Ovo se objašnjava venskom drenažom debelog crijeva putem portalnog krvotoka koji direktno povezuje jetru sa kolorektalnim dijelom probavnog trakta. Proces metastaziranja je složen, multifaktorijalan i stupnjevit. Većinom se može objasniti principima metastaziranja drugih karcinoma koji obuhvaćaju epitelno mezenhimalnu tranziciju tumorskih stanica, invaziju tumora u okolna tkiva i krvne žile gdje maligne stanice preživljavaju te konačna implantacija u jetru (219). U vrijeme postavljanja dijagnoze CRC-a, 25-30% bolesnika već ima jetrene presadnice, dok će polovica razviti presadnice u daljnjem tijeku bolesti. CRLM su glavni uzrok smrti bolesnika s CRC-om, te su uz lokalnu uznapredovalost tumora, često i uzrok inicijalne neresektabilnosti (220). Daljnji problem jest da i nakon kurativne resekcije presadnica, čak do 70% razvije povrat maligne bolesti u jetri ili izvan nje.

CRLM su češće u desnom režnju u odnosu na lijevi s omjerom 2:1 kod unilobarne distribucije presadnica (221). Gotovo 50% bolesnika s jetrenim presadnicama ima bilobarnu distribuciju u trenutku dijagnoze (222). Osim veličinom desnog režnja, ovaj omjer se objašnjava i načinom protoka kroz račvište glavne portalne vene. Desna portalna grana se praktički nastavlja na glavnu portalnu venu, a lijeva grana se odvaja pod oštrim kutom. Radi toga je protok kroz DPG laminaran što znači da se krv iz gornje i donje mezenterične vene samo djelomično miješaju u glavnoj portalnoj veni na način da gornja mezenterična vena opskrbljuje krvlju uglavnom desni režanj dok donja mezenterična vena u jednakoj mjeri opskrbljuje oba režnja. Posljedično tome čak i kod tumora lijevog kolona presadnice su češće u desnom režnju u omjeru 1.57:1 (223).

Najbitnija uloga dijagnostike nakon otkrivanja jetrenih presadnica te patohistološke analize primarnog tumora jest procjena resektabilnosti. CRLM se mogu dijagnosticirati

sinkrono s primarnim tumorom (prije/za vrijeme operacije ili unutar 6 mjeseci od operativnog zahvata) ili metakrono (nakon 6 mjeseci od zahvata). Metakrone presadnice povezane su s boljom prognozom (224).

Trifazični CT je najčešće korištena radiološka metoda za otkrivanje jetrenih presadnica, ali i drugih znakova proširenosti CRC-a uz osjetljivost >90% (225). MR ima i veću osjetljivost, ali se koristi mnogo rjeđe radi radi visoke cijene i nedostupnosti. Ultrazvuk je široko dostupan i neškodljiv te se ovom metodom često postavlja prva sumnja na prisustvo jetrenih presadnica, a izrazito je koristan kada se koristi intraoperativno prilikom detekcije presadnica ili kao pomoć pri određivanju resekcijskih linija. Druge metode poput PET skeniranja i scintigrafije ne koriste se rutinski, ali u slučaju nejasnog nalaza CT-a, mogu se koristiti kod odabranih bolesnika.

1.4.2. Procjena resektabilnosti i liječenje CRLM-a

Jetrene presadnice glavni su uzrok smrtnosti od CRC-a te nakon kurativnog liječenja primarnog tumora, sinkrona ili metakrona pojava presadnica predstavlja kritičnu točku u tijeku bolesti. Velik izazov predstavlja i činjenica da čak i nakon resekcije CRLM-a i do 70% bolesnika razvije recidiv tumora (226). Dio njih može biti ponovno resecirano ili tretirano ablativnim metodama (227). U vrijeme dijagnoze, samo je 15-20% bolesnika podobno za kirurški zahvat s obzirom na broj, veličinu i lokalizaciju presadnica te stanje jetre i pridružene bolesti (228-230). Posljednja dva desetljeća postoje značajni pomaci u liječenju CRC-a zahvaljujući efikasnijem probiru, novim onkološkim terapijama i modernijoj kirurškoj tehnici. Međutim unatoč navedenim naprecima, preživljenje četvrtog stadija bolesti i dalje je nisko, osobito za bolesnike koji nisu podobni za resekciju (225, 231). Općenito, u slučaju klasične kemoterapije medijan preživljenja je 12 mjeseci, a uz moderniju biološku i imunoterapiju može dosegnuti 23-30 mjeseci (232). Nasuprot tome, kod bolesnika nakon kurativne metastazektomije, medijan preživljenja doseže 6.6 godina (233).

Smrtnost kod CRLM-a ovisi o prognostičkim čimbenicima poput genetskih mutacija tumora, rekurentnosti bolesti, stadija i stupnja primarnog tumora. Navedeni parametri korišteni su u bodovnim sustavima za procjenu rizika recidiva tumora. Najpoznatiji su Fong, GAME i CERR bodovni sustav koji mogu pomoći u odabiru optimalnog pristupa u liječenju CRLM-a. S obzirom na sve navedeno osnovni cilj onkološkog liječenja CRLM-a je dovesti malignu bolest u stanje resektabilnosti jer radikalna resekcija svih jetrenih presadnica predstavlja jedinu mogućnost značajnijeg preživljenja i jedini je način kurativne terapije. Resekcija omogućuje

potpuno odstranjenje presadnica te patohistološku analizu kirurškog preparata uključujući i genetsku/molekularnu analizu.

Povećanje postotka bolesnika podobnih za kiruršku resekciju nastoji se povećati novijim kirurško-onkološkim strategijama, a jednu predstavlja i ALPPS (234). Metastatska bolest može biti resektabilna ili neresektabilna, dok granična resektabilnost (inicijalna neresektabilnost), termin koju određena stručna društva prihvaćaju, i dalje nije jasno definirana, a označava stanje u kojem s tehničkog i onkološkog aspekta u određenom trenutku liječenja nije sigurno provesti kirurški zahvat.

Resektabilnost jetrenih presadnica nije bilo jednostavno definirati te se kroz povijest pokušalo upotrebom raznih kriterija olakšati odabir bolesnika za resekciju. Većina kriterija uzimala je u obzir broj i veličinu presadnica pa su jedno vrijeme bilobarna bolest, više od 3 presadnice i nemogućnost širine resekcijskog ruba >10 mm, smatrani kontraindikacijom za resekciju (235, 236). Ipak, istraživanja su pokazala da preživljenje nije vezano za broj ili veličinu presadnica (225, 237). Tako danas prema konsenzusu najrelevantnijeg stručnog društva, Američke HPB asocijacije, vrijedi da se presadnice smatraju resektabilnima dok postoji mogućnost očuvanja funkcionalno dostatnog jetrenog parenhima uz očuvanje adekvatne krvne opskrbe, venske i bilijarne drenaže FLR-a. Ovakvim stavom, veći broj bolesnika može biti podvrgnut kirurškom liječenju. Osim toga, napredak u radiološkoj dijagnostici i obradama snimaka te metodama indukcije hipertrofije jetre kao i razvojem tehnika koje štede parenhim (engl. parenchyma sparing) proširile su se dodatno indikacije za resekciju (235, 238).

Unatoč ovom naizgled jednostavnom kriteriju, liječenje jetrenih presadnica ipak je složenije jer u obzir treba uzeti i opće stanje bolesnika i pridružene bolesti, biološke karakteristike tumora (osobito molekularne markere BRAF i RAS i MMR) te mogućnost korištenja i nekirurških metoda poput TACE-a, jetrene arterijske infuzijske kemoterapije ili novijih kemoterapeutika (ciljana terapija). Uloga nekirurških metoda kod neresektabilnih CRLM-a je smanjenje broja i veličine presadnica (engl. downstaging) čime se ponekad postiže konverzija u resektabilnu bolest. Kemoterapija s jedne strana omogućuje „downstaging“, ali s druge strane ima negativan utjecaj na jetreni parenhim jer izaziva steatozu i steatohepatitis, a u težim slučajevima i nekrozu hepatocita. Na taj način kemoterapija smanjuje potencijal jetrene regeneracije nakon resekcija (239). Većina kemoterapeutika je hepatotoksična, ali najveća toksičnost je opažena kod metotreksata, capecitabina, ciklofosfamida i doksorubicina.

Osim veličine ostatnog dijela jetre, ključan čimbenik pri planiranju resekcija je utvrđivanje mogućnosti odstranjenja svih presadnica. Preporuča se da udaljenost resekcijskog ruba od tumora bude 1 cm iako novija istraživanja pokazuju da ne postoji značajna razlika u

ishodima i kada je taj rub i manji od 1 cm (240). Europsko društvo za medicinsku onkologiju, radi daljnjih pojašnjenja, 2016. donosi zaključke, definicije i smjernice vezane za CRLM. Vezano za resektabilnost preporuka je da se procjenjuje s dva aspekta: tehničkog i onkološkog (241). U kategoriji tehničke resektabilnosti postoje dvije grupe bolesnika. Gruppu A čine oni kod kojih nije moguće sačuvati 30% FLR-a, Gruppu B kod kojih je takav FLR moguće postići tek nakon gore navedenih metoda ablacije ili modulacije jetrenog parenhima.

U onkološkoj kategoriji uzima se u obzir simultanost CRLM-a, prisustvo >5 presadnica i progresija tumora tijekom kemoterapije. Ukoliko postoji jedan od kriterija, bolesniku se pripisuje kategorija C. Bolesnici kategorizirani u gruppu A te oni kod kojih postoje i B i C kriteriji, smatraju se inicijalno nereseptabilnima i kod njih je potrebno provesti palijativnu ili konverzijsku kemoterapiju. Ovdje granična resektabilnost i dalje nije jasno definirana i postoji kad je tehnički moguće provesti zahvat, ali s onkološke strane postoje loši prognostički čimbenici. Međutim, postoje neslaganja među studijama o definiciji loših prognostičkih čimbenika. I dok dio autora smatra da broj presadnica ≥ 4 , maksimalni promjer ≥ 5 cm, i CEA ≥ 100 ng/mL stavljaju bolesnika u gruppu granično resektabilnih, drugi smatraju da vrijednost FLR-a te blizina tumora do većih vaskularnih struktura također ima ulogu u procijeni resektabilnosti (242). Ipak, u slučajevima granične resektabilnosti, postoji konsenzus da je uvijek indicirana neoadjuvantna kemoterapija.

Što se tiče kirurških opcija, kod manjih i pojedinačnih metastaza indicirana je metastazektomija ili segmentalna (anatomska) resekcija. Kod većih presadnica, osim segmentalne ili bisegmentalne resekcije, indicirane su neanatomske resekcije uz očuvanje što većeg volumena zdravog jetrenog parenhima. Nadalje, u slučaju monolobarnog prisustva presadnica difuzno po pojedinom režnju, indicirana je klasična lijeva ili desna hepatektomija bez preoperativne kemoterapije. S druge strane, kod jetre koja je difuzno prožeta presadnicama, difuzne karcinomatose ili nereseptabilne ekstrahepatalne bolesti te lošeg općeg stanja bolesnika, suportivna ili sistemska palijativna kemoterapija ostaju jedina razumna opcija.

Duž ovog spektra prezentacija CRLM-a, postoji unutar već ranije spomenute grupe granično resektabilnih, dio bolesnika kod kojih inicijalno nije moguće provesti resekciju radi premalog FLR-a pa se provodi jedan ili više tipova liječenja s ciljem povećanja FLR-a. Na taj način se stvaraju povoljni uvjeti za veliku jetrenu resekciju, a to se može postići hipertrofijom FLR-a ili smanjenjem broja i veličine presadnica u ostalom djelu jetre. Hipertrofija FLR-a se postiže metodama modulacije jetrenog parenhima metodama kao što su PVE ili ALPPS, dok se smanjenje veličine tumora postiže kemoterapijom i ablativnim metodama (radio-frekventna ablacija, ablacija etanolom i krioterapija), metodama intravaskularne aplikacije

kemoterapeutika bez ili u kombinaciji s embolizacijom (TACE) ili segmentalnom/lobarnom radijacijom.

Ekstrahepatalne presadnice dugo su se smatrale apsolutnom kontraindikacijom za kiruršku resekciju. Međutim, kod odabiranih bolesnika s limitiranom karcinomatozom, minimalnom hilarnom limfadenopatijom ili resektabilnim plućnim metastazama, kirurška resekcija daje pozitivne onkološke ishode, čak i izlječenje koje je u jednom istraživanu doseglo i 19% (243).

Transplantacija jetre za CRLM je tema stručnih i znanstvenih rasprava i rezultati iz nekoliko država su pozitivni. Međutim, još nije prihvaćena kao standardna metoda za CRLM ponajviše radi problema nedostatka donora (244). Rezultate novog koncepta transplantacije jetre, tzv. RAPID postupka, koji spada pod eksperimentalnu kirurgiju, još čekamo. Princip je presađivanje malog presatka (2. i 3. segment) odraslom primatelju gdje se isti implantira uz resekciju 2/3 segmenta te podvezivanje desne portalne grane. Potom se nakon očekivane hipertrofije presatka kompletira hepatektomija odstranjenjem ostatka jetre (245). Kada se razmatra ALPPS u liječenju CRLM-a, glavni čimbenik u procijeni resektabilnosti i ovdje jest FLR, ali i dalje se naglašava da mora postojati adekvatni krvni protok i bilijarna drenaža, te odsustvo ekstrahepatalne bolesti. Nema specifičnih smjernica vezane za broj ili veličinu presadnica.

2. HIPOTEZA

Hipertrofija ostatnog volumena jetre povezana je s lokalizacijom transekcijske linije kroz jetru u prvom aktu ALPPS-a.

3. CILJEVI RADA

3.1. Opći cilj

Opći cilj ovog istraživanja je analiza hipertrofije ostatnog dijela jetre kod ALPPS-a ovisno o transekcijskoj liniji kroz jetru upotrebom CT/MR volumetrije na preoperativnim i kontrolnim snimkama.

3.2. Specifični ciljevi

Specifični ciljevi su:

1. Odrediti prosječne totalne volumene jetre, volumen FLR-a te volumen deportaliziranog dijela jetre za svaku pojedinu skupinu ispitanika.
2. Odrediti korelaciju između preoperativnog volumena FLR-a i hipertrofije jetre,
3. Odrediti promjene volumena FLR-a i TLV-a između prvog stadija i kontrolne volumetrije.
4. Analizirati rane postoperativne (morbidity i smrtnost) te jednogodišnje ishode (jednogodišnje preživljenje i jednogodišnje preživljenje bez pojave recidiva).
5. Istražiti utjecaj sinkrone resekcije primarnog kolorektalnog karcinoma i ALPPS-a na hipertrofiju ostatnog volumena jetre te ishode liječenja.
6. Usporediti hipertrofiju ostatnog volumena jetre između ALPPS-a i standardnih hepatektomija mjerenu 6-12 mjeseci nakon operativnog zahvata.

4. MATERIJALI I METODE

4.1. Dizajn istraživanja i definicija varijabli

Provedeno je multicentrično, opažajno, kohortno istraživanje temeljeno na konsekutivnoj seriji slučajeva bolesnika liječenih u KBC-u Zagreb (Hrvatska) te KBC-u Zurich (Švicarska) koji je omogućio razmjenu podataka u svrhu ovog istraživanja preko zaštićene mrežne platforme „ALPPS.net“. Istraživanje je odobrio znanstveni odbor ALPPS registra (2.4.2015.) gdje se podaci prikupljaju od 2013. godine dok su podaci o bolesnicima iz KBC-a Zagreb dobiveni korištenjem bolničkog informacijskog sustava KBC-a Zagreb. Istraživanje i korištenje podataka u svrhu izrade ove disertacije odobrilo je institucionalno etičko povjerenstvo (5.4.2019.).

Bolesnici su upoznati sa svrhom istraživanja prilikom pribavljanja informiranog pristanka za operativni zahvat. Osobni podaci bolesnika nisu prezentirani u ovome radu. Kirurški postupak proveden je po standardiziranim načelima jetrene resekcije odnosno ALPPS-a opisanih u uvodu (*vidi poglavlje 1.3.2. Indikacije i tehničke karakteristike ALPPS-a*). Nisu učinjene dodatne radiološke ili laboratorijske pretrage u svrhu izrade ovog istraživanja. Eventualne dodatne radiološke pretrage su provedene prema prihvaćenim medicinskim indikacijama ovisno o postoperativnom tijeku. Laboratorijske pretrage (kompletna krvna slika, jetreni enzimi i koagulacijski parametri) učinjeni su preoperativno te svaki dan između dva stadija, dok su nakon drugog stadija učinjene ovisno o uobičajenim medicinskim indikacijama vodećih liječnika.

Prikupljeni su demografski i antropometrijski podaci o bolesnicima, podaci o stanju jetre, karakteristike primarnog tumora i presadnica, totalni i regionalni volumeni jetre te postoperativni (morbidityet i smrtnost unutar 3 mjeseca od zahvata) i jednogodišnji ishodi liječenja (ukupno preživljenje i preživljenje bez recidiva).

Istraživanje vezano za glavni cilj i hipotezu obuhvatilo je bolesnike s CRLM-om tijekom minimalno 12 mjeseci praćenja. Uključni kriteriji bili su: dob veća od 18 godina; radiološki verificirane multiple jetrene presadnice; patohistološki verificiran adenokarcinom kao primarni tumor kolona/rektuma; provedena oba akta ALPPS postupka; dostupnost najmanje dvije radiološke (CT ili MR) snimke abdomena s intravenskim kontrastom od kojih je jedna dio preoperativne obrade tumorskog stadija (engl. staging), a druga učinjena prije drugog akta. Kriteriji neuključivanja su bili: dob niža od 18 godina; presadnice nekolorektalnih karcinoma ili kolorektalnih tumora koji nisu karcinom (npr. NET ili GIST); nepotpuno

proveden ALPPS (parcijalna transekcija parenhima ili nestandardna transekcijska linija); prethodno provedene velike resekcije jetre ili PVE; prisustvo ciroze, portalne hipertenzije, opstruktivne žutice ili fibroze jetre uzrokovane kemoterapijom. Za postizanje ostalih ciljeva istraživanja, dodatno je analizirana grupa bolesnika kod kojih je provedena sinkrona resekcija tumora uz ALPPS, a uz prethodne, dodatni uključni kriterij je bio provođenje kurativne resekcije primarnog tumora jednim od navedenih zahvata i to tijekom prvog akta ALPPS-a: totalna/subtotalna kolektomija, resekcija rektuma, abdominoperinealna resekcija, desna/lijeva hemikolektomija, subtotalna kolektomija ili resekcija transverzalnog kolona. Za analizu hipertrofije ostatne jetre kod standardnih hepatektomija korišten je radiološki materijal i klinički podaci o bolesnicima s KBC-a Zagreb te je dodatni uključni kriterij bio: provođenje velike (engl. „major resection“) resekcije jetre (najmanje tri susjedna segmenta). Period istraživanja za pojedini istraživački cilj prikazan je u „Rezultatima“.

Definicije varijabli:

Indeks tjelesne mase (ITM) – *omjer tjelesne mase (u kg) i kvadrata visine (u m)*

Interval hipertrofije (IH) označava period između prvog akta ALPPS-a i kontrolne volumetrije u danima.

Interval između dva akta (engl. interstage interval - ISI) označava period između prvog i drugoga akta ALPPS-a u danima.

Interval između dvije volumetrije (engl. inter-volumetric interval - IVI) – Interval između dvije radiološke pretrage na kojima je učinjena volumetrija u danima.

Bolesnici su podijeljeni u tri skupine ovisno o transekcijske liniji: **skupina DPH** (desna proširena hepatektomija); **skupina DH** (desna hepatektomija) i **skupina LH** (lijeva hepatektomija).

Volumetrijski parametri uključuju:

Ukupni volumen jetre (engl. total liver volume; TLV) – Volumetrijom izmjeren volumen cijele jetre uključujući i volumen tumora.

Budući ostatni volumen jetre (engl. future liver remnant; FLR) – Dio jetre koji se planira sačuvati, a koji ostaje perfundiran portalnom i arterijskom krvi nakon prvog akta.

Volumen deportalizirane jetre (engl. deportalized lobe - DPL) – Dio jetre kroz koji nakon prvog akta ne postoji portalni protok.

Stupanj hipertrofije (SH) ostatnog volumena jetre definiran je kao povećanje volumena između prvog akta i kontrole volumetrije. Apsolutna promjena SH-a je izražena u mililitrima dok je relativna promjena izražena u postocima.

Standardizirani ostatni volumen jetre (sFLR) predstavlja omjer volumena FLR-a i TLV-a i u našem se istraživanju izražava apsolutnim brojkama, iako se može izraziti i kao postotak. Radi lakšeg razumijevanja u tekstu se koristi kratica FLR/TLV umjesto sFLR.

Kinetička stopa rasta (engl. kinetic growth rate - KGR) izračunava se dijeljenjem SH-a s periodom (u danima) između prvog akta i kontrolne volumetrije. Također, može se izraziti kao postotak rasta volumena po danu, ili apsolutno u mililitrima (ukupni porast FLR-a u ml/interval hipertrofije).

Fong score (246) – Bodovni sustav za predviđanje pojave recidiva nakon resekcije jetre; uključuje status limfnih čvorova primarnog tumora, period od dijagnoze do pojave presađnice u jetri, preoperativnu vrijednost CEA markera i veličinu najvećeg tumora u reseciranoj jetri.

Sinkroni postupak se definira kao radikalna resekcija primarnog kolorektalnog karcinoma tijekom prvog akta ALPPS-a.

Postoperativno zatajenje jetre definirano je prema "50-50 kriteriju" koji označava istovremeno sniženu vrijednost protrombinskog vremena ispod 50% i povećanje serumskog bilirubina iznad 50 $\mu\text{mol/L}$ petog postoperativnog dana. Svi volumeni su izraženi u mililitrima dok su regionalni volumeni (FLR i DPL) dodatno izraženi u postocima (kao udio u ukupnom volumenu jetre).

4.2. Volumetrijska analiza i statistička obrada podataka

Radiološke snimke analizirane su putem institucionalnih programskih alata za volumetrijsku analizu; u Kliničkom bolničkom centru Zagreb (KBC Zagreb) pohranjene su u PACS sustavu (engl. Picture Archiving and Communication System), a za volumetrijsku analizu korištena je je programska podrška „syngo.via“ (proizvođača Siemens Healthineers, Forchheim, Njemačka) ili su nakon primitka potpunih snimaka u obliku DICOM datoteke (na prijenosnim diskovima ili mehanizmom teleradiologije iz vanjskih ustanova) snimke obrađene od strane autora korištenjem „open source“ programskog alata „ImageJ2“ (National Institutes of Health and the Laboratory for Optical and Computational Instrumentation, LOCI, University of Wisconsin) uz asistenciju radiologa specijaliziranog za CT abdomena i dijagnostiku bolesti jetre. Nakon manualne delineacije granica jetre ili tumora, željeni volumeni su kalkulirani koristeći gore naveden programski alat. Najmanje dvije CT ili MR radiološke snimke s intravenskim kontrastom u 3 faze učinjene su prema protokolu za određivanje stadija (engl. staging) tumora jetre na kojima je učinjena volumetrijska analiza snimaka u venskoj fazi po principima poluautomatizirane volumetrije (*vidi poglavlje 1.1.3. Volumenske značajke jetre i volumetrija*). Volumeni intrahepatalnih krvnih žila u dijelu jetre označenih za resekciju odnosno FLR, uključeni su u volumetrijske izračune, dok su isključene okolne ekstrahepatalne krvne žile, portalna vena i donja šuplja vena te žučni mjehur.

Za pripremu podataka koristio se licencirani Microsoft Office Excel (verzija 16.0., 2016. godina), a rezultati istraživanja prikazani su tablično i grafički koristeći licencirani GraphPad Prism 8 (Dotmatics. © 2023) računalni alat dok se za statističku obradu koristio licencirani IBM SPSS Statistics, verzija 25.0 (Chicago, IL SPSS In). Kolmogorov-Smirnovljevim testom utvrđivana je normalnost raspodjele pojedinih parametara te se ovisno o rezultatima primjenjivao odgovarajući parametrijski/neparametrijski test. Kategorijske vrijednosti prikazane su kroz apsolutne brojeve i pripadajuće frekvencije dok su kontinuirane vrijednosti prikazane kao medijan i interkvartilni raspon za nenormalno distribuirane, a standardna devijacija i SD za normalno distribuirane varijable. Za usporedbu pojedinih vrijednosti između skupina korišteni su Fisherov egzaktni test ili Fisher-Freeman Haltonov test (kategorijske vrijednosti) te Mann-Whitney U test ili Student t test (za kontinuirane vrijednosti). Za uspoređivanje triju skupina korišteni su Kruskal–Wallis i ANOVA (analiza varijance) test, a kod statističkih značajnih rezultata pojedine skupine su među sobom uspoređivane odgovarajućim „post-hoc“ testovima. Za analizu linearne korelacije između volumetrijskih značajki jetre i hipertrofije FLR-a korišten je Pearsonov koeficijent korelacije. Postoperativni

morbiditet i smrtnost stupnjevani su prema Clavien-Dindo klasifikaciji (247). Čimbenici rizika za razvoj postoperativnog zatajenja analizirani su binarnom logističkom regresijom, a analiza ROC krivulje korištena je za procjenu diskriminatorne sposobnosti stupnja hipertrofije u predviđanju postoperativnog morbiditeta i PHLF-a. Analiza jednogodišnjeg preživljenja te jednogodišnjeg preživljenja bez povrata bolesti provedena je po Kaplan-Meier metodi, a rezultati su uspoređivani korištenjem log-rank testa. Razlika u vrijednostima smatrana je značajnom kod $p < 0.05$.

5. REZULTATI

5.1. Opći podaci o istraživanjima i broj bolesnika prema skupinama

Ukupno je analizirano 329 bolesnika iz dvije istraživačke ustanove od kojih je 137 iz KBC-a Zagreb (117 standardnih hepatektomija i 21 ALPPS) te 192 iz KBC Zurich (192 ALPPS-a od kojih je 49 sinkronih ALPPS postupaka) što je prikazano u **Tablici 3**. Za određivanje povezanosti transekcijske linije i hipertrofije FLR-a analizirana je serija od 164 bolesnika iz perioda od 1.1.2014. - 31.12.2023. godine. Kod svih bolesnika proveden je standardni ALPPS postupak s podvezivanjem odgovarajuće portalne vene i potpunom transekcijom jetrenog parenhima kroz jednu od tri standardne transekcijske linije. Za istraživanje utjecaja sinkronog ALPPS-a na hipertrofiju FLR-a i ishode liječenja izdvojena je skupina sinkroni ALPPS (S-ALPPS) iz kohorte (n=53) i rezultati volumetrije i kliničkih ishoda su uspoređeni sa standardnim ALPPS-om. Analiza regeneracije jetre nakon standardnih hepatektomija obuhvatila je bolesnike iz KBC-a Zagreb u periodu od 1.1.2010. - 31.12.2023. godine čime smo na raspolaganju imali adekvatne podatke o 112 bolesnika. U sljedećim potpoglavljima redom prikazujemo rezultate vezane za spomenute tri analize.

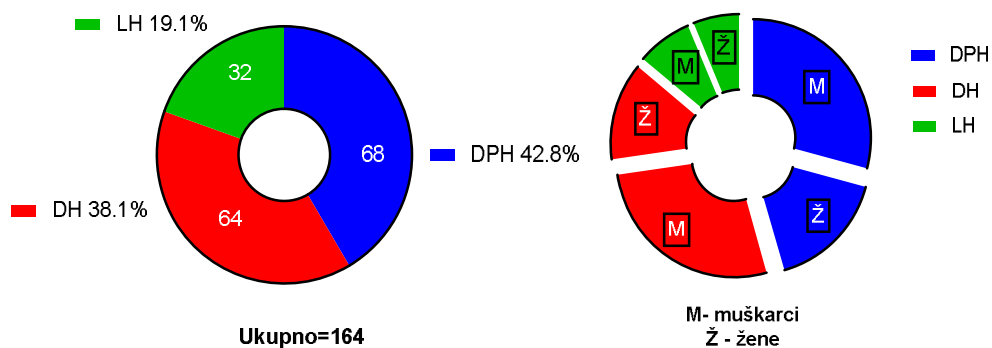
Tablica 3. Broj i raspodjela bolesnika po ustanovama i analiziranim skupinama

KBC Zagreb			KBC Zurich-ALPPS registar	
UKUPNO			UKUPNO	
137			192	
ALPPS	Sinkroni ALPPS	Standardna hepatektomija	ALPPS	Sinkroni ALPPS
21	4	112	143	49

5.2. Karakteristike bolesnika i tumora u analizi transekcijske linije

5.2.1. Demografski i antropometrijski podaci bolesnika

Kod 136 bolesnika proveden je desni ALPPS (**Slika 25**); kod njih 72 s linijom između medijalnog i lateralnog desnog sektora što odgovara desnoj proširenoj hepatektomiji (DPH), a kod njih 64 s transekcijom linijom između lijevog i desnog jetrenog režnja što odgovara standardnoj desnoj hepatektomiji (DH). Kod 32 bolesnika proveden je lijevi ALPPS s podvezivanjem lijeve grane portalne vene i transekcijom linijom kroz 5. i 8. segment jetre što odgovara lijevoj hepatektomiji (LH).



Slika 25. Ukupan broj i raspodjela bolesnika prema skupinama i dobi

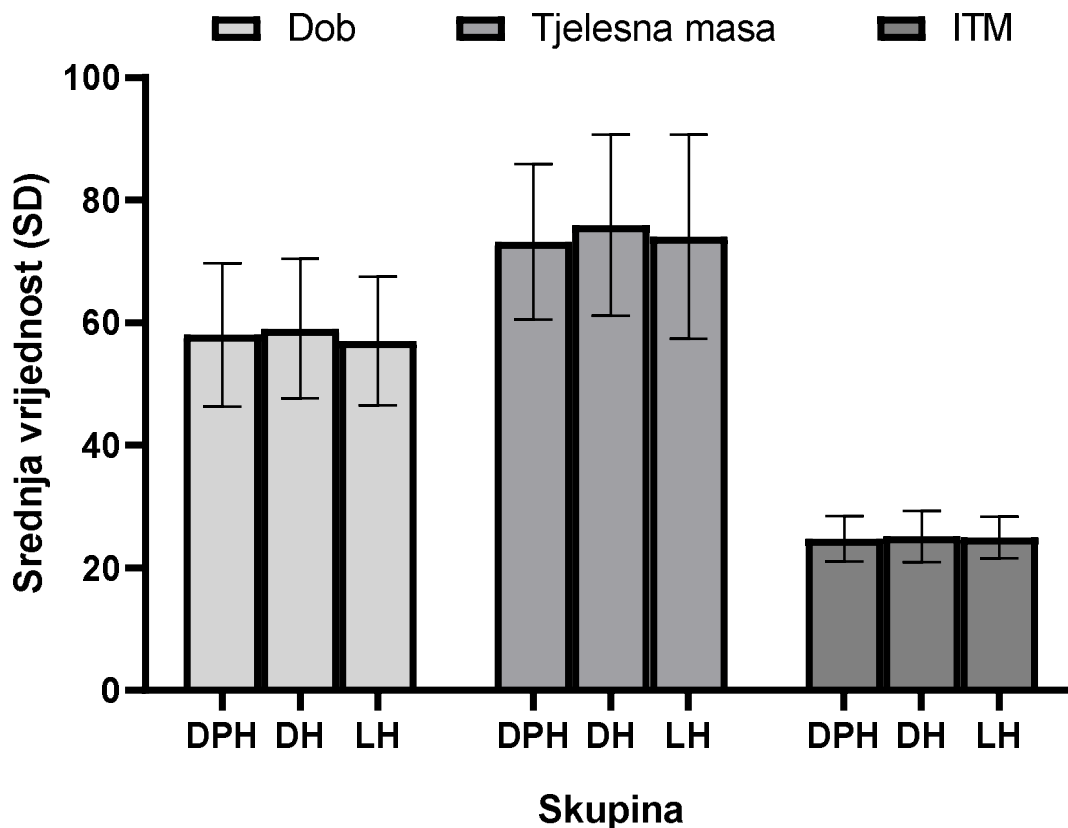
DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija; M – muški; Ž – ženski

Demografski i antropometrijski podaci za pojedine skupine prikazani su u **Tablici 4** kao medijan i interkvartilni raspon te srednja vrijednost \pm standardna devijacija (SD) ovisno o normalnosti distribucije ispitivanih parametara. Muškarci su činili 107 (65.2%) bolesnika, a medijan dobi svih bolesnika iznosio je 58.2 (\pm 11.5) uz raspon od 24 do 76 godina. Dob, spol, tjelesna težina i visina nisu se značajno razlikovale između tri ispitivane skupine (**Tablica 4** i **Slika 26**).

Tablica 4. Antropometrijske karakteristike bolesnika

Skupina	Broj	Dob (godine), srednja vrijednost \pm SD	Spol (M/Ž)	Tjelesna težina (kg), srednja vrijednost \pm SD	Visina (cm), srednja vrijednost \pm SD	Površina tijela, srednja vrijednost \pm SD	ITM (kg/m^2), srednja vrijednost \pm SD
DPH	68	58.1 \pm 11.5	44/24	73.1 \pm 12.9	171 \pm 9.0	1.82 \pm 0.22	24.8 \pm 3.6
DH	64	59.9 \pm 11.4	43/21	75.9 \pm 14.8	173 \pm 9.1	1.85 \pm 0,21	25.1 \pm 4.2
LH	32	57.0 \pm 10.5	20/12	74.0 \pm 16.1	172 \pm 8.7	1.83 \pm 0.24	24.9 \pm 3.4

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija; ITM – indeks tjelesne mase; SD – standardna devijacija; M – muški; Ž – ženski



Slika 26. Dob, tjelesna težina i indeks tjelesne mase prema skupinama

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija; ITM – indeks tjelesne mase; SD – standardna devijacija

5.2.2. Kliničke karakteristike bolesnika i podaci o tumoru

Kliničke karakteristike bolesnika i podaci o tumoru prikazani su u **Tablicama 5 i 6**. Svi bolesnici imali su radiološki potvrđenu bilobarnu metastatsku bolest jetre te patohistološki potvrđen adenokarcinom u odstranjenom preparatu jetre. Kod 75.6% bolesnika prethodno je provedena kemoterapija. U 20.6% svih slučajeva, primarno sjelo tumora činio je rektum te nije bilo značajne razlike u lokalizaciji primarnog tumora između skupina.

Tablica 5. Kliničke karakteristike bolesnika i podaci o tumoru

	Primarni tumor (rektum/kolon)	Kemo-terapija (da/ne)	Sinkrone presadnice (da/ne)	Broj lezija, medijan (raspon)	Presadnice u FLR-u, n (%)	Promjer najvećeg tumora u mm, medijan (IQR)	Fong score (srednja vrijednost ±SD)
Svi	32/132	124/40	93/71	8 (3-16)	87/164 (53.0%)	65 (46-106)	2.8±0.9
DPH	14/54	51/17	38/30	8 (4-13)	10/70 (14.2%)	60 (40-99)	2.8±0.8
DH	13/51	49/15	33/31	9 (3-12)	46/64 (71.8%)	68 (34-110)	3.1±0.9
LH	5/27	24/8	22/10	11 (7-16)	31/32 (96.8%)	74 (49-92)	2.9±0.9

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija; SD – standardna devijacija; IQR – interkvartilni raspon; FLR – engl. future liver remnant

Broj jetrenih presadnica bio je u prosijeku najveći u LH skupini. Kod 31 (96.8%) bolesnika u LH skupini jetrene presadnice bile su u FLR-u. Postotak je iznosio 71.8% u DH te 16.6% u DPH skupini što je bila značajna razlika (**Tablica 6 i 7**). Kod 93 (56.7%) bolesnika iz grupe standardnog ALPPS-a, presadnice su bile sinkrone.

Tablica 6. Usporedba kategorijskih vrijednosti demografskih i kliničkih karakteristika između skupina (prikazane su p-vrijednosti)

Skupina	Spol	Primarni tumor (rektum/kolon)	Kemoterapija	Sinkrone presadnice	Presadnice u FLR	Dijagnostika (CT/MR)
DPH/DH	0.98	0.78	0.69	0.64	<0.01	0.83
DPH/LH	0.26	0.43	0.88	0.20	<0.01	0.71
DH/LH	0.64	0.30	0.86	0.10	<0.01	0.60

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija; FLR – engl. future liver remnant; CT – kompjutorizirana tomografija; MR – magnetska rezonanca

Tablica 7. Usporedba kontinuiranih vrijednosti demografskih i kliničkih karakteristika (Kruskal-Wallisov i ANNOVA test s odgovarajućim post-hoc testovima)

Skupina	Kruskal Wallis H	df	p-vrijednost
ITM	1.49	2	0.47
Promjer najveće lezije	7.38	2	0.02
Broj lezija	21.74	2	<0.01
Skupina	ANOVA F	df	p-vrijednost
Dob	0.32	2	0.71
Interval između prve pretrage i prvog akta	1.44	2	0.23
Interval hipertrofije	4.70	2	0.01
Interval između dva akta	1.7	2	0.18
Fong score	2.09	2	0.12
p-vrijednost			
	Promjer najveće lezije	Broj lezija	Interval hipertrofije
DPH/DH	0.138	0.617	0.485
DPH/LH	0.003	< 0.001	0.082
DH/LH	0.275	< 0.001	< 0.001

5.3. Karakteristike volumetrije jetre i operative karakteristike

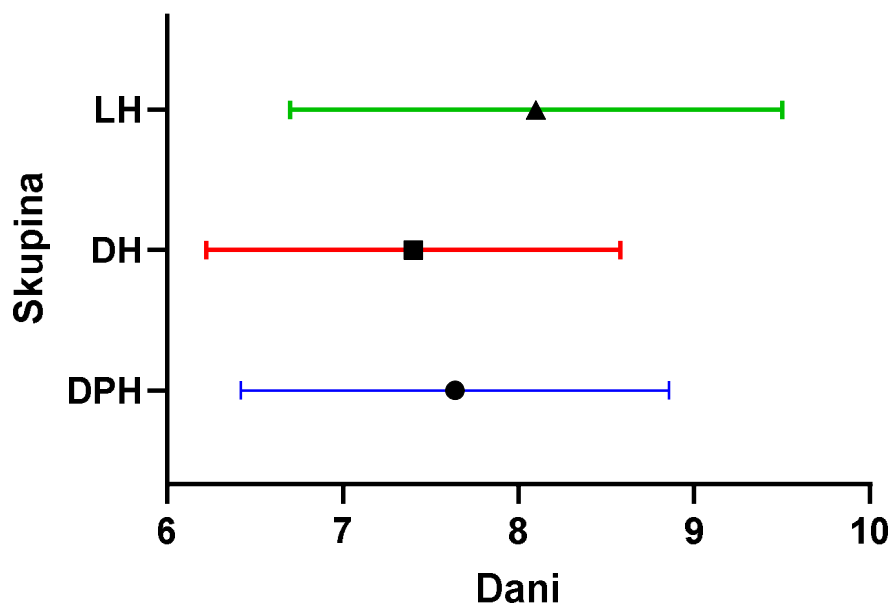
5.3.1. Karakteristike postupka volumetrije

Karakteristike postupka volumetrije prikazane su u **Tablici 8**. Kod 154 bolesnika preoperativna volumetrija provedena je na CT snimkama, a kod 14 na MR snimkama. Kontrolna volumetrija kod 6 bolesnika provedena je na MR snimkama a kod tih je preoperativna volumetrija učinjena na MR snimkama. Preoperativna volumetrija provedena je u prosijeku 28 (± 8.6) dana pred operativni zahvat s rasponom od 3-76 preoperativnih dana. Kontrolna volumetrija provedena je u rasponu od 6-13 dana, a ANOVA test za interval od prvog akta do kontrolne volumetrije pokazao je da postoje značajne razlike u duljini intervala hipertrofije, $F(2,168) = 4.70$, $p = 0.010$. Najduži interval postojao je u LH skupini s prosječnom vrijednosti od 8.1 (± 1.4) dana što je značajno veće od onoga u DH skupini ($p < 0.01$), ali bez značajne razlike u odnosu na DPH skupinu ($p = 0.08$) (**Slika 27**). S druge strane, nije bilo značajne razlike u intervalu između dva akta (**Tablica 9** i **Slika 28**).

Tablica 8. Karakteristike volumetrije

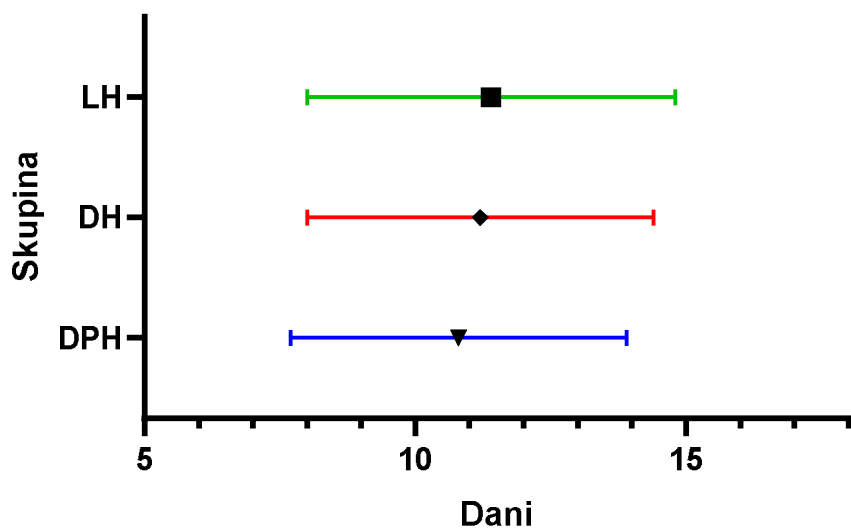
	Preoperativna volumetrija (CT/MR)	Interval između dvije volumetrije (dani), srednja vrijednost \pm SD	Interval hipertrofije, srednja vrijednost \pm SD	Interval dva akta (dani), srednja vrijednost \pm SD	Kontrolna volumetrija (CT/MR)
DPH	66/6	29 \pm 9.1	7.64 \pm 1.2	10.9 \pm 3.1	66/2
DH	58/6	27 \pm 8.7	7.40 \pm 1.1	11.2 \pm 3.2	62/2
LH	30/2	30 \pm 9.5	8.18 \pm 1.4	11.4 \pm 3.4	31/1
p-vrijednost	0.93	0.23	0.024	0.18	0.73

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija; FLR – engl. future liver remnant; CT – kompjutorizirana tomografija; MR – magnetska rezonanca



Slika 27. Interval hipertrofije za pojedine skupine u danima (srednja vrijednost i SD)

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija; SD – standardna devijacija



Slika 28. Interval između dva akta za pojedine skupine u danima (srednja vrijednost i SD)

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija; SD – standardna devijacija

5.3.2. Operativne karakteristike

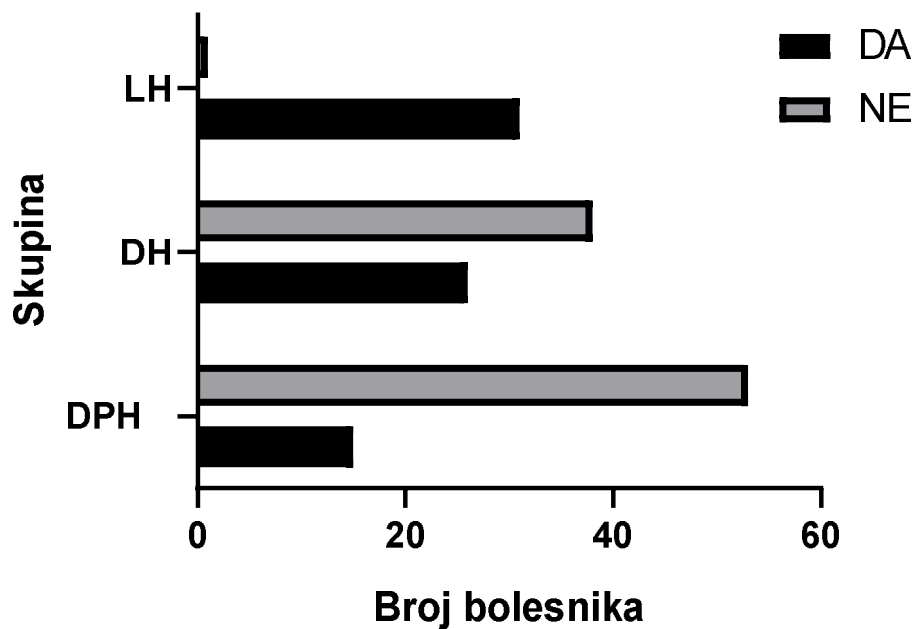
Operativne karakteristike prikazane su u **Tablici 9**. Prosječno trajanje prvog akta iznosilo je 357 min (± 119), a drugog akta 151 min (± 86). Prvi akt prosječno je najduže trajao u DH skupini, $F(2,168) = 3.60$, $p=0.0024$. Resekcija presadnica u FLR-u u prvom aktu očekivano je bila najčešća u LH skupini (96.8%) (**Slika 29** i **Tablica 10**) dok kod ostalih operativnih karakteristika (gubitak krvi, dužine Pringle-ovog manevra i dužina drugog akta) nije postojala značajna razlika između skupina.

Tablica 9. Operativne karakteristike

	Vrijeme operacije- prvi akt, (min)	Vrijeme operacije- drugi akt, (min)	Pringle manevar n (%)	Gubitak krvi (>500 ml) - prvi akt, n (%)	Gubitak krvi (>500ml)- drugi akt, n (%)	Resekcija u FLR, n (%)	Resekcija u FLR, prvi akt, n (%)
DPH	313 (± 110)	148 (± 76)	44/68 (64.7%)	23/68 (33.8%)	8/68 (11.7%)	15/68 (22.0%)	12/15 (80.0%)
DH	330 (± 119)	155 (± 88)	45/64 (70.0%)	21/64 (32.8%)	10/64 (15.6%)	26/64 (40.6%)	21/26 (80.7%)
LH	378 (± 132)	161 (± 67)	25/32 (78.1%)	12/32 (37.5%)	5/32 (15.6%)	31/32 (96.8%)	30/31 (96.7%)
P- vrijednost	0.03	0.81	0.34	0.85	0.70	<0.001	0.10

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija; FLR – engl. future liver remnant

Resekcija metastaza u FLR



Slika 29. Resekcija presadnica u FLR-u

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija; FLR – engl. future liver remnant

Tablica 10. “Post hoc” analiza za statistički značajne varijable

p- vrijednost		
	Vrijeme operacije prvi akt	Provedena resekcija u FLR-u
DPH/DH	0.614	0.028
DPH/LH	0.021	< 0.001
DH/LH	0.145	< 0.001

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija;
FLR – engl. future liver remnant

5.4. Rezultati volumetrije jetre

5.4.1. Preoperativna volumetrija

S obzirom da volumetrijski podaci nisu slijedili parametrijsku raspodjelu testiranu Kolmogorov-Smirnovljevim testom, rezultati su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon (između 25. i 75. centile). Za usporedbu parametara između skupina koristili su se neparametrijski testovi (Kruskal-Wallisov test s post-hoc Mann-Whitney U testom).

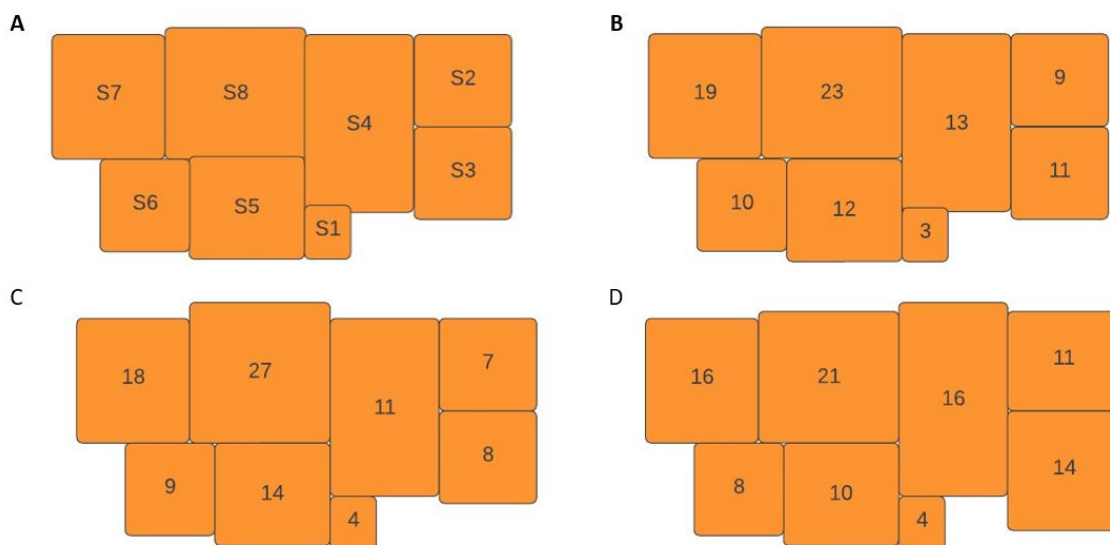
Totalni volumen jetre te udjeli pojedinih režnjeva, sektora i segmenta prikazani su u **Tablici 11** i **Slici 30** koja prikazuje varijabilnost udjela pojedinih segmenata u ukupnom volumenu jetre između tri istraživane skupine. Rezultati preoperativne volumetrije prikazani su u **Tablici 12** i **Slikama 31-33**, a uključivali su totalni volumen jetre (TLV), početni FLR i volumen deportaliziranog dijela (DPL) jetre dok su daljnjim izračunima dobiveni parametri: omjeri ostatne jetre i totalnog volumena (FLR/TLV) te omjer ostatne jetre i tjelesne težine (FLR/TM).

Komparativna analiza (**Tablica 13** i **Tablica 14**) pokazala je da se skupine nisu značajno razlikovale u odnosu na TLV, ali da je postajala značajna razlika u volumenu FLR-a između DPH i DH skupine ($U = 1571.5$, $Z = -4.2697$, $p < 0.001$) te volumena DPL-a između svih ispitivanih skupina, $H(2) = 68.2281$, $p = < 0.01$.

Tablica 11. Udio pojedinih režnjeva i sektora u ukupnom volumenu jetre (sve skupine)

	Volumen (ml), medijan	Min	Max	Udio u totalnom volumenu jetre (%), medijan (raspon)
Totalni volumen	1480	886	2120	100
Lijevi režanj	510	180	880	33 (21-43)
Desni režanj	980	446	1460	64 (51-79)
Segmenti 2/3	310	111	520	20 (10-32)
Segmenti 6/7	450	215	710	29 (19-43)

Min – minimum; Max - maksimum



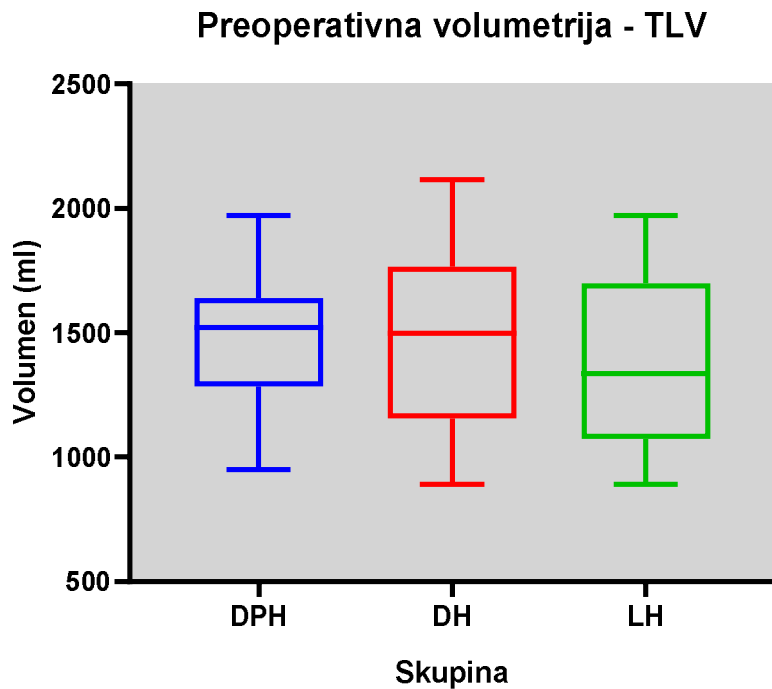
Slika 30. Slikovni prikaz udjela pojedinih segmenata u ukupnom volumenu jetre. **A)** Segmentalna anatomija jetre; **B)** DPH skupina; **C)** DH skupina; **D)** LH skupina (brojevi predstavljaju medijan udjela prikazan kao postotak)

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija

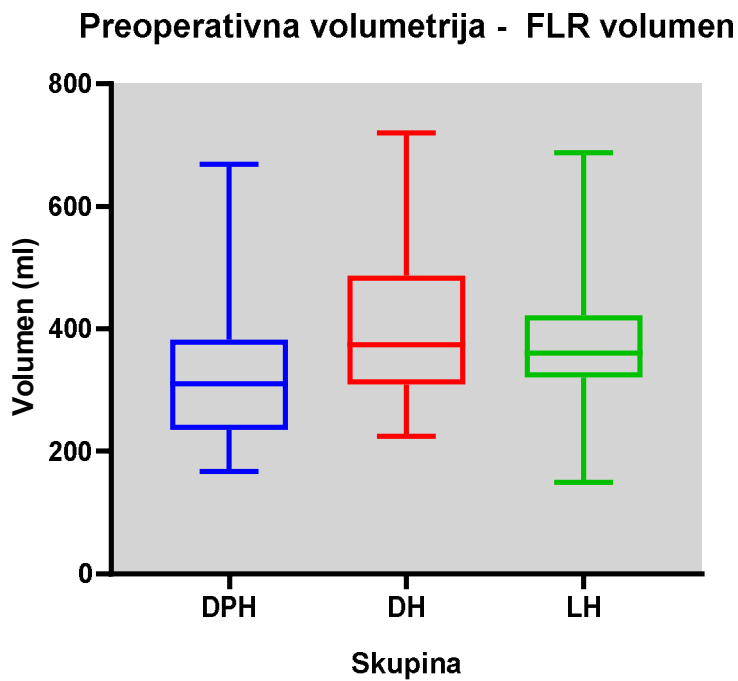
Tablica 12. Rezultati preoperativne volumetrije ovisno o lokalizaciji transekcijske linije

	TLV (ml), medijan (IQR)	FLR (ml), medijan (IQR)	FLR/TLV	FLR/TT, medijan (IQR)	DPL (ml), medijan (IQR)
DPH	1528 (1281-1641)	312 (240-390)	0.20 (0.16-0.25)	0.42 (0.34-0.49)	1126 (970-1320)
DH	1493 (1155-1765)	383 (307.5-488)	0.25 (0.20-0.28)	0.49 (0.41-0.55)	985 (861-1221)
LH	1336 (1059-1589)	360.5 (321-428)	0.26 (0.20-0.31)	0.48 (0.39-0.56)	572 (492-702)

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija; FLR – engl. future liver remnant; TLV – engl. total liver volume; DPL – engl. deportalized liver lobe; TT – tjelesna težina; IQR – interkvartilni raspon

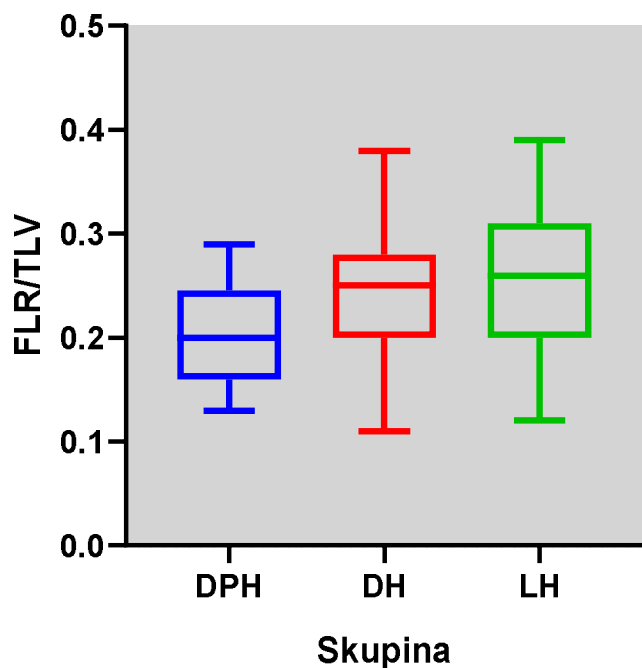


Slika 31. Totalni volumen jetre (TLV) na preoperativnoj volumetriji po skupinama
 TLV – Totalni volumen jetre; DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija



Slika 32. Budući ostatni dio jetre (FLR) na preoperativnoj volumetriji po skupinama
 FLR – engl. Future liver remnant; DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija

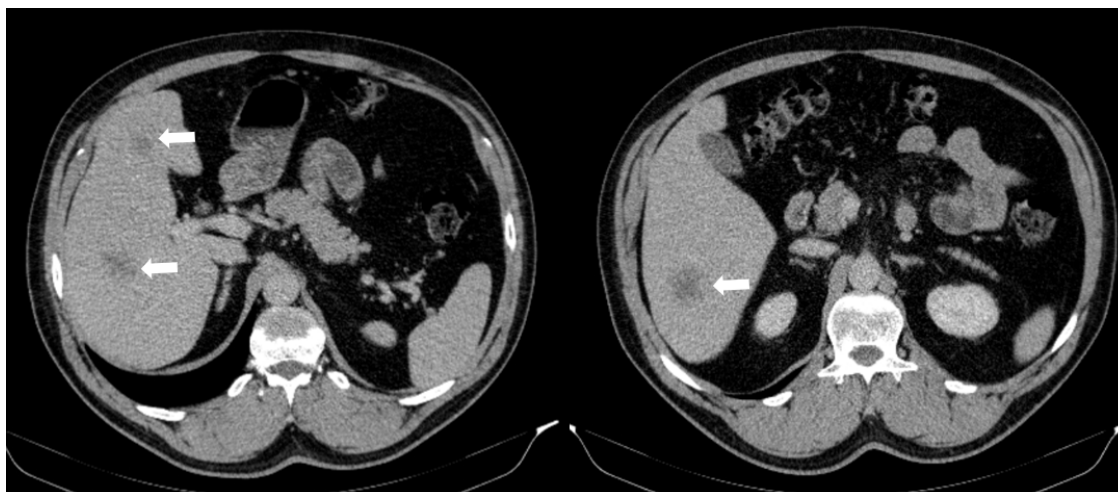
Preoperativna volumetrija - FLR/TLV



Slika 33. Omjer budućeg ostatnog dijela jetre i totalnog volumena jetre (FLR/TLV) na preoperativnoj volumetriji po skupinama

FLR – engl. Future liver remnant; TLV – Totalni volumen jetre; DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija

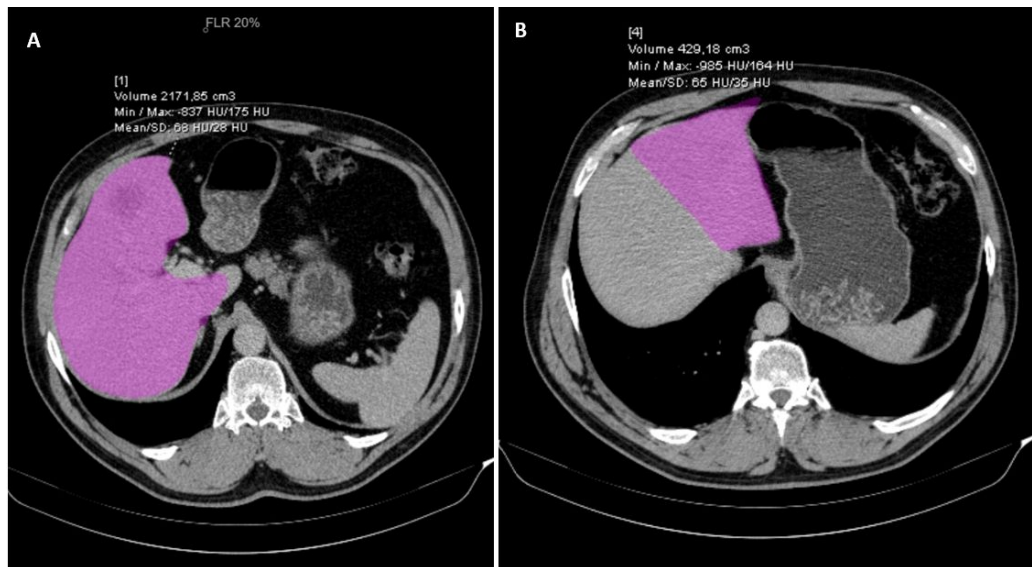
Na sljedećim slikama se prikazuju se aksijalni CT presjeci s multiplim presadnicama u desnom režnju jetre (**Slika 34**) te bilobarno (u oba jetrena režnja) (**Slika 35**). **Slika 36** prikazuje način osjenčavanja željenog dijela jetre, najčešće FLR-a. Primjer CT snimaka na s kontrolnom volumetrijom prikazan je na **Slici 37**.



Slika 34. Prikaz multiplih presadnica u jetri u desnom režnju (bijela strelica)



Slika 35. CT kod bolesnika s multiplim bilobarnim presadnicama (bijeke strelice)



Slika 36. Prikaz dijela procesa preoperativne volumetrije kod istog bolesnika (Slika 35) gdje izmjereni volumen osjenčan ružičastom bojom: A) ukupni volumen jetre; B) FLR

FLR – engl. Future liver remnant



Slika 37. Prikaz CT-a istog bolesnika (**Slika 35 i 36**) nakon prvog stadija ALPPS-a. Transekcijska linija vidljiva duž kirurški postavljenih klipsi

Tablica 13. Usporedba rezultata preoperativne volumetrije između skupina

Skupina	Kruskal Wallis H	df	p-vrijednost
TLV	1.268	2	0.530
FLR- preoperativni	14.700	2	<0.001
FLR/TLV	23.520	2	<0.01
DPL	68.228	2	<0.01
p-vrijednost			
	FLR	FLR/TLV	DPL
DPH/DH	<0.001	< 0.001	0.024
DPH/LH	0.121	< 0.001	< 0.001
DH/LH	0.200	0.881	< 0.001

5.4.2. Kontrolna volumetrija

Rezultati kontrolne volumetrije za gore navedene parametre prikazani su u **Tablici 14** i **Tablici 15** te su daljnjim izračunima dobiveni sljedeći parametri: apsolutni porast volumena FLR-a u ml, stupanj hipertrofije, kinetička brzina hipertrofije (ml i %) te apsolutne i relativne promjene volumena TLV-a (**Tablica 16**). Primjer procesa mjerenja na kontrolnoj volumetriji prikazan je na **Slici 37**. Korišten je Wilcoxon test za usporedbu rezultata volumetrije za pojedine skupine prije i nakon prvog akta ALPPS-a. Za sve skupine postojalo je značajno povećanje volumena FLR-a (i apsolutnog i relativnog) između dva akta (**Tablica 17**).

Tablica 14. Kontrolna volumetrija

	TLV (ml), medijan (IQR)	FLR (ml), medijan (IQR)	FLR/TLV, medijan (IQR)	FLR/TT, medijan (IQR)	DPL (ml), medijan (IQR)
DPH	1620 (1502-1877)	558 (429-710)	0.37 (0.30-0.44)	0.75 (0.65-0.81)	995 (846-1140)
DH	1680 (1481-1969)	658 (512-760)	0.43 (0.34-0.49)	0.80 (0.72-0.86)	890 (796-985)
LH	1626 (1387-1841)	689 (594-779)	0.49 (0.41-0.56)	0,89 (0,81-0,97)	530 (453-667)

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija; FLR – engl. future liver remnant; TLV – engl. total liver volume; DPL – engl. deportalized liver lobe; TT – tjelesna težina; IQR – interkvartilni raspon



Slika 38. Prikaz dijela procesa kontrolne volumetrije: A) ružičastom bojom osjenčan i izmjeren FLR u aksijalnim prikazima; B) Frontalni prikaz deportaliziranog dijela jetre ružičastom i FLR-a zelenom bojom)

Tablica 15. Usporedba rezultata kontrolne volumetrije među skupinama

Skupina	Kruskal Wallis	df	p-vrijednost
TLV kontrolni	1.21	2	0.54
FLR kontrolni	13.9	2	< 0.001
FLR/TLV	46.50	2	< 0.001
DPL kontrolni	63.02	2	< 0.001
p-vrijednost			
	FLR kontrolni	FLR/TLV	DPL kontrolni
DPH/DH	0.1556	0.0014	0.012
DPH/LH	< 0.001	< 0.001	<0.001
DH/LH	0.0088	< 0.001	< 0.001

Tablica 16. Promjene volumetrijskih karakteristika jetre tijekom intervala hipertrofije

	Porast FLR (ml) medijan (IQR)	Stupanj hipertrofije (%), medijan (IQR)	Kinetička brzina hipertrofije FLR, ml/dan, medijan (IQR)	Kinetička brzina hipertrofije FLR, %/dan, medijan (IQR)	Promjena volumena TLV (ml), medijan (IQR)	Promjena volumena TLV, medijan (IQR)
DPH	224.0 (146.0-333.0)	83.26 (41.7-108.2)	29.3 (20.1-41.5)	10.4 (6.8-14.2)	136 (42-186)	8.9% (4.1-16.6)
DH	249.0 (135.0-348.0)	62.52 (31.7-96.44)	34.1 (17.1-48.9)	9.2 (6.2-11.7)	187.4 (62-312)	12.2% (4.1-21.0)
LH	306.5 (231.3-412.5)	86.83 (56.68-154.5)	37.1 (29.1-47.8)	11.1 (7.8-17.2)	257.0 (118-330)	19.1% (7.2-28.2%)

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija; FLR – engl. future liver remnant; TLV – engl. total liver volume; DPL – engl. deportalized liver lobe; TT – tjelesna težina; IQR – interkvartilni raspon

Tablica 17. Usporedba promjena ispitivanih volumena među skupinama

Skupina	Kruskal Wallis H	df	p-vrijednost
FLR - apsolutno povećanje	7.012	2	0.030
Stupanj hipertrofije	9.369	2	<0.01
Kinetička brzina hipertrofije (ml/dan)	4.000	2	0.130
Kinetička brzina hipertrofije (%FLR-a/dan)	7.160	2	0.027
Promjena volumena TLV-a	4.530	2	0.103
p-vrijednost			
	FLR - apsolutno povećanje	Stupanj hipertrofije	Kinetička brzina hipertrofije (%FLR-a/dan)
DPH/DH	0.944	0.025	0.037
DPH/LH	0.010	0.207	0.373
DH/LH	0.023	0.005	0.021

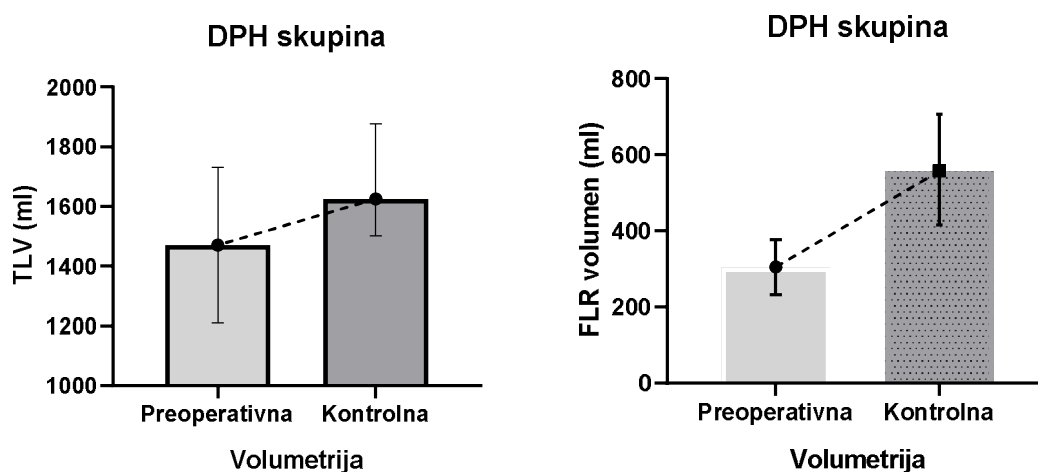
DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija;
df – engl. degree of freedom; FLR – engl. future liver remnant; TLV – engl. total liver volume

Tablice 18-20 prikazuju promjene FLR-a i TLV-a za pojedine skupine, dok **Slike 39-44** prikazuju grafički i pojedinačno rezultate promjena volumena FLR-a i TLV-a.

Tablica 18. DPH skupina - promjena osnovnih volumetrijskih parametara između dvije volumetrije (Wilcoxon test)

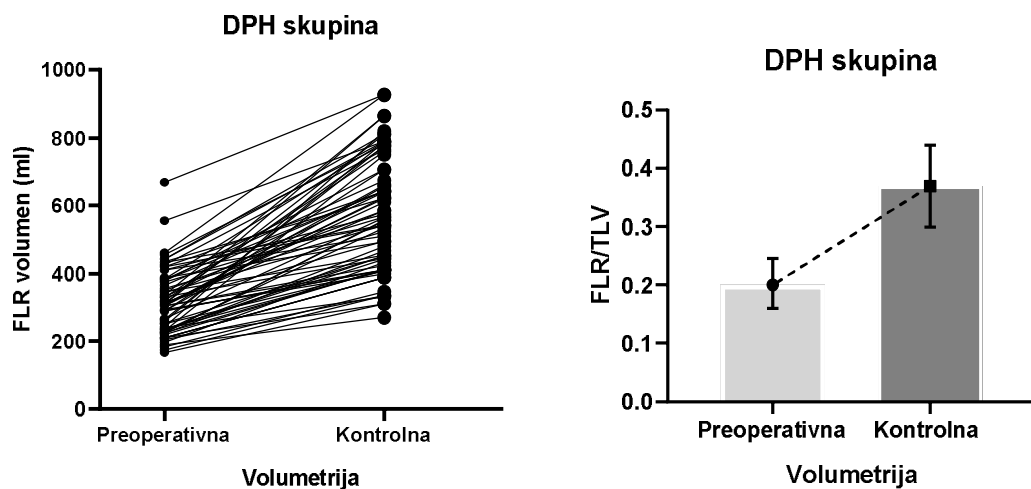
	Preoperativna volumetrija	Kontrolna volumetrija	Promjena (%)	p-vrijednost
TLV (ml) Medijan (IQR)	1528 (1281-1641)	1622 (1502-1880)	8.9 (4.1-16.6)	<0.01
FLR (ml) Medijan (IQR)	310 (235-382)	556 (423-706)	83.2 (41.7-108.2)	<0.01
Relativni FLR (%) Medijan (IQR)	0,20 (0.16-0.24)	0.37 (0.30-0.44)	81.2 (57.8-107.0)	<0.01

FLR – engl. future liver remnant; TLV – engl. total liver volume



Slika 39. Slikovni prikaz porasta totalnog volumena jetre te ostatnog volumena između dva akta ALPPS-a (vrijednosti su izražene kao medijan s interkvartilnim rasponom) kod DPH skupine

DPH – desna proširena hepatektomija; TLV – engl. total liver volume; FLR – engl. future liver remnant



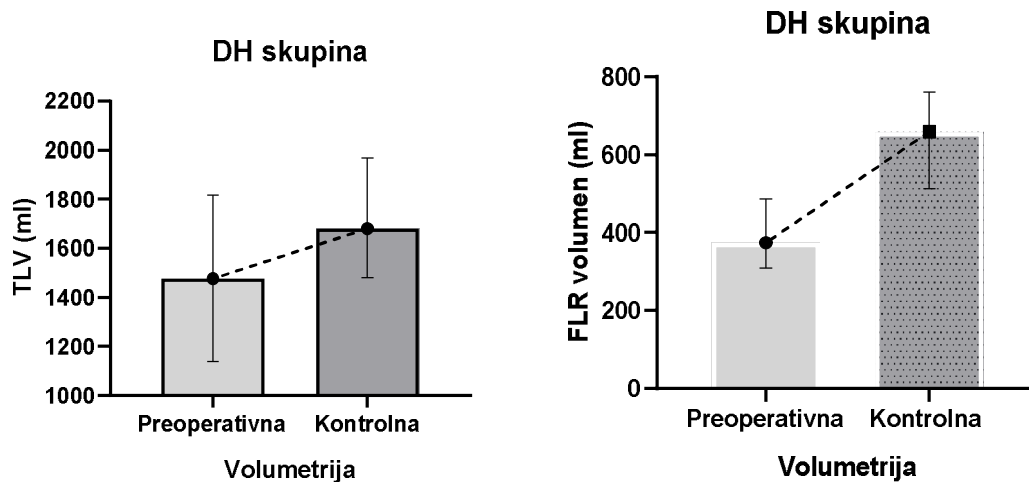
Slika 40. Slikovni prikaz porasta FLR-a za pojedinog ispitanika iz DPH skupine te porast standardiziranog ostatnog volumena jetre (FLR/TLV)

DPH – desna proširena hepatektomija;; FLR – engl. future liver remnant; TLV – engl. total liver volume

Tablica 19. DH skupina – Promjena osnovnih volumetrijskih parametara između dvije volumetrije (Wilcoxon test)

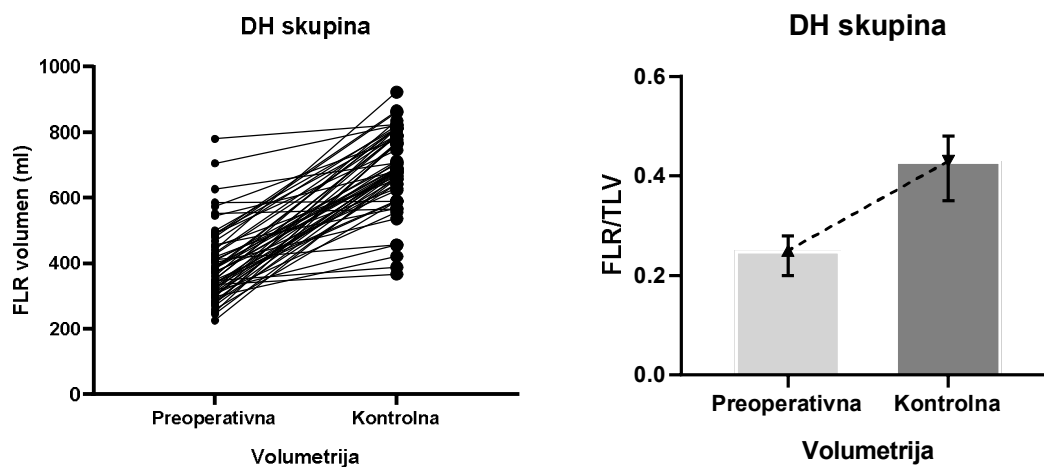
	Preoperativna volumetrija	Kontrolna volumetrija	Promjena (%)	p-vrijednost
TLV (ml) Medijan (IQR)	1493 (1155-1765)	1680.0 (1481-1969)	12.2% (4.1-21.0)	<0.01
FLR (ml) Medijan (IQR)	374.0 (309-486)	658.0 (512-760)	62.5 (31.7-96.4)	<0.01
Relativni FLR (%) Medijan (IQR)	0,25 (0.20-0.28)	0.43 (0.35-0.48)	64.0 (34.2-88.8)	<0.01

FLR – engl. future liver remnant; TLV – engl. total liver volume



Slika 41. Slikovni prikaz porasta totalnog volumena jetre te ostatnog volumena između dva akta ALPPS-a (vrijednosti su izražene kao medijan s interkvartilnim rasponom) kod DH skupine

DH – desna hepatektomija; TLV – engl. total liver volume; FLR – engl. future liver remnant



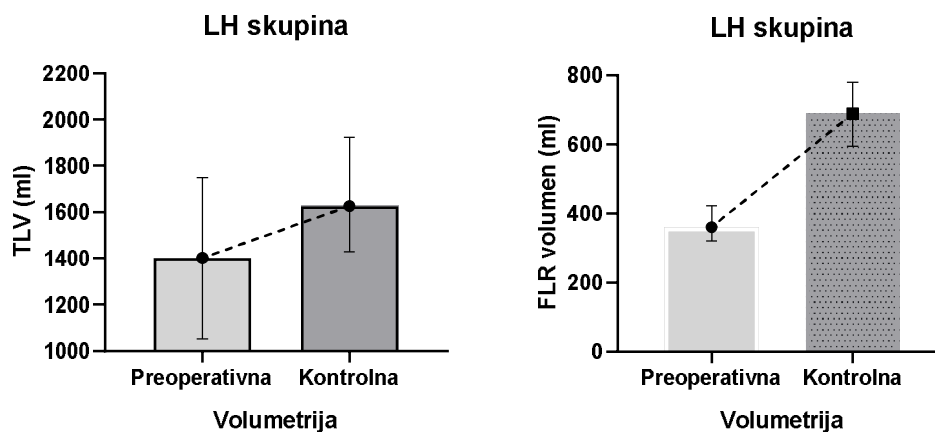
Slika 42. Slikovni prikaz porasta FLR-a za pojedinog ispitanika iz DH skupine te porast standardiziranog ostatnog volumena jetre (FLR/TLV)

DH – desna hepatektomija; FLR – engl. future liver remnant; TLV – engl. total liver volume

Tablica 20. LH skupina - promjena osnovnih volumetrijskih parametara između dvije volumetrije (Wilcoxon test)

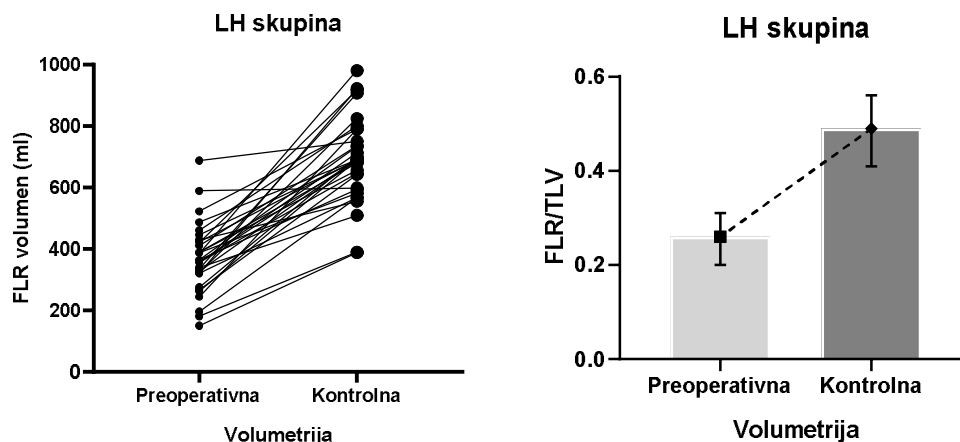
	Preoperativna volumetrija	Kontrolna volumetrija	Promjena (%)	p-vrijednost
TLV (ml) Medijan (IQR)	1336 (1059-1589)	1626 (1387-1841)	19.1 (7.2-28.2%)	<0.01
FLR (ml) Medijan (IQR)	360,5 (321.4-422.5)	689.0 (594-779)	86.83 (56.6-154.5)	<0.01
Relativni FLR (%) Medijan (IQR)	0.26 (0.20-0.31)	0.49 (0.41-0.56)	94.63 (57.6-136.0)	<0.01

FLR – engl. future liver remnant; TLV – engl. total liver volume



Slika 43. Slikovni prikaz porasta totalnog volumena jetre te ostatnog volumena između dva akta ALPPS-a (vrijednosti su izražene kao medijan s interkvartilnim rasponom) kod LH skupine

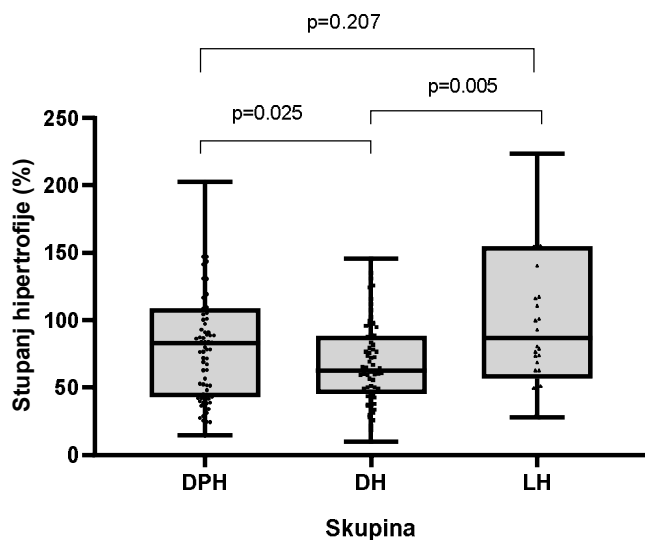
LH – lijeva hepatektomija; TLV – engl. total liver volume; FLR – engl. future liver remnant



Slika 44. Slikovni prikaz porasta FLR-a za pojedinog ispitanika iz LH skupine te porast standardiziranog ostatnog volumena jetre (FLR/TLV)

LH – lijeva hepatektomija; TLV – engl. total liver volume; FLR – engl. future liver remnant

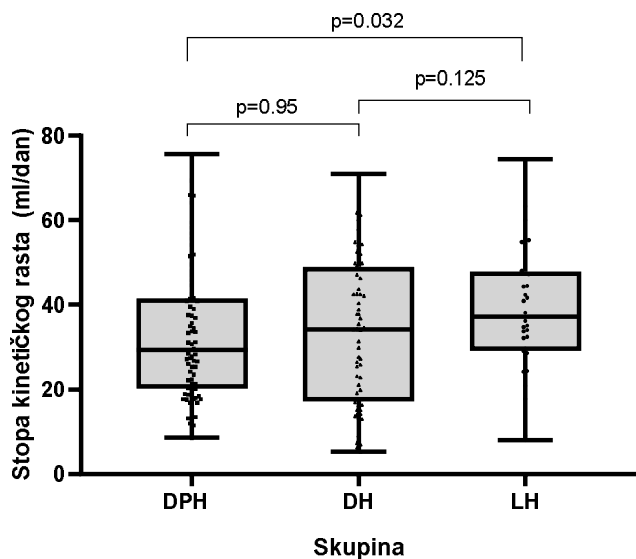
Medijan stupnja hipertrofije iznosio je 83.2% za DPH, 62.5% za DH te 86.8% za LH skupinu, a razlika je bila značajna, $H(2) = 9.36$, $p < 0.01$. Post hoc testom (Mann-Whitney) utvrđena je značajna razlika između skupina DPH i DH ($p=0.0259$) i DH i LH (0.0052), a za iste skupine razlika je bila značajna i pri analizi kinetičke brzine hipertrofije (%FLR-a/dan), prikazano grafički na **Slici 45**. Povećanje relativnog udjela FLR-a u TLV-u također je bilo značajno za sve skupine. Analiza apsolutnog povećanja FLR-a u mililitrima pokazuje najveću izraženosti u LH, a najmanju u DPH skupini.



Slika 45. Stupanj hipertrofije te usporedba vrijednosti među skupinama (Mann-Whitney test)

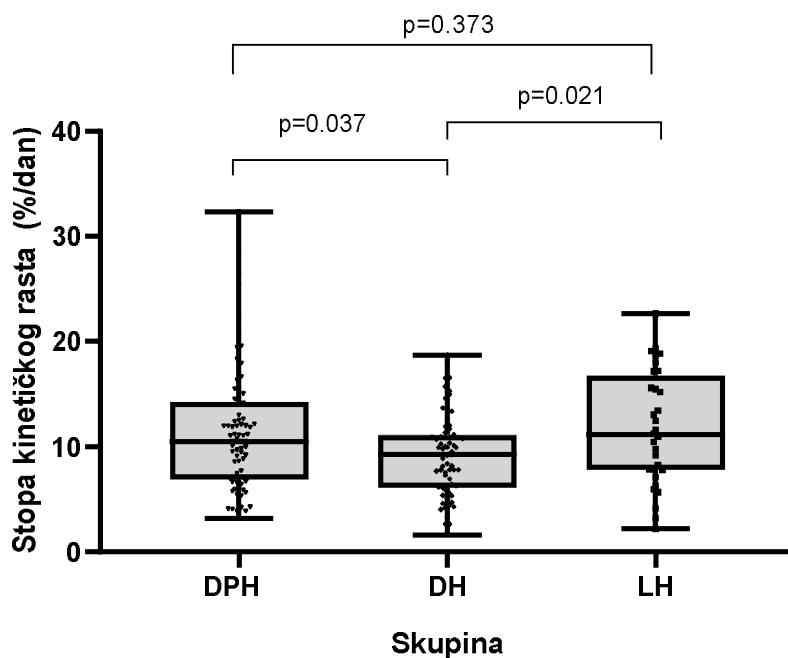
DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija;

I stopa kinetičkog rasta razlikovala se među skupinama, točnije, postojala je značajna razlika između DPH i DH ($p=0.037$) te DH i LH skupine ($p=0.021$) (Slika 46 i 47).



Slika 46. Stopa kinetičkog rasta (ml/dan) te usporedba vrijednosti među skupinama (Mann-Whitney test)

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija;



Slika 47. Stopa kinetičkog rasta te usporedba vrijednosti među skupinama (Mann-Whitney test) DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija;

5.4.3. Korelacija preoperativnih volumetrijskih parametara i hipertrofije FLR-a

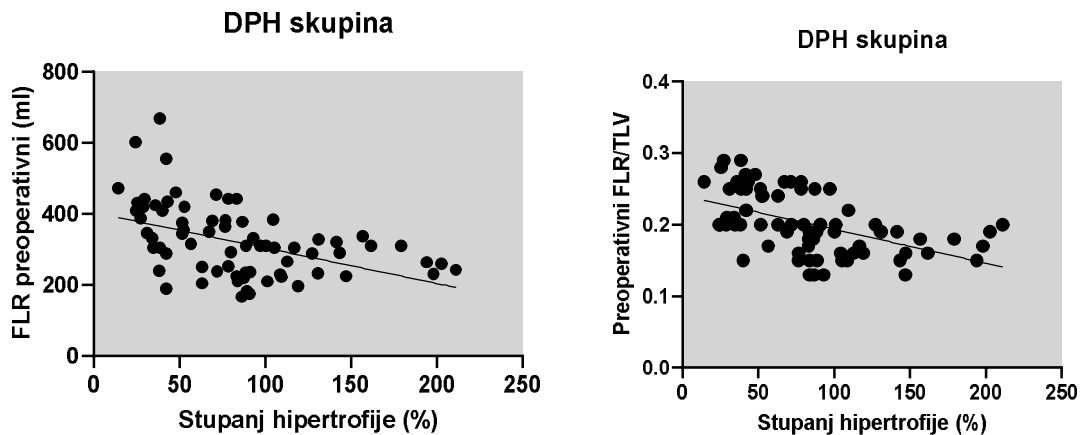
Korelacija između varijabli preoperativne volumetrije (FLR i FLR/TLV) te stupnja hipertrofije FLR-a analizirala se koristeći Pearsonovu korelaciju (r) što je prikazano tablično (**Tablica 21**) te s dijagramima raspršenja (**Slike 48-50**) gdje su vrijednosti stupnja hipertrofije prikazane na apscisi, a preoperativni FLR i preoperativni FLR/TLV na ordinati.

Tablica 21. Korelacije preoperativnog FLR-a i stupnja hipertrofije

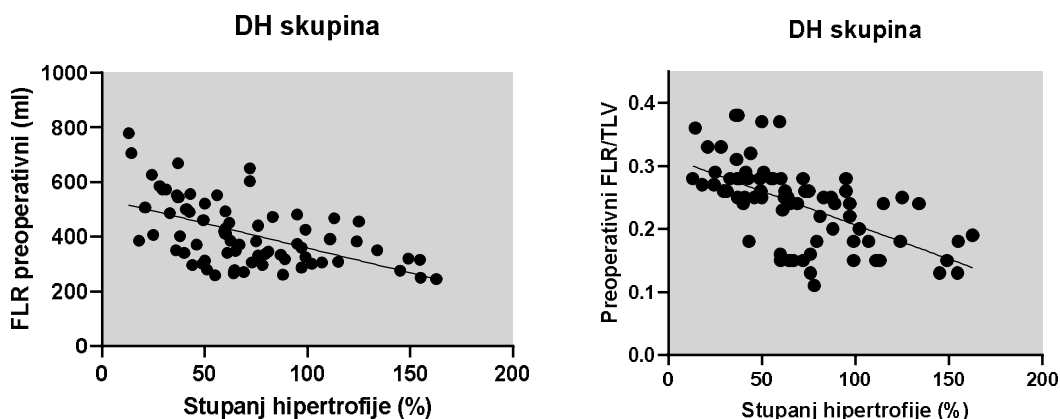
	Preoperativni FLR / SH	Preoperativni FLR/TLV / SH
Ukupno	($r = -0.53$, st. sl. = 162, $p = <0.0001$)	($r = -0.58$ st. sl. = 162, $p = <0.0001$)
DPH	($r = -0.46$, st. sl. = 66, $p = <0.0001$)	($r = -0.51$, st. sl. = 66, $p = <0.0001$)
DH	($r = -0.54$, st. sl. = 62, $p = <0.0001$)	($r = -0.59$, st. sl. = 62, $p = <0.0001$)
LH	($r = -0.68$, st. sl. = 30, $p = <0.0001$)	($r = -0.71$, st. sl. = 30, $p = <0.0001$)

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija; FLR – engl. future liver remnant; TLV – engl. total liver volume; SH – stupanj hipertrofije; r – Pearsonov koeficijent

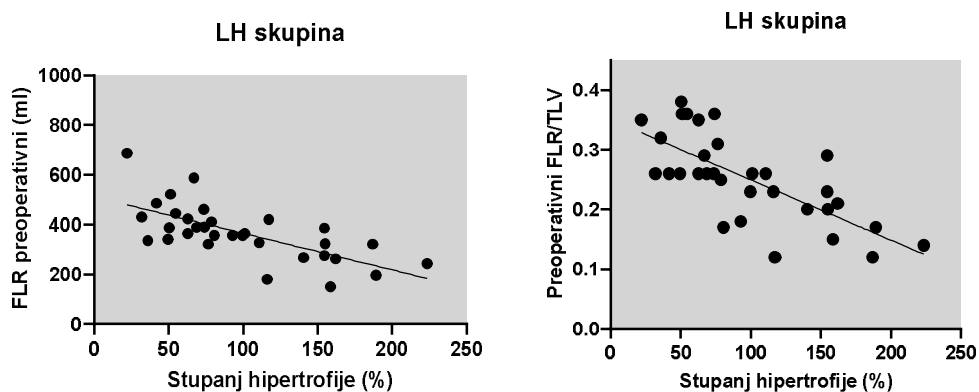
Za sve skupine postojala je značajna negativna korelacija između početnog FLR-a i stupnja hipertrofije, ($r = -0.5580$, st.sl. = 162, $p = <0.0001$). Kod LH skupine postojala je najizraženija, jaka korelacija ($r = -0.7645$, st. sl. = 30, $p = <0.0001$). Kada se analizirala korelacija omjera FLR/TLV i stupnja hipertrofije, rezultati su bili još izraženiji za sve skupine također u smislu negativne korelacije, ($r = -0.6022$, st. sl. = 162, $p = <0.0001$).



Slika 48. Dijagram raspršenja s prikazom korelacije preoperativnog FLR-a te FLR/TLV u odnosu na stupanj hipertrofije kod DPH skupine



Slika 49. Dijagram raspršenja s prikazom korelacije preoperativnog FLR-a te FLR/TLV u odnosu na stupanj hipertrofije kod DH skupine



Slika 50. Dijagram raspršenja s prikazom korelacije preoperativnog FLR-a te FLR/TLV u odnosu na stupanj hipertrofije kod LH skupine

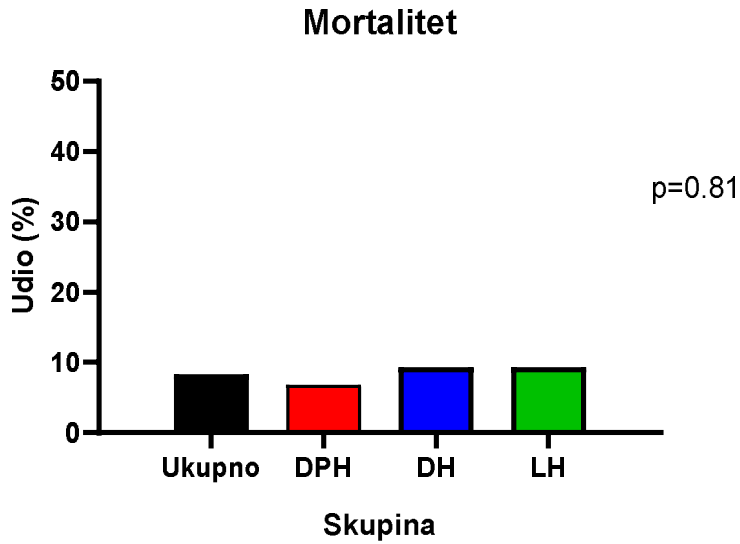
5.4.4. Postoperativni i jednogodišnji ishodi liječenja

Jedan od sekundarnih ciljeva bila je i analiza ranih postoperativnih ishoda (unutar 90 dana od drugog akta ALPPS-a) i jednogodišnjeg preživljenja te jednogodišnjeg preživljenja bez pojave recidiva po skupinama (**Tablica 22 i 23, Slike 51-54**). Ukupna smrtnost iznosila je 8.3% sa stopom velikih komplikacija (Clavien-Dindo >3a) 26.7% i stopom postoperativnog zatajenja jetre prema "50-50 kriteriju" 20.0%. Nije postojala značajna razlika u ranim postoperativnim ishodima - stopi komplikacija, ($X^2(2, N = 168) = 0.169, p = 0.918$), i smrtnosti, ($X^2(2, N = 168) = 0.379, p = 0.827$).

Tablica 22. Postoperativni i jednogodišnji klinički ishodi

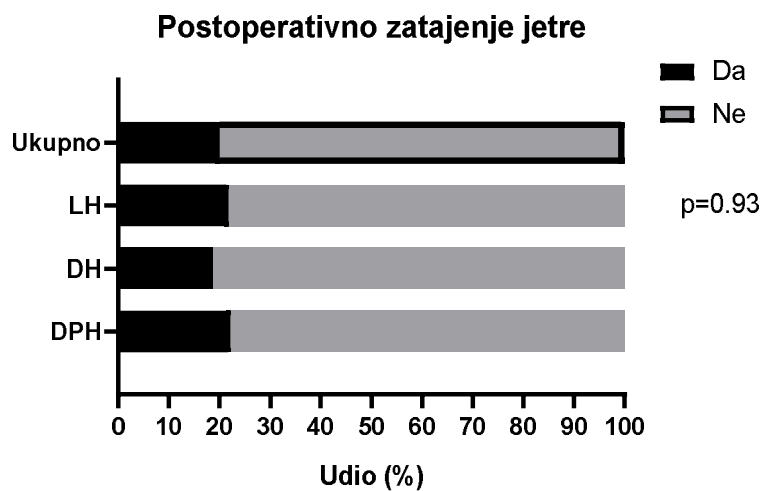
	Stopa komplikacija, n (%)	Smrtnost, n (%)	PHLF n (%)	Jednogodišnje preživljenje, n (%)	Jednogodišnje preživljenje bez recidiva, n (%)
Ukupno	43/164 (26.2%)	14/164 (8.5%)	32/164 (19.5%)	131/164 (79.8%)	93/164 (56.7%)
DPH	18/68 (26.4%)	5/68 (7.3%)	15/68 (22.0%)	56/68 (82.3%)	41/68 (60.2%)
DH	16/64 (25.0%)	6/64 (9.3%)	12/64 (18.7%)	51/64 (79.6%)	37/64 (57.8%)
LH	9/32 (28.1%)	3/32 (9.3%)	7/32 (21.8%)	24/32 (75.0%)	15/32 (46.8%)
p-vrijednost	0.93	0.90	0.93	0.46	0.06

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija; FLR – engl. future liver remnant; PHLF – engl. posthepatectomy liver failure



Slika 51. Stopa smrtnosti za sve bolesnike i po skupinama

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija



Slika 52. Stopa postoperativnog zatajenja jetre

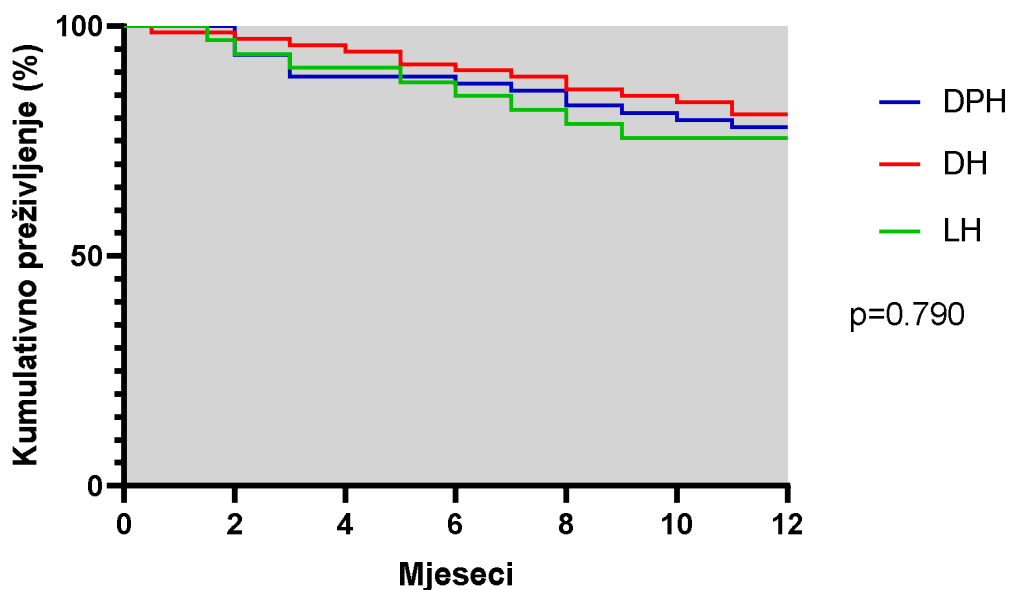
DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija

Nije bilo značajne razlike u jednogodišnjem preživljenju ($X^2(2, N = 168) = 0.4701, p = 0.79$), dok je u postotku najviše recidiva tumora unutar jedne godine bilo LH skupini (17/32, 53.2%) bez statistički značajne razlike ($p=0.063$).

Tablica 23. Analiza jednogodišnjeg preživljenja i preživljenja do pojave recidiva (Kaplan-Meierova krivulja; log-rank test)

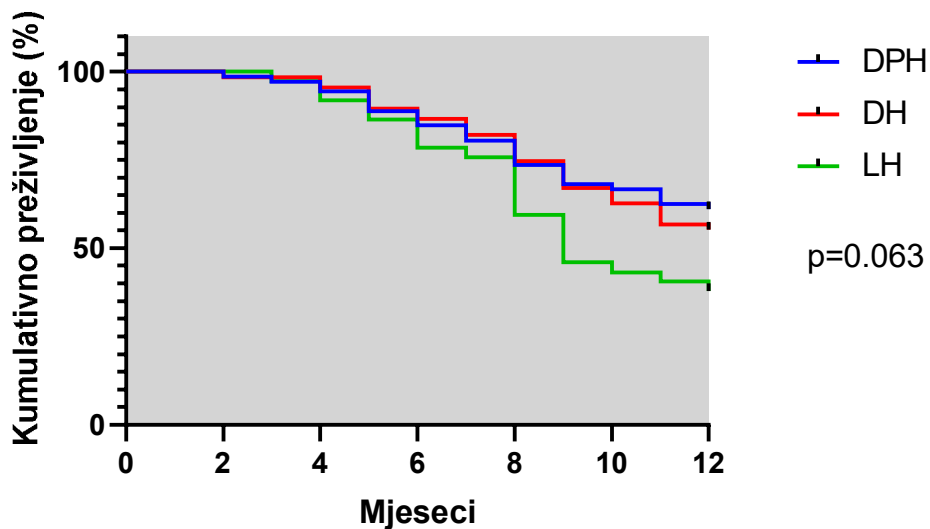
Log Rank (Mantel-Cox)	Hi kvadrat	df	p-vrijednost
Jednogodišnje preživljenje	0.4701	2	0.790
Jednogodišnje preživljenje bez recidiva	5.504	2	0.063

df – engl. degree of freedom



Slika 53. Kaplan-Meierova krivulja jednogodišnjeg preživljenja po skupinama

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija



Slika 54. Kaplan-Meierova krivulja jednogodišnjeg preživljenja bez recidiva bolesti po skupinama

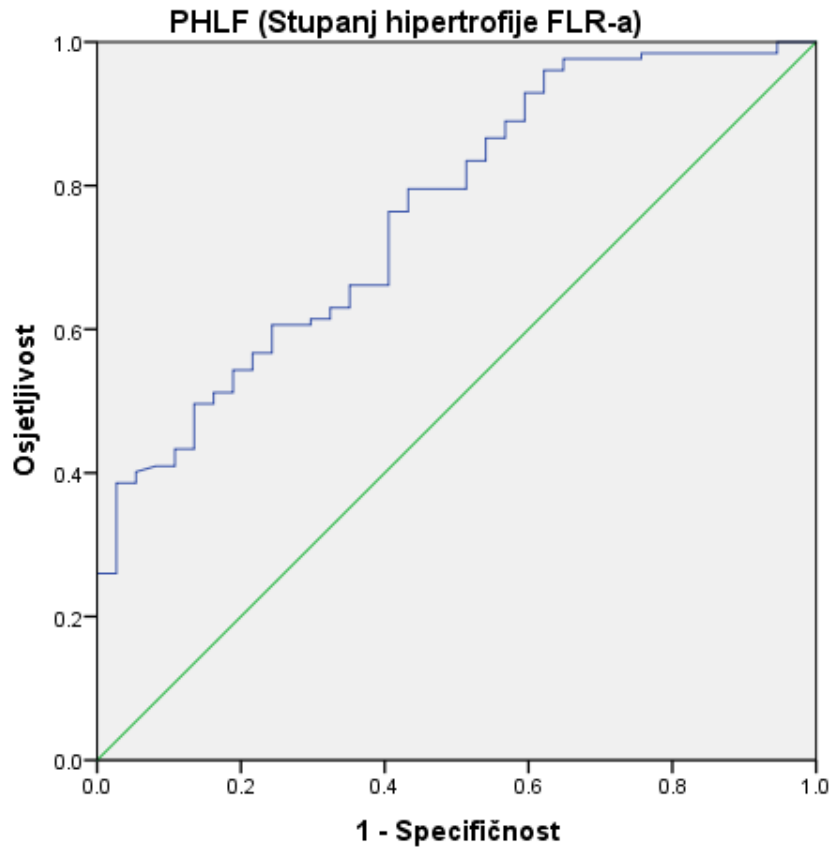
Za sve ALPPS slučajeve analizirali smo koristeći binarnu logističku regresiju čimbenike rizika za razvoj postoperativnih komplikacija (Tablica 24). Pokazalo se da su gubitak krvi >500ml u prvom aktu, dob >60 godina te vrijeme operacije >300min bili povezani sa značajno većim rizikom razvoja ozbiljnih postoperativnih komplikacija.

Tablica 24. Binarna logistička regresija: Čimbenici postoperativnog morbiditeta (>IIIa)

	Omjer izgleda	95% CI	p-vrijednost
Gubitak krvi (>500ml)	3.1086	1.4409 - 6.7064	0.0038
Dob >60	2.9829	1.4334 to 6.2073	0.0035
Vrijeme operacije (prvi akt >300 min)	2.2500	1.0834 - 4.6727	0.0296
Početni FLR < 0,20	1.6350	0.8124 - 3.2905	0.1683
ITM >30	1.6072	0.7920 - 3.2614	0.1888
Muški spol	1.2955	0.5929 - 2.8309	0.5162

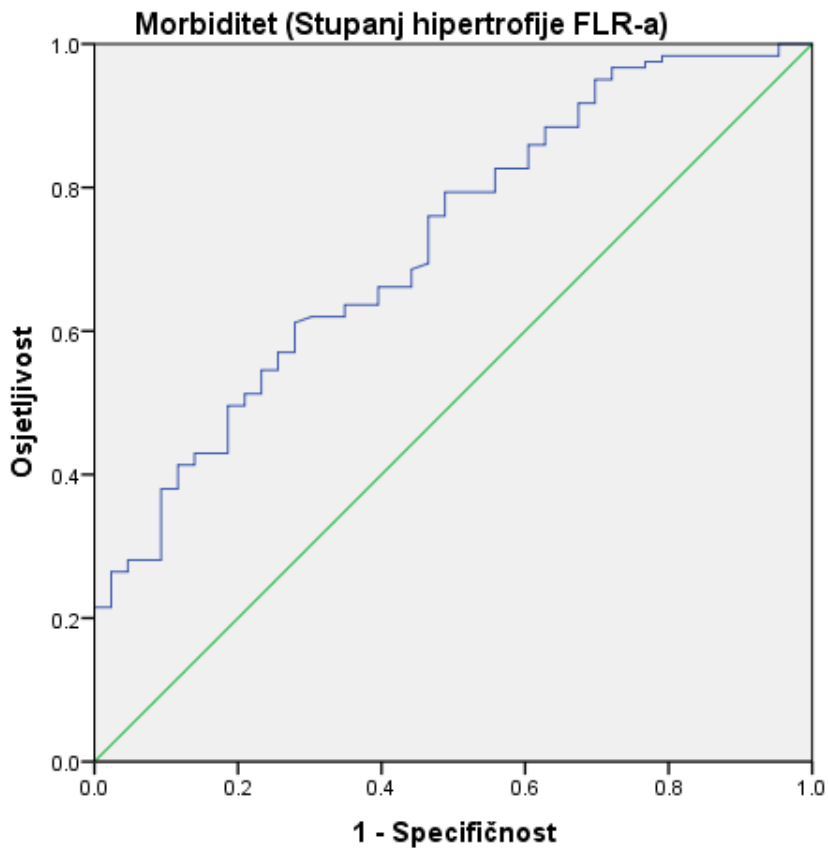
*Stupanj >IIIa prema Clavien-Dindo klasifikaciji; CI (engl. confidence interval)

Analiza ROC krivulje (**Slika 55**) pokazala je prihvatljivu diskriminatornu sposobnost modela gdje je stupanj hipertrofije FLR-a razlikovao bolesnike s PHLF-om s 79.5% osjetljivosti i 56.8% specifičnosti; izlučna vrijednost 52.55% (AUC = 0.763, $p < 0.001$)



Slika 55. ROC krivulja za razvoj PHLF-a ovisno o stupnju hipertrofije FLR-a

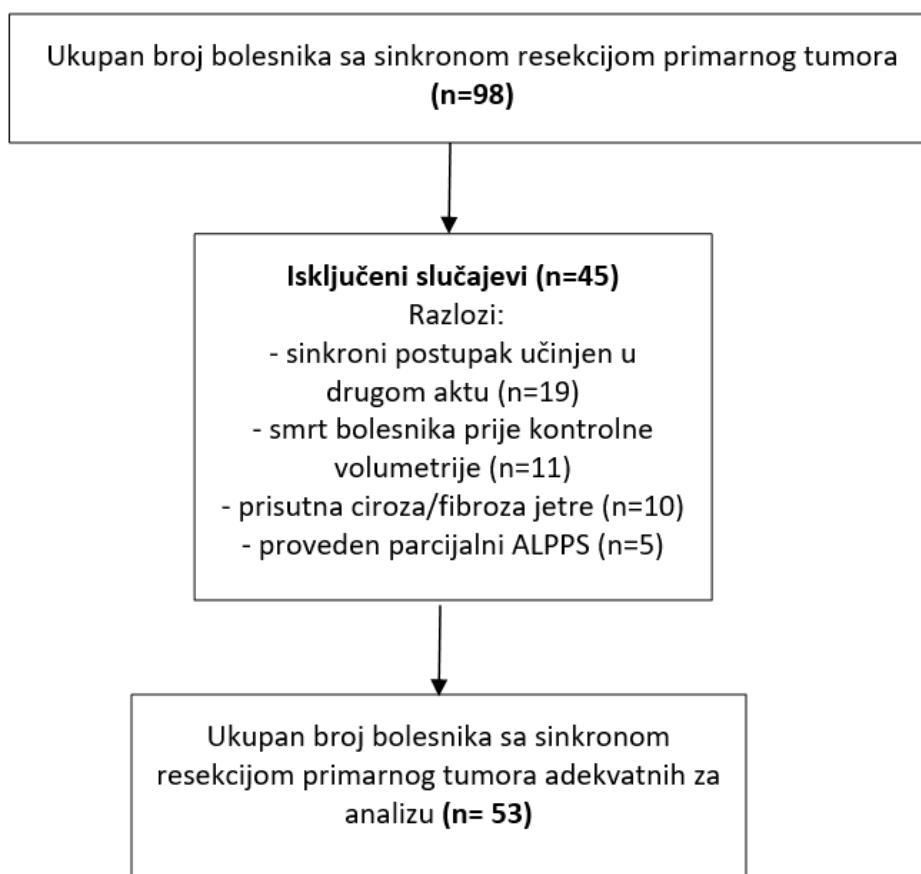
Analiza ROC krivulje (**Slika 56**) pokazala je prihvatljivu diskriminatornu sposobnost modela gdje je stupanj hipertrofije FLR-a razlikovao bolesnike s postoperativnim morbiditetom (>IIIa) s 76.0% osjetljivosti i 53.5% specifičnosti; izlučna vrijednost 56.6% (AUC = 0.722, $p < 0.001$).



Slika 56. ROC krivulja za razvoj morbiditeta (>IIIa) ovisno o stupnju hipertrofije FLR-a

5.5. Hipertrofija FLR-a i klinički ishodi kod sinkronog ALPPS-a

Jedan od specifičnih ciljeva bila je analiza utjecaja sinkrone resekcije primarnog tumora na hipertrofiju FLR-a i ishode liječenja. U sinkronoj S-ALPPS skupini za analizu je nakon probira bilo dostupno 53 bolesnika (**Slika 57**), od kojih je 31 muškarac te se po antropometrijskim i kliničkim karakteristikama ova skupina nije značajno razlikovala u odnosu na skupinu standardnog ALPPS-a.



Slika 57. Dijagram toka probira bolesnika sa sinkronim ALPPS-om za analizu

Osnovni demografski i klinički podaci S-ALPPS skupine prikazani su u **Tablici 24 i 25**. Najčešći sinkroni postupak je bio desna hemikolektomija u 41.5% slučajeva (**Tablica 26**).

Tablica 24. Antropometrijske karakteristike bolesnika

Skupina	Broj slučajeva	Dob (godine), srednja vrijednost ± SD	Spol (M/Ž)	Tjelesna težina (kg), srednja vrijednost ± SD	Površina tijela, srednja vrijednost ± SD	ITM (kg/m ²), srednja vrijednost ± SD
ALPPS	164	58.7±11.5	87/45	74.2±13.1	1.83±0.21	24.8 ± 4.0
S-ALPPS	53	57.3 (±12.1)	31/22	75.1±11.9	1.84±0.23	24.9±3.9
p-vrijednost		0.45	0.34	0.65	0.76	0.87

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija; ITM – indeks tjelesne mase;

SD – standardna devijacija; M – muški; Ž – ženski

Tablica 25. Kliničke karakteristike bolesnika

	Primarni tumor (rektum/kolon)	Kemo-terapija (da/ne)	Broj lezija, medijan (raspon)	Presadnice u FLR-u, n (%)	Promjer najvećeg tumora u mm, medijan (IQR)	Fong score (srednja vrijednost ±SD)
ALPPS	32/132	124/40	8 (3-16)	87/164 (53.0%)	65 (46-106)	2.8±0.9
S-ALPPS	14/39	38/15	5 (3–12)	25/53 (47.1%)	71 (49-112)	2.9±0.8
p-vrijednost	0.33	0.58	0.76	0.52	0.62	0.44

Tablica 26. Specifične operativne karakteristike za sinkroni ALPPS-a (n=53)

Kategorija	Broj (%)
Vrsta sinkrone resekcije	
▪ Desna hemikolektomija	22 (41.5)
▪ Resekcija rektuma	12 (22.6)
▪ Lijeve hemikolektomija	8 (15.0)
▪ Resekcija sigmoidnog kolona	7 (13.2)
▪ Resekcija transversalnog kolona	2 (3.7)
▪ Totalna/subtotalna kolektomija	2 (3.7)
Vrsta ALPPS-a	
▪ S-ALPPS DH	33 (62.2)
▪ S-ALPPS DPH	16 (19.1)
▪ S-ALPPS LH	4 (4.7)
Primarna anastomoza (DA)	42 (79.2)
Postoperativne komplikacije	26 (49.0)
▪ PHLF	12 (22.6)
▪ Infektivne	5 (9.4)
▪ Krvarenje	3 (5.6)
▪ Dehiscenca anastomoze	3 (5.6)
▪ Pulmonalne	2 (3.7)
▪ Kardijalne	1 (1.8)

PHLF- engl. Postoperative liver failure

Operativne karakteristike razlikovale su se među skupina u trajanju operativnog zahvata (prosječna vrijednost od 330 min vs. 445 min, $p<0.01$) i gubitku krvi u prvom aktu (41.7% vs 54.7%, $p<0.01$).

Tablica 27. Operativne karakteristike

	Vrijeme operacije- prvi akt, (min)	Vrijeme operacije- drugi akt, (min)	Pringle manevar n (%)	Gubitak krvi (>500 ml) - prvi akt, n (%)	Gubitak krvi (>500ml)- drugi akt, n (%)
ALPPS	330 (±119)	155(±88)	114/164 (69.5%)	56/164 (41.7%)	20/164 (12.1%)
S-ALPPS	445 (±148)	172(±97)	39/53 (73.5%)	29/53 (54.7%)	7/53 (16.9%)
p- vrijednost	<0.01	0.23	0.6	<0.01	0.81

DH – desna hepatektomija; S-ALPPS – sinkroni ALPPS; FLR – engl. future liver remnant

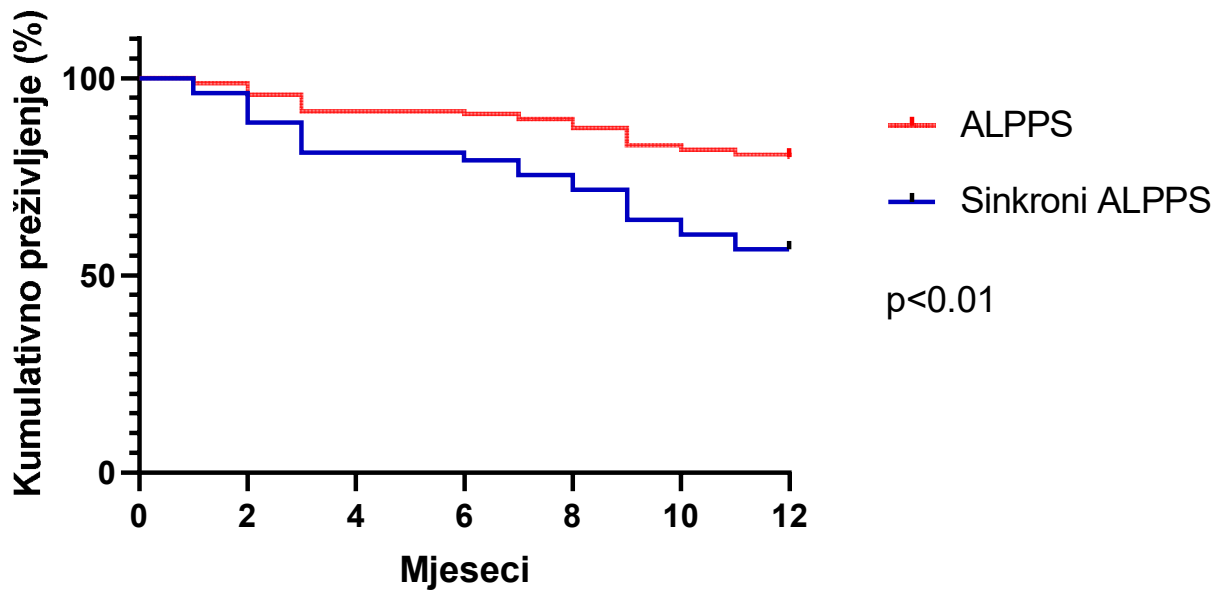
Početni volumetrijski parametri prikazani su **Tablici 28** i uspoređeni su s odgovarajućim parametrima standardne (nesinkrone) ALPPS skupini. Medijan stupnja hipertrofije FLR-a kod S-ALPPS-a bio je manji u odnosu na standardni ALPPS, ali bez statistički značajne razlike. Nasuprot tome, rani postoperativni i jednogodišnji ishodi bili su značajno nepovoljniji u S-ALPPS grupi (**Tablica 29**). Jednogodišnje preživljenje bilo je manje u sinkronom ALPPS-u (56.6%) u odnosu na standardni ALPPS (79.8%) uz p-vrijednost <0.01 (**Slika 58**).

Tablica 28. Volumetrijski parametri

	Preoperativni TLV	Preoperativni FLR	Stupanj hipertrofije (%), medijan (IQR)	Kinetička brzina hipertrofije FLR, %/dan, medijan (IQR)
ALPPS	1490 (1167-1695)	340.0 (279.0-424.0)	75.58 (50.27-101.1)	10.1 (7.1-13.1)
S-ALPPS	1401 (1123-1688)	349.5 (234.3-420.0)	72.00 (49.71-89.07)	9.7 (6.8-11.2)
p-vrijednost	0.51	0.38	0.31	0.41

Tablica 29. Postoperativni i jednogodišnji klinički ishodi

	Stopa komplikacija, n (%)	Smrtnost, n (%)	PHLF n (%)	Jednogodišnje preživljenje, n (%)	Jednogodišnje preživljenje bez recidiva, n (%)
ALPPS	43/164 (26.2)	14/164 (8.5)	32/164 (19.5)	131/164 (79.8)	93/164 (56.7)
S-ALPPS	26/53 (49.0)	10/53 (18.8)	12/53 (22.6)	30/53 (56.6)	24/53 (45.2)
p-vrijednost	<0.01	0.045	0.29	<0.01	0.15

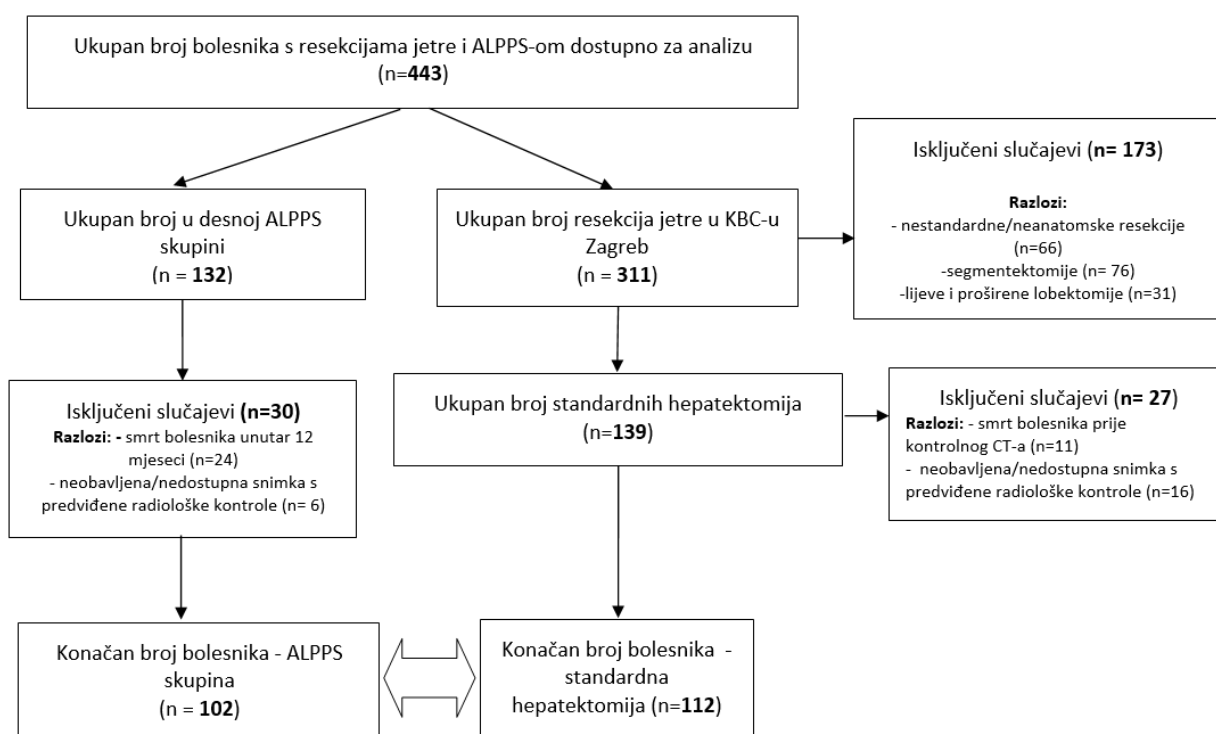


Slika 58. Kaplan-Meierova krivulja jednogodišnjeg preživljenja po skupinama

DPH – desna proširena hepatektomija; DH – desna hepatektomija; LH – lijeva hepatektomija

5.6. Usporedba regeneracije jetre između ALPPS-a i standardnih hepatektomija

Za usporedbu regeneracije jetre između ALPPS-a i standardnih hepatektomija 6-12 mjeseci nakon operativnog zahvata korišteni su ranije navedeni podaci o bolesnicima iz skupine desnog ALPPS-a i bolesnika iz KBC-a Zagreb nakon učinjene standardne hepatektomije. Nakon primjene uključno-isključnih kriterija i izdvajanja bolesnika koji imaju dostupan CT za određivanje stadija tumorske bolesti, dobivena je za usporedbu ALPPS skupina (102 bolesnika) te skupina standardne hepatektomije (89 bolesnika) vidljivo na dijagramu toka (Slika 59).



Slika 59. Dijagram toka probira bolesnika za usporedbu standardne hepatektomije i ALPPS-a

Osnovne karakteristike bolesnika (Tablica 30 i 31) nisu se razlikovale među skupinama osim u provođenju preoperativne kemoterapije ($p=0.026$). Presadnice kao i resekcija u FLR-u češće su se provodili u ALPPS-u, a prosječno vrijeme operacije je bilo duže u skupini standardnih hepatektomija (345 ± 119 vs 313 ± 110 minuta, $p=0.042$).

Tablica 30. Osnovne karakteristike bolesnika

Skupina	Broj slučajeva	Dob (godine), srednja vrijednost ± SD	Spol (M/Ž)	ITM (kg/m ²), srednja vrijednost ± SD	Kemoterapija (da/ne)
ALPPS	102	58.1±11.6	64/38	24.9±3.9	69/33
Standardna hepatektomija	112	60.4 (±12.7)	62/50	25.6 ± 4.2	59/53
p- vrijednost		0.16	0.27	0.20	0.026

ITM – indeks tjelesne mase; SD – standardna devijacija; M – muški; Ž – ženski

Tablica 31. Karakteristike tumora te intraoperativne karakteristike

	Broj lezija, medijan (raspon)	Presadnice u FLR-u, n (%)	Promjer najvećeg tumora u mm, medijan (IQR)	Vrijeme operacije*	Pringle manevar n (%)	Gubitak krvi (>500 ml) - prvi akt, n (%)	Resekcija u FLR, n (%)
ALPPS	8 (3-16)	53/102 (51.9)	65 (46-105)	313 (±110)	45/102 (44.4)	35/102 (34.3)	24/102 (23.5)
Standardna hepatektomija	6 (1-13)	10/112 (8.9)	72 (41-89)	345 (±119)	44/112 (49.2)	33/112 (29.4)	11/112 (9.8)
p-vrijednost	0.31	<0.01	0.22	0.042	0.47	0.44	<0.01

*Za ALPPS uzet prvi akt u obzir

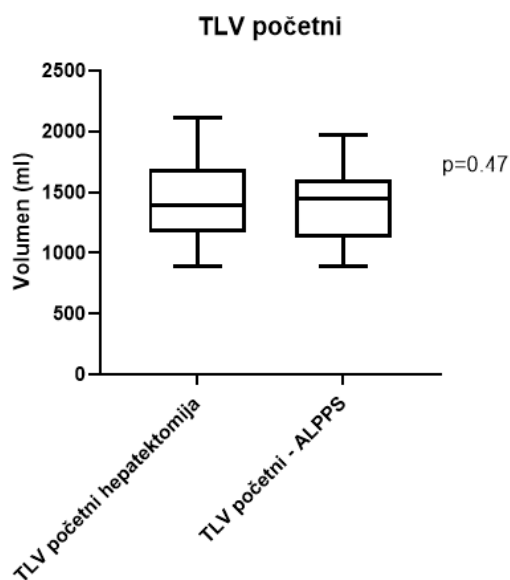
Rezultati početne volumetrije te volumetrije nakon resekcije i 6-12 mjeseci nakon zahvata prikazani su u **Tablici 32** i **Slici 60**. Početni TLV se nije razlikovao među skupinama dok je volumen jetre nakon resekcije bio značajno veći kod standardnih hepatektomija (medijan od 468.0 vs 310.0). Jetra je postigla 84.2% (medijan) prvotnog volumena u ALPPS skupini, a taj udio je činio 82.8% kod standardnih hepatektomija što nije bila značajna razlika (**Slika 61-62**).

Tablica 32. Volumetrijske karakteristike

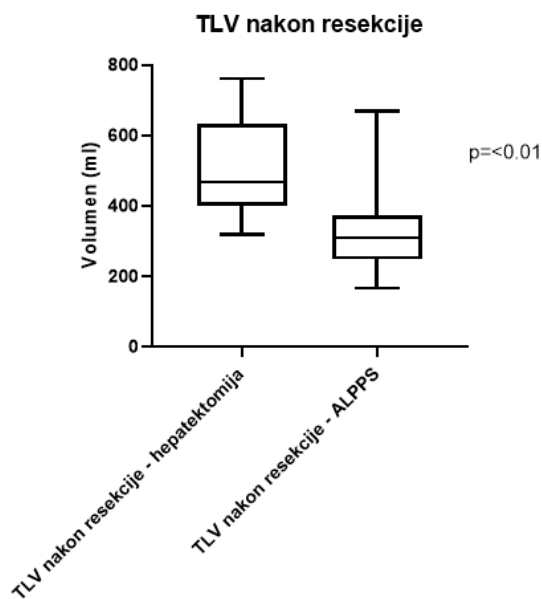
	Broj slučajeva za analizu	TLV početni (ml)	Volumen ostatne jetre nakon hepatektomije* (ml)	Završni TLV (nakon 6-12 mjeseci) (ml)	Udio završnog TLV-a u odnosu na početni TLV (ml)
ALPPS	102	1452 (1126-1604)	310.0 (248.8-374.3)	1267 (1122-1409)	0.842 (0.714-0.966)
Standardna hepatektomija	112	1382 (1168-1694)	468.0 (400.3-633.6)	1157 (987-1559)	0.828 (0.742-0.923)
p-vrijednost		0.47	<0.001	0.35	0.51

*Za ALPPS u obzir uzet volumen FLR-a na prvoj volumetriji

A

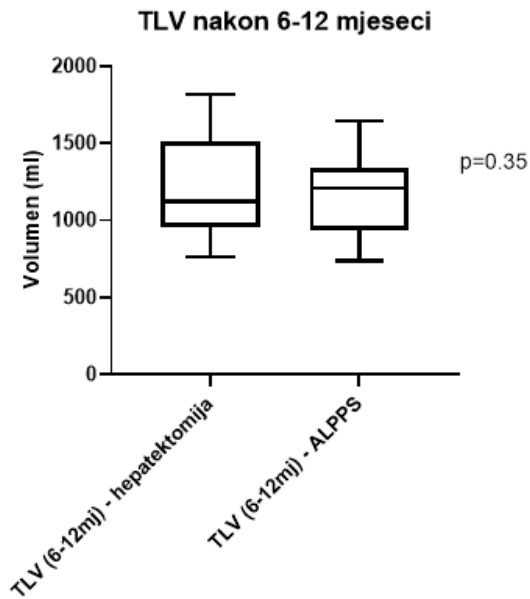


B

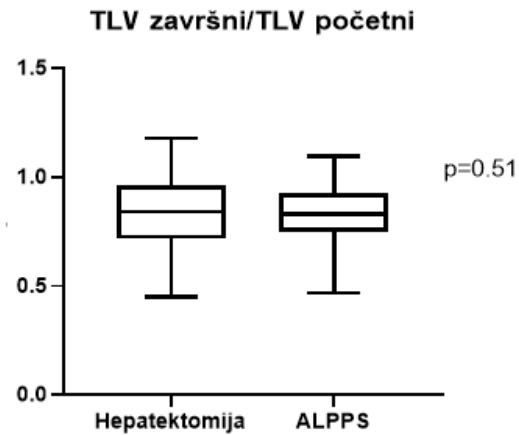


Slika 60. Početni TLV (A) te volumen ostatne jetre (B) nakon resekcije/prvog stadija ALPPS-a

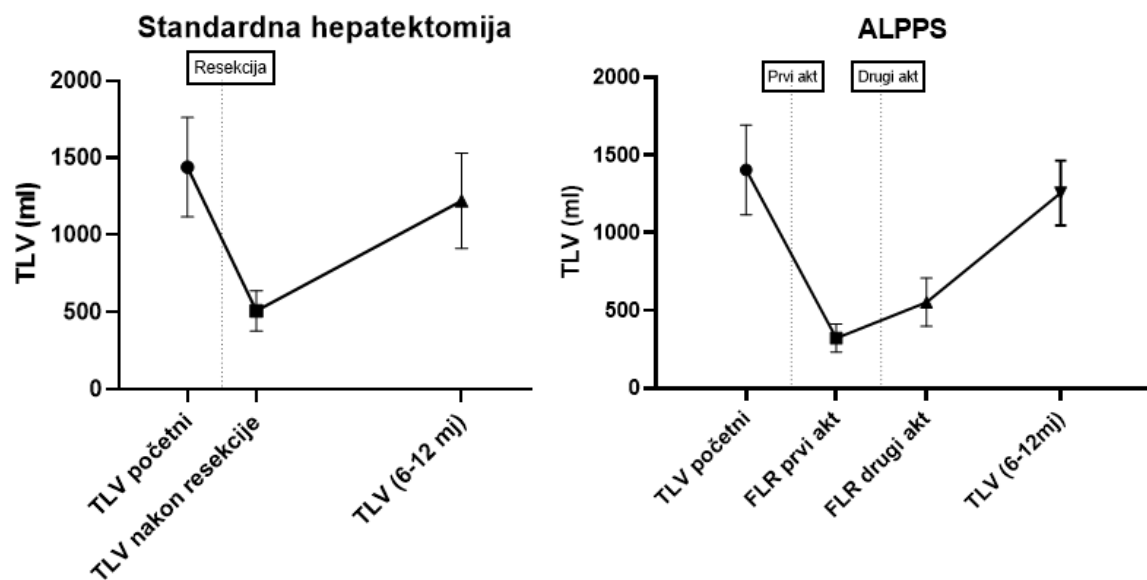
A



B



Slika 61. Volumen jetre nakon 6-12 mjeseci (A) te omjer završnog i početnog volumena (B)



Slika 62. Prikaz promjene prosječnih totalnih volumena jetre prije i nakon operativnog zahvata te nakon 6-12 mjeseci

6. RASPRAVA

Kirurško liječenje multiplih jetrenih presadnica složen je i zahtjevan dio hepatobilijarne kirurgije. Osim poznavanja kirurške tehnike i tehnoloških mogućnosti jetrene resekcije te postoperativnih komplikacija, potrebno je poznavati i potencijal postoperativne regeneracije jetre i čimbenike rizika postoperativnog zatajenja od kojih je najvažniji ostatni volumen jetre. U donošenju odluke o vrsti liječenja potrebna je suradnja s radiolozima, onkolozima i hepatolozima radi procjene preoperativne i predviđanja postoperativne funkcije jetre.

U svijetu se bilježi porast broja oboljelih i umrlih od CRC-a u posljednjem desetljeću. Isti trend prisutan je i u Hrvatskoj gdje je CRC u 2020. godini bio najučestalija zloćudna bolest (248). Prema CONCORD-3 studiji, petogodišnje preživljenje za CRC dijagnosticiran između 2010. i 2014. godine u Hrvatskoj iznosi 51,5% (249). Taj postotak iznosi preko 90% za bolesnike s lokaliziranom bolesti (T1-T2, N0), međutim ta skupina čini 11% bolesnika. Nažalost, kod 13% u vrijeme dijagnoze postoji CRLM.

S obzirom da je većina jetrenih presadnica CRC-a multipla, a često i bilobarna, standardna resekcija u mnogim slučajevima nije moguća (98, 121, 123, 250, 251). Tada je potrebno detaljno planiranje specifične onkološke terapije, ali i razmatranje metoda za modulaciju jetrene hipertrofije radi postizanja povoljnijih rezultata liječenja. ALPPS predstavlja, s kirurške strane, najnoviji napredak u liječenju CRLM-a koji je omogućio da dio bolesnika s neresektabilnom bolesti, postane resektabilan (150, 156, 252). Obzirom da je adekvatna hipertrofija FLR-a osnovni prediktor uspjeha ALPPS-a, bitno je što preciznije predviđanje hipertrofije FLR-a. To je potrebno već u preoperativnoj fazi s obzirom da nakon transekcije i podvezivanja portalne vene (prvi akt ALPPS-a), zasada, ne postoje specifične intervencije kojima bi se hipertrofija mogla intenzivirati ili ubrzati, a mogućnosti liječenja postoperativnog zatajenja jetre vrlo su ograničene.

Zato je razumljivo da je najviše istraživanja vezano za ALPPS bilo usmjereno prema definiranju čimbenika hipertrofije i pronalaženju preoperativnih i intraoperativnih postupaka koji bi pospješili hipertrofiju, ali bez povećavanja stope komplikacija. Prethodna istraživanja pokazala su široku varijabilnost konačne hipertrofije FLR-a te su uzrok tome nastojale pronaći u tehničkim karakteristikama postupka, stanju parenhima jetre i pridruženim bolestima (161, 163, 184, 252). Međutim nije bilo istraživanja koja bi samu transekcijску liniju, a posljedično tome i različite omjere deportaliziranog i portalnom krvi perfundiranog dijela jetre, dovodilo u vezu s hipertrofijom FLR-a.

Različita dinamika hipertrofije različitih dijelova jetre istraživana je uglavnom kod bolesnika nakon parcijalne hepatektomije, a razvoj transplantacije omogućio je i istraživanje hipertrofije FLR-a kod živog donora jetre (engl. living donor) i primatelja dijela jetre od živog donora (253-256). Većina tih istraživanja pokazala je da regeneracija ovisi o tjelesnoj masi, totalnom volumenu jetre, ali i veličini presatka. Isto tako, pokazalo se da se jetra brže regenerira kod primatelja nego kod donora i to vrijedi za sve presatke (lijevi režanj, desni režanj i lijevi lateralni sektor), a regeneracija ovisi i o karakteristikama operativnog zahvata kao što je očuvanje kontinuiteta srednje jetrene vene.

Osim toga, intenzitet regeneracije nije linearan u vremenu. Najintenzivniji je u prva 2-3 tjedna, a kompletna regeneracija traje do 6-12 mjeseci (257, 258). Sve ovo ukazuje na složenost postoperativne regeneracije jetre koja mora biti svaki puta iznova reevaluirana kod uvođenja novog kirurškog postupka, pa tako i ALPPS-a. U skladu s tim, naše je istraživanje nastojalo ustanoviti da li i kod ALPPS-a postoje razlike u regenerativnom potencijalu različitih volumena ostatnog dijela jetre, odnosno dati uvid u povezanost lokalizacije transakcijske linije kroz jetru i hipertrofije FLR-a.

Ukupan broj od 164 bolesnika u ovom istraživanju značajan je uzorak s obzirom da je ALPPS još uvijek postupak koji se provodi samo u visoko specijaliziranim centrima i ima "uske" indikacije. Ovaj uzorak je omogućio pouzdane analize, posebno za dvije skupine koje zajedno čine desni ALPPS (DPH i DH skupina). S obzirom da je istraživanje uključivalo seriju bolesnika (svi konsekutivni bolesnici iz dva centra s ključnim kriterijima), možemo zaključiti da se općenito dominantno provodi desni ALPPS s podjednakim brojem DPH i DH transekcijske linije.

Lijevo je ALPPS očekivano manje korišten iz dva razloga. Prvo, desni režanj je veći i čini dvije trećine jetre, a CLRM češće su u desnom (70% slučajeva) režnju (*vidi poglavlje 1.4.1. Epidemiologija, patofiziologija i dijagnostika*). Po segmentima, presadnice su najučestalije u osmom, sedmom i četvrtom segmentu, a najrjeđe u drugom i trećem segmentu (258, 259). Desni režanj je u našem istraživanju činio 67% ukupnog jetrenog volumena što je u skladu s ostalim studijama. Lijevo je ALPPS po principima lijeve trisektorektomije indiciran je kod bilobarne bolesti s većim brojem lezija u lijevom režnju. Uz to, potrebno je i da ostatni 6. i 7. segment jetre nemaju dostatan volumen od 30% (a 30% je prosječan dio koji ta dva segmenta čine) što se najčešće vidi kada postoje multiple presadnice u tim segmentima koje je potrebno odstraniti tijekom prvog ili drugog akta ALPPS-a.

Drugo, prvi ALPPS te većina narednih serija učinjen je po principima desne ili desne proširene hepatektomije, pa je lijevo je ALPPS tek kasnije s konkretnijim rezultatima postao

učestalije korišten. Ipak, broj lijevog ALPPS-a u našem istraživanju bio je dovoljan za analizu primarnih ciljeva što nam je dalo uvid u hipertrofiju FLR-a kod sve tri transeksijske linije.

Muškarci su u svim skupinama činili veći udio što je očekivano s obzirom da je i primarni CRC 30% češći kod muškaraca (260). Razlike između skupina u odnosu na spol nije bilo, pa nismo analizirali razlike po spolovima u stupnju hipertrofije ili ishodu liječenja. Međutim, potrebno je spomenuti retrospektivnu studiju od Brirer i sur. (261) o ulozi spola u ALPPS-u koji sugerira da estrogen ima zaštitnu ulogu nakon hepatektomije te da je kod premenopausalnih žena interval između dva akta bio kraći u odnosu na muškarce što može neizravno sugerirati veći KGR. Za potvrdu ove teze, potrebne su prospektivne studije na većem broju bolesnika jer je ova studija retrospektivno analizirala 55 žena.

ALPPS je dobro standardiziran što je rezultat međunarodnih konferencija, konsenzusa i brojnih, uglavnom kohortnih studija, pa su tehničke varijacije između kirurga ili centara minimalne. Osim toga, isključenjem slučajeva s raznim operativnim varijacijama i drugim (nekolorektalnim) tumorima iz analize, maksimalno smo smanjili mogućnost utjecaja drugih čimbenika (engl.confounding) na hipertrofiju FLR-a što je uz adekvatne analize omogućilo postizanje svih ciljeva istraživanja.

Broj presadnica te Fong score kao najčešće korišteni bodovni sustav za analizu CRLM-a, nisu se razlikovali među skupinama iako je promjer najvećeg tumora bio najveći kod LH skupine (7.4 cm). Očekivano, presadnice u FLR-u najčešće su bile kod LH skupine (96.8%) jer kod ove vrste ALPPS-a u pravilu postoji potreba za dodatnim odstranjenjem presadnica ili dodatnim segmentektomijama u FLR-u. U protivnom, kada nema tumora u FLR-u kod lijevog ALPPS-a, tada se radi o ostatnom lijevom režnju koji mora biti manji od 30-35% TLV-a što je rijetkost (samo jedan bolesnik). U skladu s time, najmanje presadnica u FLR-u bilo je u DPH skupini jer kod ovih bolesnika čak i od presadnica „čist“ lijevi lateralni sektor, često nije dovoljan za sigurno provođenje standardne jetrene resekcije radi premalenog udjela ovog jetrenog sektora u TLV-u. Najvažnije karakteristike CRLM-a bile su podjednake između skupina, što je bitno za analizu primarnog cilja jer nam je to osiguralo da SH nije ovisio o raspodjeli jetrenih presadnica niti o lokalizaciji tumora nego isključivo o lokalizaciji transeksijske linije.

Međutim, ne može se isključiti da je prisustvo presadnica u FLR-u, odnosno dodatna metastazektomija u FLR-u, uzrokovalo dodatnu traumu jetre, izraženiji lokalni i sistemski upalni odgovor te eventualno promijenilo dinamiku hipertrofije jetre na mjestima metastazektomija. To može biti tema budućih istraživanja, ali s obzirom na maleni volumen

presadnica u FLR-u kod istraživanih bolesnika, ne smatramo da dodatne metastazektomije značajno utječu na krajnje rezultate.

CT je korišten za volumetriju u većini slučajeva: u 90.2% preoperativne i 97.0% kontrolne volumetrije. S obzirom na nedostupnost i cijenu MR-a te preciznost CT-a u detekciji CRLM-a i volumetriji, smatramo da nije potrebno koristiti MR za volumetrijske izračune. Preoperativni trifazni CT, koji se standardno koristi u sklopu onkološke obrade, potpuno je adekvatan za preciznu volumetriju.

Iz kliničke prakse znamo da se kontrolna volumetrija može izostaviti te da se na temelju pretpostavljene adekvatne hipertrofije FLR-a, pristupi drugom aktu. Ipak, provjera hipertrofije FLR-a ima više prednosti. Prvo, daje nam točan volumen FLR-a te se po potrebi može produljiti interval između dva akta. Drugo, mogu se detektirati komplikacije deportaliziranog ili ostatnog dijela jetre, poput apscesa, tromboze portalne vene ili bilijarne opstrukcije. I treće, korisno je za prikupljanje podataka u svrhu kliničko-znanstvenih istraživanja.

Nakon prvih rezultata na većem broju bolesnika, preporučeno je optimalni interval između dva akta ALPPS-a od 1-2 tjedna. Kasnije studije navode period 6-9 ili 8-12 dana, dok prva konferencija o ALPPS-u u Hamburgu predlaže interval od 8-10 dana (262, 263). Smatra se da je hipertrofija kod ALPPS-a, slično i kod standardnih hepatektomija najizraženija prvih 4-5 dana, a potom doseže plato krajem prvog tjedna. Stoga se odgađanje drugog akta ne preporuča jer neznatno doprinosi ukupnom povećanju FLR-a. Smjernice navode da KGR $\geq 6\%$ /dan tijekom prvog postoperativnog tjedna nakon prvog akta ALPPS-a u kombinaciji s FLR $>30\%$ predstavlja sigurne uvjete za provođenje drugog akta. Nasuprot tome, ukoliko je KGR $<6\%$ /dan kroz navedeni period ili je FLR $<30\%$, drugi akt treba odgoditi barem tjedan dana (153, 263).

Neki autori ipak smatraju da je i duži period od 21 dan siguran, čak i poželjan (263). Kumar i sur. (264) objavili su seriju od osam bolesnika s intervalom 3-4 tjedna. Ishodi liječenja usporedivi su s rezultatima iz literature, međutim kod tih je bolesnika proveden parcijalni ALPPS (s transekcijom 30-40%) jetrenog parenhima. Kao što je kasnije objašnjeno, funkcija se oporavlja kasnije od volumena što može biti argument za odgađanje drugog ALPPS postupka i nakon preporučenih 7-10 dana. Konačno, planiranje drugog akta može biti vođeno rezultatima kontrolne CT volumetrije koja može biti i ponovljena ukoliko postoji sumnja u neadekvatnu hipertrofiju FLR-a. Stoga bi se dužina intervala hipertrofije trebala procjenjivati individualno ovisno o rezultatima volumetrije i kliničkom stanju bolesnika.

Funkcija se može dijelom pratiti laboratorijskim testovima (AST, ALT, albumini i protrombinsko vrijeme) čija dinamika ukazuje na razvoj PHLF-a ili adekvatan oporavak jetrene

funkcije. Tako u prva dva postoperativna dana (POD) postoji izraziti porast AST-a i ALT-a često na vrijednosti od 500-1000 U/L, potom vrijednosti padaju za 50% do četvrtoga POD-a, a do sedmog POD-a se očekuje normalizacija jetrenih enzima i bilirubina (265). S druge strane protrombinsko vrijeme i faktori koagulacije obično nisu poremećeni kod uobičajenog postoperativnog tijeka, ali kod PHLF-a postoji povećanje INR-a >2.0 od drugog POD-a nadalje.

U našem istraživanju, interval između dva akta u većine bolesnika iznosio je 7-14 dana (medijan 11 dana). Treba razlikovati ovaj interval od intervala hipertrofije. Interval hipertrofije zapravo pokazuje stvarnu vrijednost stupnja hipertrofije jer mjeri promjenu volumena između prvog akta i kontrolne volumetrije. Kontrolna volumetrija u pravilu se radi jedan ili više dana prije planiranog drugog akta. Osim toga, interval hipertrofije bitniji je za naše istraživanje jer ta vrijednost direktno određuje kinetičke stope rasta i precizniji je pokazatelj hipertrofije od samog stupnja hipertrofije jer u obzir uzima i parametar vremena. U LH skupini zabilježen je najduži interval hipertrofije (8.18 ±1.40 dana), ali on nije bio značajno različit između dvije skupine desnog ALPPS-a. Ipak, da se spriječi utjecaj različitog intervala hipertrofije na rezultate uz stupanj hipertrofije koristio se i KGR u komparativnim analizama.

Rezultati volumetrije pokazali su promjene TLV-a i regionalnih volumena jetre uključujući i FLR što je bilo potrebno za testiranje hipoteze o povezanosti lokalizacije transekcijske linije i hipertrofije FLR-a. Preoperativna volumetrija pokazala je da je medijan TLV-a za sve bolesnike 1480 ml (raspon 886-2120 ml) što je vrijednost usporediva s podacima iz literature (64, 265). Nije bilo značajnije razlike u ukupnom volumenu jetre između skupina, ali postojala je razlika u proporciji pojedinih sektora u ukupnom volumenu. Točnije, u LH skupini lijevi je režanj činio značajno manji udio u TLV-u u odnosu na ostale dvije skupine (**Tablica 11 i Slika 30**).

Na kontrolnoj volumetriji zabilježen je značajan porast TLV-a u svim skupinama. Porast TLV-a nije odgovarao samo porastu volumena FLR-a, jer između dva akta ALPPS-a događa se i atrofija deportaliziranog dijela jetre. Ta atrofija nije bila toliko intenzivna u odnosu na intenzivan stupanj hipertrofije FLR-a. Međutim, rezultati su potvrdili koncept atrofijsko-hipertrofijskog kompleksa opisan u ranijim istraživanjima kao osnovni princip u modulaciji jetrene hipertrofije (*vidi poglavlje 1.1.2. Fiziologija regeneracije jetre*). To znači da je hipertrofija određenog dijela jetre moguća samo uz atrofiju drugog dijela, bez obzira da li je ta atrofija uzrokovana bilijarnom ili vaskularnom opstrukcijom.

S obzirom da smo potvrdili hipotezu, da transekcijska linija jest povezana s hipertrofijom FLR-a, postavlja se pitanje što je uzrok tome. Nameće se zaključak da hipertrofiji

jetre dijelom pridonose čimbenici prisutni kod PVE-a, međutim nepoznati su razlozi intenzivnije i brže hipertrofije u odnosu na PVE ili regeneraciju jetre nakon standardnih resekcija. Anatomski i tehnički gledano, sama okluzija portalne vene jednaka je u obje metode, ali bitna razlika je što kod ALPPS-a postoji razdvajanje jetre i prekidanje kolateralnog krvotoka između dva režnja. Osim toga, uzimajući u obzir kiruršku traumu i lokalne/sistemske upalne promjene, razlike između ova dva postupka postaju očita. Međutim, i dalje nije razjašnjen značaj pojedinih čimbenika hipertrofije FLA-a te uzrok varijabilnosti hipertrofije FLR-a između pojedinih skupina bolesnika te primjerice između varijacija ALPPS postupka.

U istraživanju posebno treba istaknuti analizu transekcijske linije kod desnog ALPPS-a, odnosno između DPH i DH skupine. Rezultate lijevog ALPPS-a (LH skupina) treba u određenoj mjeri zasebno analizirati s obzirom da se podvezuje lijeva grana portalne vene koja opskrbljuje znatno manji, lijevi režanj jetre što je praćeno i različitim portalnim i intrahepatalnim protocima i tlakovima u odnosu na podvezivanje desne grane portalne vene. Također, lijevi ALPPS rjeđe se provodi (ranije opisano), te je broj u našem istraživanju više nego upola manji od broja bolesnika u skupinama desnog ALPPS-a.

Nije bilo moguće ispitati molekularne i hemodinamske mehanizme hipertrofije FLR-a, nego su svi zaključci doneseni na temelju volumetrijskih promjena jetre, a u manjoj mjeri i na temelju sekundarnih ciljeva: kliničkih te intraoperativnih parametara. Rezultati pokazuju izraženiju hipertrofiju u DPH skupini, odnosno kod ALPPS-a gdje je transekcijska linija odvajala segmente 2/3 i 4 (medijan SH-a od 83.26% prema 62.52% te medijan KGR-a od 10.4 ml/dan prema 9.2 ml/dan). Uzimajući u obzir ove rezultate i rezultate preoperativne volumetrije (prije svega TLV, FLR i FLR/TLV) dolazimo do sljedećih spoznaja: transekcijska linija u DPH skupini dovodi do razdvajanja jetre na način da ostavlja manji volumen jetre perfundiran portalnom krvi u odnosu na DH skupinu. Iz toga slijedi i činjenica da je deportalizirani dio jetre veći u DH skupini, a zatim i to da je FLR/TLV manji u DPH skupini. FLR/TLV bio je podjednak u DH i LH skupini, ali je volumen DPL-a bio značajno manji u LH skupini. I na kraju, korelacijske analize pokazuju da manji FLR hipertrofira intenzivnije (brže i u većoj mjeri) u svim skupinama.

Još jača korelacija nađena je u odnosu FLR/TLV i intenziteta hipertrofije. Točnije, što je manji omjer preoperativnog FLR-a i ukupnog volumena jetre, to će FLR intenzivnije hipertrofirati. Ovo znači i da hipertrofiji FLR-a pogoduje što veći volumen deportaliziranog djela jetre što je fenomen koji je već primijećen kod PVE-a gdje su bolji ishodi kod ekstenzivnije embolizacije jetre (58, 117, 131).

Jedino istraživanje na temu korelacije početnog volumena FLR-a i stupnja hipertrofije radili su Tomassini i sur (266). Uslijed istraživanja hemodinamskih promjena u jetri tijekom ALPPS-a primijetili su da je hipertrofija FLR-a u negativnoj korelaciji s početnim FLR/TLV, ali i FLR/TM. Nedostatak ovog istraživanja je malen broj ispitanika (samo 23) koji nisu bili stratificirani prema skupinama ovisno o transekcijskoj liniji.

Rezultati volumetrije našeg istraživanja su početna točka za buduću analizu varijacija stupnja hipertrofije kod ALPPS-a (što se tiče transekcijske linije) te je u tom pogledu potrebno raspraviti kakvi se procesi događaju između dva akta ALPPS-a. Prvo, potrebno je razmotriti upalnu komponentu i humoralne mehanizme kojima se potiče hipertrofija FLR-a (*vidi poglavlje 1.3.3. Mehanizam i čimbenici hipertrofije jetre kod ALPPS-a*). Povećanje proupalnih medijatora uzrokovano je kirurškim stresom koji uključuje 1) transekciju jetre i svojevrsno „izlaganje“ dvije gole plohe jetre na kojima djeluju procesi hemostaze/upale, i 2) podvezivanje jedne grane glavne portalne vene. I dok su nama od glavnog interesa bili lokalni uzroci, postoje i anesteziološki te postoperativni infektivni uzroci upalnih procesa. Resekcijska ploha površinom je bila najveća u DH skupini jer je u toj ravnini transekcije jetra najšira. Pretpostavka je da ta ploha treba izazvati veći upalni odgovor u odnosu na manju plohu (primjerice kod DPH skupine), a time bi i "okidač" hipertrofije FLR-a bio jači. Međutim, nismo našli tu povezanost. Moguće je da drugi čimbenici hipertrofije prevladavaju ovaj upalni čimbenik, ali za detaljniju analizu, bilo bi potrebi izmjeriti intenzitet upalnog odgovora mjerenjem proupalnih citokina u krvi nakon prvog akta ALPPS-a.

Drugo, ulogu bi mogli imati i hemodinamski čimbenici koji općenito predstavljaju osnovni princip ALPPS-a. Ne samo da postoje razlike protoka između dvije grane portalne vene, nego različitim načinom razdvajanja jetre nastaju različiti volumeni deportaliziranog i nemanipuliranog dijela jetre. Kao rezultat toga, protok po jedinici mase jetrenog tkiva kod DPH skupine veći je u odnosu na DH skupinu, a podjednak LH skupini. Promjena protoka ima važnu ulogu u indukciji regeneracije jer povećanje tlaka u portalnoj veni ili granama portalne vene predstavlja osnovni signal za inicijaciju postoperativne regeneracije jetre jer uzrokuje povećanje vaskularnog posmičnog naprežanja i intrahepatalnog vaskularnog otpora. To konačno rezultira otpuštanjem dušičnog oksida i drugih hepatotropnih čimbenika (*vidi poglavlje 1.1.2. Fiziologija regeneracije jetre*). Za razliku od većih krvnih žila, glavne portalne vene i njenih grana, promjene intrahepatalnog portalnog protoka slabije su istraživane. Neki rezultati uglavnom na animalnim modelima idu u prilog homogenoj distribuciji protoka unutar jetre, dok većina studija sugerira da je jetra ipak heterogeno perfundirana i arterijskom i portalnom krvi (18, 33, 39). Lauth i sur. pokazuju da je kroz desni lateralni sektor portalni protok

najveći, a arterijski najmanji. Upitno je ipak da li je ovo prisutno i kod ljudske jetre (267). Heterogeni protok može biti uzrok heterogene distribucije jetrene funkcije, što je dokazano kod ciroze. Stoga se postavlja pitanje da li različit segment jetre ima različit regenerativni potencijal, odnosno može li različitom intenzitetom hipertrofije reagirati na ALPPS postupak. To bi dijelom objasnilo naše rezultate koji ukazuju da nakon proširenih hepatektomija (uključujući i pojedine vrste ALPPS-a) lateralni sektori (2, 3, 6 i 7) imaju veći potencijal hipertrofije u odnosu na medijalne segmente (4, 5 i 8). Nismo našli u literaturi jasnih dokaza ovog neravnomjernog regenerativnog potencijala u jetri pa bi isto trebalo biti tema budućih istraživanja. Za detaljniju analizu protoka kroz ostatni dio jetre potrebno je invazivno (intravaskularnim mjernim sondama) ili neinvazivno (Doppler metodom) mjeriti portalni protok tijekom čitavog ALPPS postupka. Gore navedena studija od Tomassini i sur. pokazala je da hemodinamski stres u jetri na kraju prvog akta ALPPS-a utječe na hipertrofiju FLR-a na način da je hipertrofija izraženija kod portalnog venskog tlaka <20 mmHg i gradijenta između jetrene i portalne vene <15 mmHg. Wakabayashi i sur. (268) zaključuju da je histološki, regenerativni proces kod ALPPS-a sličan procesima regeneracije primatelja jetre kod transplantacije sa živog donora (engl. living donor liver transplantation – LDLT) sa SFSS-om pa predlažu da bi smanjenje prekomjernog dotoka krvi dovelo do poboljšanja funkcionalnog oporavka FLR-a kod ALPPS-a, jer slični postupci (poput splenektomije) (269) kod LDLT-a sa SFSS-om smanjuju rizik zatajenja transplantiranog presatka jetre.

I treće, FLR/TLV (0.20) u DPH skupini značajno je manji u odnosu na ostale dvije skupine (0.25 i 0.26). Ako je FLR/TLV osnovni uzrok različite hipertrofije FLR-a, pitanje je zbog čega je onda DH u LH skupini podjednak DPH skupini i zašto nije bliže vrijednostima iz DH skupine. Najvjerojatnije je prisutan utjecaj dodatnih metastazektomija (često i opsežnih) u FLR-u kod DH skupine koja je bila prisutna u 31/32 bolesnika i koja uzrokuje intenzivniju regeneraciju u defektima parenhima jetre. Osim toga, već je spomenuto da kod lijevog ALPPS-a protočna ostaje desna grana portalne vene koja ima drugačiji intrahepatalni tijek i protok od lijeve grane.

Različite vrste transekcije jetre i podvezivanja grane portalne vene uzrokuje različite intrahepatalne hemodinamske promjene uključujući i arterijske protoke. Osim jasne manipulacije na portalnoj veni i portalnom protoku, postoji i nagla promjena u drenaži krvi putem jetrenih vena. Tako lijeva i desna hepatektomija najčešće ostavljaju protok kroz srednju jetrenu venu, dok se kod proširene hepatektomije ova vena podveže i presiječe. Osim toga, različite linije uzrokuju razdvajanje različitih volumena jetre što ne mijenja samo volumen FLR-a nego i različit volumen (udio) jetre ostaje deportaliziran. Ovo upućuje da osim

povećanog protoka krvi kroz jedan režanj, i deportalizacija kontralateralnog režnja, uzrokuje hipertrofiju FLR-a, a naši rezultati pokazuju da što je veći dio jetre deportaliziran, to je izraženija hipertrofija FLR-a. Nije dokazano da volumen ili lokalizacija presadnica utječu na tu hipertrofiju. Slijedom toga, zaključujemo da što manji FLR i što veći DPL predstavljaju najpovoljnije uvjete za hipertrofiju FLR-a (kod svih vrsta transekcijskih linija), a to se pretežno postiže kod ALPPS-a gdje transekcijska linija odvaja lijevu lateralnu sekciju od ostatka jetre. Sukladno ovome, centralna transekcijska linija (kod DH skupine) ostavlja manji volumen DPL-a i u prosijeku veći volumen FLR-a u intervalu između 2 akta, a posljedica je statistički značajno manja hipertrofija FLR-a u odnosu na ostale dvije linije.

Prilikom dizajna istraživanja, isključeni su slučajevi s dokazanom cirozom/steatozom jetre za koje se smatra da postoji smanjeni regenerativni potencijal. Takvi slučajevi bi djelovali na primarne ciljeve na način da umanje vrijednosti SH-a odnosno KGR-a. Zbog toga bi kod budućih istraživanja ALPPS-a trebalo zasebno određivati potencijal hipertrofije FLR-a cirotične jetre, ali i jetre s drugim parenhimskim poremećajima uključujući i oštećenja inducirana kemoterapijom. Slično vrijedi i za različite vrste tumora u jetri. Naime, u naše istraživanje uključeni su samo bolesnici s presadnicama CRC-a primarno zbog toga jer ostali tumori imaju znatno drugačiji prirodni tijek bolesti i prognozu. Uz ovo, u teoriji bi i različiti tumori (ili različiti volumeni tumora) mogli imati utjecaja na hipertrofiju FLR-a na način da primjerice otpuštaju određene proupalne citokine, hormone (kod neuroendokrinih tumora) ili rezultiraju izraženijom tumorskom nekrozom. Sistematski pregled od Lopez-Lopez i sur. (270) pokazao je hipertrofiju FLR-a <50% u većini analiziranih studija ALPPS kod HCC-a, što je bitno manje nego u radovima koji nisu ograničeni na HCC. Međutim kod ovog, ali i većine radova s analizom HCC-a česta je ciroza jetre što je neovisni čimbenik smanjene postoperativne regeneracije jetre (197, 271, 272).

U istraživanje nismo uključili varijacije ALPPS-a kojih je s vremenom bilo sve više, i koje bi znatno utjecale na krajnje rezultate, posebice na hipertrofiju FLR-a te na intraoperativne parametre. Od svih varijacija, kao potencijalno najkorisniju izdvajamo parcijalni ALPPS koji se zasada pokazao kao manje invazivna metoda s usporedivom hipertrofijom FLR-a i stopom komplikacija kao standardni ALPPS s potpunom transekcijom parenhima (169, 264).

Tijekom rane faze uvođenja ALPPS-a u kliničku praksu, radi svojevrsnog entuzijazma oko iznenađujuće brze i intenzivne hipertrofije FLR-a, usredotočenost je bila samo na jednom parametru: volumenu. S vremenom se ALPPS-u pristupa kritički i počinje se analizirati ne samo onkološka korist, nego i stope komplikacija te smrtnosti. Kako je opisano u uvodu (*vidi poglavlje 1.3.1. Nastanak i razvoj ALPPS-a*), te stope su s vremenom padale smanjenjem

invazivnosti, usavršavanjem tehnike te koncentriranjem bolesnika u visokospecijaliziranim centrima. Međutim, primijećeno je da se PHLF nekad razvijao i kod bolesnika koji su naizgled imali adekvatnu hipertrofiju FLR-a. Tada se počinje procjenjivati funkcija hipertrofiranog FLR-a, osobito između dva akta ALPPS-a (273). Uz pomoć hepatobilijarne scintigrafije (99m-Tc-Mebrofenin), Cieslak i sur. (274) potvrđuju znatnu razliku između volumena i funkcije FLR-a. I Stockmann i sur. objavljuju da je funkcionalni kapacitet oba razdvojena dijela jetre značajno snižen nakon prvog akta ALPPS-a, upotrebom LiMAX testa, a utvrdili su da je funkcija hipertrofirane jetre bolja u PVE-u nego u ALPPS-u. (275).

Shi i sur. su 2017. godine (276) prvi puta razvili modele ALPPS-a na štakorima. Upotrebom histoloških i molekularnih metoda pokazali su da je funkcionalnost FLR-a nakon ALPPS-a smanjena uslijed sinusoidalne ozljede i repopulacije hepatocita u tom dijelu jetre. Chan i sur. zaključuju isto koristeći ICG-R15 (engl. indocyanine green retention test) gdje su našli da se retencija ICG-a u FLR-u nakon prvog akta povećala u prosijeku s 8.8% na 10.2% (277) što je potvrđeno i u istraživanju od Lau i sur. (278). Također su i Olthof i sur. na temelju scintigrafije pokazali da je povećanje funkcije FLR-a bilo samo 28% u kohorti od 28 bolesnika kod kojih je FLR volumno narastao za 57% (279).

Većina ovih istraživanja zaključuje da povećanje volumena FLR-a nije praćeno proporcionalnim povećanjem funkcije tog dijela jetre, najvjerojatnije radi nezrelosti hepatocita u ranom postoperativnom periodu. Za deportalizirani dio jetre logično je da izgubi veći dio preoperativne funkcije s obzirom da ostaje neadekvatno perfundiran samo grani jetrene arterije. Ipak, znajući da je regeneracija progresivan proces te da hepatociti prolaze svojevrzne faze sazrijevanja, ne može s niti očekivati da novonastali jetreni parenhim uslijed naglih i intenzivnih upalno-hemodinamskih promjena ima jednaku funkciju kao i zdravi, „nemanipulirani“ parenhim. Ostaje još upitno koliki je točno klinički značaj ove smanjene funkcionalnosti nakon ALPPS-a, posebice nakon prvog akta.

U prilog ALPPS-u idu rezultati istraživanja koji ukazuju da se, i uz smanjenu funkcionalnost „novog“ parenhima, povećava resektabilnost uz neznatno veće postoperativne komplikacije u usporedbi sa standardnim hepatektomijama i ostalim metodama modulacije jetrenog parenhima (137, 156-159, 161, 280). Objašnjenje je da ALPPS, za razliku od proširenih hepatektomija ili PVE-a, omogućuje da „ostavljeni“ deportalizirani dio jetre ipak obavlja dio metaboličke funkcije jetre.

Međutim, činjenica je da povećanje FLR-a nije u istoj mjeri praćeno poboljšanjem funkcije pa isključivo oslanjanje na volumen prilikom „timinga“ drugog akta može biti zavaravajuće. Radi toga je neophodno da se, uz volumetriju, implementira i neka od metoda

funkcionalne procijene jetre što su još 2017. predložili Kang i sur. (281). Te metode mogu uključivati scintigrafiju, LiMAX, ICG ili biopsiju željenog dijela jetre. Moguće je i praćenje funkcije jetre standardnim biokemijskim i koagulacijskim parametrima, koji se koriste u većini definicija PHLF-a i mogu ukazivati na poremećaje sintetske i detoksikacijske funkcije jetre. Otkriće nerekiprociteta volumena i funkcije jetre, dovela je i do definiranja indikacija za ALPPS na temelju brzine nestanka *ICG-a* u FLR-u (282) što još nije zaživjelo i kliničkoj praksi.

Jedna od kritika ALPPS-a je i rizik porasta veličine i rasapa tumora između dva akta. Istraživanja su temeljena na PVE-u i proliferacijskom markeru Ki-67 (283, 284), a pokazala su da proliferativni poticaj kod PVE-a ne utječe samo na hepatocite nego i na tumorske stanice. Kod ALPPS-a, Fukami i sur. (285) su na maloj seriji bolesnika dokazali pojačanu proliferacijsku aktivnost tumora mjerenjem Ki-67 indeksa. Sparrelid i sur. (286) u kratkom narativnom sistematskom pregledu zaključuju da je period 7-15 dana prekratak da bi nove presadnice bili klinički detektibilne, ali da je moguće da se razviju mikrometastaze temeljem modela kinetike rasta oligometastaza objavljenog 2006. godine, autora Rodney-Withers i sur. (287). U tom radu se pomoću matematičkih modela predviđa dinamika dijeljenja tumorskih stanica općenito, a ne specifično kod jetrenih presadnica. Stoga je pitanje da li bi isti model vrijedio i za ALPPS jer je očito da stanice presadnica tek nakon 15 dana pokazuju izraženije stanično dijeljenje.

Kod PVE-a istraživanja su pokazala rizik indukcije rasta tumora nakon postupka (288), što se pretpostavilo i za ALPPS. Ipak, kod ALPPS-a postoji značajno manji interval do definitivnog kirurškog zahvata, a Joechle i sur. (289) ustanovljuju (istražujući molekularno-stanične aspekte) da ALPPS ne uzrokuje izraženiju proliferaciju, apoptozu ili pojačanu vaskularizaciju CRLM-a u usporedbi sa standardnim resekcijama. Pitanje progresije tumora dok se čeka hipertrofija jetre za drugi akt ALPPS-a, većim dijelom su razjasnili Kambakamba i sur., u radu na kojem je sudjelovao i autor ove disertacije (290). Taj rad analizira rast tumora na staničnim kulturama, kod štakora i kod bolesnika iz ALPPS registra. Niti u jednom slučaju nije se pokazalo da ubrzani regeneracijski proces u jetri uzrokuje izraženiju progresiju veličine tumora između dva akta.

Klinički ishodi našeg istraživanja bili su sekundarni ciljevi uz praćenje od 12 mjeseci što je bilo dovoljno za procjenu postoperativnih komplikacija/smrtnosti te nalaze pojave ranog recidiva bolesti. Cilj rada nisu bili dugoročniji onkološki ishodi ALPPS-a koji su već objavljavani, a najznačajniji pokazuju medijan preživljenja 39 mjeseci te medijan preživljenja bez recidiva bolesti 15 mjeseci (291). Sistematski pregled od Hassgren i sur. pokazao je stopu recidiva od 24.2% (medijan) tijekom praćenja 3-17 mjeseci (292). Razumljivo, s obzirom na

relativnu novost metode, za dugoročnije onkološke rezultate (5 i 10 godišnje) trebat će još vremena.

U ovom radu prikazani su i osnovni operativni parametri u pojedinim skupinama. Vrijeme prvog akta bilo je najduže u LH skupini, međutim nije bilo značajne razlike u gubitku krvi (za oba akta) ili korištenja Pringle-ovog manevra među skupinama premda, anatomski gledano, najveća resekcijska ploha prisutna kod transekcije duž Cantlie-jeve linije (DH skupina). Ovo očito nije utjecalo na povećanja gubitka krvi u DPH skupini. Pokazalo se da je gubitak krvi povezan s većom stopom postoperativnih komplikacija u kirurgiji jetre (299), ali upitno je da li intraoperativni gubitak krvi utječe na regenerativni potencijal ostatne jetre nakon standardnih resekcija pa i nakon ALPPS-a. U literaturi nismo našli istraživanja na tu temu.

Poznato je da i kod standardnih resekcija jetre postoji više načina transekcije jetrenog parenhima (*vidi poglavlje 1.2.2. Vrste hepatektomija i kirurška tehnika*), a odabir metode ovisi najviše o preferencijama samog kirurga jer nije dokazana prednost određene tehnike s obzirom na efikasnost i gubitak krvi (293-296). Stoga u radu nismo analizirali metodu transekcije jer smatramo da ne bi imala utjecaj na ishode liječenja ili hipertrofiju jetre.

S onkološkog aspekta, zanimljivo je da stopa recidiva unutar 12 mjeseci nije bila povezana s različitom distribucijom presadnica (po režnjevima i segmentima) između skupina. Ovo potvrđuje da je najvažniji čimbenik onkološkog ishoda mogućnost radikalnog odstranjenja svih presadnica u jetri, bez obzira na veličinu i distribuciju. Postoperativna smrtnost i morbiditet te 1-godišnje preživljenje u našem istraživanju bili su usporedivi s istraživanjima iz literature gdje je u visokospecijaliziranim centrima smrtnost <5%, a morbiditet <25% (163, 164, 297). Treba istaknuti da nije bilo razlike u kliničkim ishodima između ispitivanih skupina, premda kod standardnih jetrenih resekcija vrijedi da se stopa PHLF-a i smrtnosti povećavaju s opsegom hepatektomije, odnosno proširene hepatektomije imaju lošije ishode od standardnih hepatektomija. Tako je smrtnost kod proširene lijeve hepatektomije 9-23%, dok je kod standardnih hepatektomija 5-8% (298-300).

Smrtnost u našoj seriji bolesnika od 8.5% te stopa PHLF-a od 19.6% usporedivi su s rezultatima standardnih hepatektomija što je bitan napredak u ishodima ALPPS-a u odnosu na prva istraživanja uz smrtnost 18-23% i stopu PHLF-a 22% (137, 146, 153 156, 301). Međutim treba istaknuti da je naše istraživanje uključilo samo CRC koji po biološkim značajkama ima povoljniju prognozu od primarnih zloćudnih tumora jetre ili presadnica karcinoma drugih primarnih sjela. U drugim istraživanjima analizirani su ishodi liječenja za sve vrste tumora što dijelom objašnjava višu stopu smrtnosti/morbiditeta u odnosu na naše rezultate (156, 163, 180,

297, 301). Najčešća komplikacija kod naših bolesnika bio je već spomenuti PHLF, a od ostalih, infektivne komplikacije (8.9%) i krvarenje (5.3%).

Sanjeevi i sur. (302) objavili su da nakon ALPPS-a postoji povećana stopa bilijarnih striktura (10.7% kod ALPPS-a, a 1.4% kod standardnih hepatektomija). U našem istraživanju bilijarne strikture nakon ALPPS-a detektirane su u samo 2.9% slučajeva, ali treba naglasiti da je, za razliku od našeg, gore navedeni rad pratio bolesnike u periodu od pet godina.

Iz cjelokupne analize zaključujemo da vrsta transekcijske linije jest utjecala na hipertrofiju FLR-a, ali nije utjecala na postoperativne komplikacije uključujući i PHLF. Objašnjenje ovoga leži baš u činjenici da izraženija hipertrofija FLR-a u DPH skupini u odnosu na DH skupinu je kompenzirala inicijalno manji (i apsolutno i relativno) FLR, ali istovremeno nije došlo do povećanja stope postoperativnih komplikacija.

Zasebna analiza volumetrijskih parametara kod sinkronog ALPPS-a provedena je iz razloga što i kod sinkronih jetrenih presadnica koje se liječe standardnom hepatektomijom još uvijek ne postoji usuglašenost oko „timing-a“ resekcije primarnog tumora. S jedne strane sinkrona resekcija omogućuje radikalnu resekciju primarnog i sekundarnih tumora u jednom kirurškom zahvatu čime se smanjuje rizik progresije tumora (303). Pobornici resekcija u dva stadija ističu da istovremeno provođenje dvije opsežne resekcije povećava stopu komplikacija, a rizik progresije tumora se može smanjiti kemoterapijom ili ablativnim metodama između dva stadija (304). Stoga se još vode rasprave o optimalnoj strategiji, međutim svi naglašavaju važnost individualnog pristupa i adekvatan odabir bolesnika za pojedinu vrstu zahvata.

Kako nismo našli relevantne literature koja se bavi utjecajem sinkrone resekcije na hipertrofiju FLR-a kod ALPPS-a (ali niti na regeneraciju jetre standardnih hepatektomija), u ovoj analizi nastojalo se odgovoriti na pitanje: da li parcijalna ili totalna resekcija kolona i pripadajućih vaskularnih struktura utječe na hipertrofiju ostatne jetre. Takve resekcije zasigurno dovode do promjene protoka kroz splahnični, uključujući i portalni sustav te su s druge strane prućene određenim upalnim, infektivnim i hemodinamskim procesima. Naše istraživanje nije pokazalo statistički značajnu razliku u hipertrofiji između sinkronog i nesinkronog ALPPS-a, ali ishodi liječenja su bili znatno lošiji prije svega radi infektivnih i kirurških komplikacija (ne toliko radi PHLF-a). Također, gubitak krvi te trajanje operacije su bili značajno veći u sinkronoj ALPPS skupini, a moguće je i da su same sinkrone presadnice nepovoljan onkološki prognostički čimbenik. Ovi rezultati stoga ne idu u prilog sinkronim resekcijama i objašnjavaju zašto u kasnijem periodu razvoja ALPPS-a (posljednjih 4-5 godina) postoji trend smanjenja broj slučajeva kod kojih su se kirurzi odlučili za sinkrone resekcije. Ipak, za bolju procjenu

prednosti i nedostataka sinkrone resekcije primarnog tumora kod ALPPS-a potrebna su istraživanja na većem broju bolesnika.

Dodatni cilj je bio i usporedba ALPPS-a sa standardnim hepatektomijama iz KBC-a Zagreb. Istraživanja pokazuju da jetra nakon resekcije doseže svoj početni volumen već nakon 3 mjeseca, međutim to vrijedi uglavnom za parcijalne resekcije do 30% jetre (31,32,305). Za hepatektomije je taj proces ipak duži, i jetra nikada u potpunosti ne dosegne originalni volumen, osobito kada je ostatni volumen manji od 40% te ako su prisutni ciroza ili virusni hepatitis (305). Naše istraživanje, kao i rezultati iz literature, pokazuje da postoji brza i intenzivna hipertrofija u prvih 1-2 tjedana nakon prvog akta, ali nije poznato što se događa s regenerativnim procesima nakon te rane postoperativne faze. Više od 50% bolesnika nije ispunjavalo uključne kriterije iz više razloga (smrt ili preseljenje bolesnika unutar 12 mjeseci od zahvata; nepridržavanje zadanog termina radiološkog „staginga“; prisustvo parenhimatoznih bolesti jetre; nestandardne resekcije) (**Slika 59**), ali prikupljen je u obje skupine značajan broj bolesnika za koje smo imali na raspolaganju adekvatni radiološki materijal što je osiguralo pouzdanu interpretaciju rezultata. Osnovne karakteristike bolesnika i početni TLV nije se razlikovao među skupinama. Ostatni volumen jetre i njegov udio u TLV-u nakon resekcije (kod hepatektomija) odnosno prvog akta (kod ALPPS-a) bio je manji kod ALPPS-a što je očekivano s obzirom da je indikacija za ALPPS niži FLR/TLV nego li za hepatektomiju. Volumen FLR-a nakon intervala hipertrofije kod ALPPS-a potom je dosegao vrijednosti usporedive s ostatnom jetrom kod standardnih hepatektomija, a završna volumetrija nakon 6-12 mjeseci pokazala je za obje skupine da jetra doseže u prosijeku preko 80% početnog volumena, ali rijetko kada doseže u potpunosti početni volumen, odnosno 100% TLV-a. To pokazuje da sam ALPPS ne smanjuje (ali niti ne povećava) regenerativni kapacitet jetre u kasnijem postoperativnom periodu (nakon 6 mjeseci) u odnosu na standardne hepatektomije.

Međutim, ovdje je bitno pojasniti problematiku usporedbe hipertrofije FLR-a kod ALPPS-a s regeneracijom jetre nakon resekcije. Kod ALPPS-a prvo govorimo o hipertrofiji (1-2 tjedna nakon postupka) kao posljedici naglog prekida portalne cirkulacije kroz režanj jetre koji je ostavljen u abdomenu i prate ga humoralni i stanični mehanizmi opisani u uvodu i ranije u raspravi. Kod standardnih hepatektomija pak govorimo o tipu regeneracije koja je sporiji proces, u kojem je sinteza DNA u hepatocita najizraženija oko desetog postoperativnog dana (32,305), a jetra doseže gotovo svoju originalnu masu u prosijeku nakon tri mjeseca od zahvata. S obzirom na to, bilo je i očekivano da će već na prvom onkološkom „stagingu“ koji se rutinski provodi 6-12 mjeseci iza zahvata, resecirana jetra u većini slučajeva dostići svoj maksimalni volumen. Pogodnije bi stoga bilo uspoređivati ALPPS s embolizacijom portalne vene kao

srodnim postupkom, ali to nije bila tema ovog rada. Treba naglasiti i da je optimalno uspoređivati samo desne/proširene hepatektomije s ALPPS-om (za razliku sektorektomija ili lijevih hepatektomija) jer u tim slučajevima imamo slične, odnosno usporedive volumene ostatne jetre. Osim toga, usporedba hipertrofije FLR-a kod ova dva tipa hepatektomije imala bi veći značaj da se i kod standardnih hepatektomija učinila CT volumetrija 1-2 tjedna nakon zahvata jer bismo tada mogli adekvatno procijeniti koliko ALPPS postupak pojačava intenzitet hipertrofije ostatne jetre u odnosu na standardnu hepatektomiju u ranom postoperativnom periodu koji je presudan za uspjeh liječenja. S obzirom da se CT u tom periodu činio samo iznimno (u slučaju postoperativnih komplikacija ili po drugoj indikaciji vodećeg liječnika), a etički nije opravdano samo radi istraživanja podvrgnuti bolesnika nepotrebnom zračenju, ostat ćemo uskraćeni za taj podatak u ovom istraživanju te bi to mogla biti tema budućih istraživanja, barem na životinjskim modelima. Ipak, rezultati ove dodatne analize ukazuju da i kod ALPPS-a, kao i kod standardnih hepatektomija, regenerativni procesi u jetri omogućuju postizanje 70-90% početnog volumena unutar 6-12 mjeseci od zahvata. Ova analiza nam daje više informativni karakter o samoj opsežnosti konačne regeneracije jetre te joj nije bila svrha procijeniti efikasnost ili korisnosti ALPPS-a u odnosu na standardnu hepatektomiju s obzirom da svaka od ove dvije metode ima svoje indikacije i nisu alternativa jedna drugoj.

U zadnjem dijelu rasprave opisujemo doprinos i ograničenja ove disertacije. Saznanja iz našeg istraživanja doprinose razumijevanju postoperativne hipertrofije jetre kao posljedice podvezivanja grane portalne vene i transekcije jetrenog parenhima. Rezultati će promijeniti i način kirurškog planiranja kod ALPPS-a jer će se i prije prvog akta preciznije predvidjeti hipertrofija FLR-a što će definirati adekvatan odabir bolesnika za ovaj zahvat. Istraživanje naglašava individualiziran pristup bolesniku jer očekivana hipertrofija FLR-a ne smije se temeljiti na jednoj ili nekoliko prosječnih vrijednosti hipertrofije FLR-a objavljenih u znanstvenoj literaturi. Kod svakog bi se bolesnika, uz čimbenike bolesti, bolesnika i stanja jetre, trebalo uključiti i volumetrijska analiza. Iako tip transekcijske linije kod ALPPS-a nije proizvoljna odluka nego ovisi o rasporedu presadnica u jetri, dobro je znati da hipertrofija FLR-a ovisi i o liniji transekcije kako bi se preciznije predvidjela neadekvatna hipertrofija što bi imalo izravan negativan utjecaj na postoperativne ishode. Stoga, smatramo da naši rezultati imaju značajan znanstveni doprinos jer pružaju dodatni uvid u složene procese jetrene hipertrofije, osobito intrahepatalnu jetrenu hemodinamiku i promociju jetrene hipertrofije. Također, imaju i kliničko značenje kod preoperativnog planiranja kada izračuni ostatne jetre uključuju i vrstu transekcijske linije što se do sada zanemarivalo.

Ostaje pitanje da li deportalizirani režanj uzrokuje otpuštanje ili stimulaciju faktora rasta ili upalnih medijatora i time doprinosi intenziviranju hipertrofije kontralateralnog jetrenog režnja. Za odgovore će biti potrebna mjerenja serumskih upalnih medijatora neposredno nakon prvog akta pa sve do drugog akta. Postoperativni ishodi ne pokazuju značajne razlike u uspjehu liječenja između tri skupine. Iako se očekuje da skupina nakon proširene hepatektomije ima veću stopu PHLF-a u odnosu na ostale skupine, naše istraživanje to nije pokazalo. To se može objasniti i glavnim rezultatom disertacije, koji pokazuje da manji FLR (i manji omjer FLR/TLV) intenzivnije hipertrofira čime se nadoknadi početni rizik PHLF-a kod relativnog FLR-a od 20-25%. Također, možemo zaključiti da i proširena desna hepatektomija može biti sigurna i uspješna u sklopu ALPPS postupka, čak i kada postoje presadnice u ostatnom dijelu jetre. Zahvaljujući intenzivnoj hipertrofiji FLR-a, u slučaju prisutnosti presadnica u FLR-u, one mogu biti odstranjene za vrijeme prvog ili drugog akta,

Premda se u kliničkoj praksi dominantno provodi desni ALPPS značajno češći u odnosu na lijevi, u analizu smo uključili sve tri skupine s obzirom da je na kraju istraživanja bio prikupljen i značajan broj slučajeva lijevog ALPPS-a. Ovo je zahtijevalo složenije statističke testove na tri skupine, međutim, za sve ciljeve istraživanja skupine su međusobno uspoređivane odgovarajućim testovima. Zahvaljujući radiološkoj tehnologiji i preciznoj volumetriji, standardiziranom radiološkom postupniku za ALPPS te međunarodnoj suradnji, obuhvatili smo dovoljan broj slučajeva te dobili statistički značajne podatke i vrijedne zaključke.

Međutim postojala su i određena odstupanja od prvotnog plana istraživanja te ograničenja koje u nastavku navodimo. S obzirom da se prikupio adekvatan broj ispitanika za testiranje hipoteze i primarni cilj već iz prve dvije ustanove (KBC-a Zagreb i USZ Zurich), nije bilo potrebe za uvođenjem bolesnika iz ostalih ustanova, odnosno KB Merkur posebice uzimajući u obzir postojanje nestandardiziranosti ALPPS postupka među ustanovama i pojedinim kirurzima što bi negativno utjecalo na pouzdanost rezultata. Iz rezultata je nadalje vidljivo da se za analizu hipertrofije FLR-a kod ALPPS-a sa sinkronom resekcijom primarnog tumora prikupilo manje bolesnika od predviđenog broja (53 u odnosu prema oko 90 planiranih) što je posljedica tri razloga na koja nismo mogli utjecati: prvo, dio bolesnika nije mogao biti uključen nakon evaluacije ključnih kriterija, primjerice nije provedena hemikolektomija nego manji sinkroni zahvat (formiranje stome ili samo biopsija); drugo, s obzirom da je dio istraživanja bio i prospektivan mnogi su kirurzi s razlogom tijekom vremena odustali od sinkronih resekcija nakon što je primijećen povećan morbiditet u ovoj skupini. Stoga je u kasnijem periodu, nakon 2020. godine došlo do značajnog pada broj sinkronih resekcija i većina resekcija primarnog tumora je provedena metakrono. I treće, dio sinkronih postupaka učinjen

je tijekom drugog akta, a ne prvog što su također slučajevi koje nismo mogli uključiti jer je cilj bio utjecaj sinkronog postupka na hipertrofiju FLR-a (koja se događa prije drugog akta). Radi istoga je maksimalno produžen period istraživanja, i retrospektivna i prospektivna komponenta što je vidljivo u poglavlju o metodologiji, te smo time obuhvatili dovoljan broj bolesnika i u ovoj analizi čime smo došli do vrijednog zaključka da sinkrona resekcija CRC-a ne utječe na hipertrofiju FLR-a, ali povećava morbiditet i mortalitet.

Također, za analizu standardnih resekcija jetre imali smo podatke od preko 300 bolesnika na raspolaganju s obzirom na specijaliziranost naše ustanove i dugu tradiciju hepatobilijarne kirurgije, ali je 112 njih na kraju bilo adekvatno za analizu što je opet posljedica već ranije opisanih razloga (**Slika 59**). U ovoj podanalizi postojao je i problem vezan za promjenu stava oko provođenja resekcije jetre gdje je dio bolesnika podvrgnut drugim oblicima liječenja poput transplantacije jetre, ablacije ili radiokirurgije. Treba napomenuti i da se volumen ostatne jetre kod standardnih hepatektomija procjenjivao uzimajući u obzir planiranu transekcijsku liniju na temelju preoperativnog CT-a, pa ukoliko se kirurg nije pridržavao preoperativnog plana, takvi bolesnici su morali biti isključeni iz studije jer više nije bilo mogućnosti adekvatnog mjerenja volumena ostatne jetre. Sama problematika usporedbe ALPPS-a sa standardnim hepatektomijama opisana je ranije u raspravi. Smatramo da ova odstupanja vezana za predviđeni broj bolesnika u nekim od dodatnih analiza, nisu utjecala na znanstveni doprinos disertacije niti su smanjila vrijednost interpretacije rezultata za svaki navedeni cilj. Najvažnijim smatramo da su ispunjeni svi preduvjeti da se odgovori na postavljenu hipotezu i postigne opći cilj, a to je hipertrofija FLR-a kod različitih tipova ALPPS-a.

Što se tiče drugih ograničenja treba istaknuti da istraživanje nije moglo biti randomizirano jer se radilo o praćenju ishoda bolesnika liječenih prema definiranim kirurškim indikacijama ovisno o raspodjeli jetrenih presadnica. Drugo, prilikom volumetrije, od ukupnog volumena pojedinog režnja trebalo je oduzeti volumen tumora, u ovom slučaju CRLM-a i izdvojiti ih iz volumena FLR-a. Kod deportaliziranog dijela jetre koji je često prožet presadnicama, precizno izdvajanje volumena multiplih presadnica nije u praksi moguće, a nije niti potrebno s obzirom da se za volumen DPL-a uzima ukupni volumen dijela jetre kojem je okludiran portalni protok. S druge strane, kod izračuna volumena FLR-a za prvi akt, potrebno je izdvojiti volumen presadnica što je također tehnički zahtjevno jer se često ne zna koliki će dio zdravog parenhima jetre oko presadnica biti reseciran. Ipak, s obzirom na vrlo izraženu razliku stupnja hipertrofije između dvije glavne skupine, ne smatramo da bi ovo eventualno neprecizno mjerenje volumena presadnica, utjecalo na krajnje rezultate. Treće, s obzirom na to

da je fokus istraživanja bila samo transekcija jetre u prvom aktu, nije se analizirao mogući utjecaj komplikacija postoperativnog tijeka na hipertrofiju FLR-a (poput produljenog boravka u jedinici intenzivnog liječenja ili infektivnih komplikacija). Četvrto, radi dizajna istraživanja, ali i kliničke prakse, volumetrijska analiza završavala je kontrolnom volumetrijom neposredno prije drugog akta, premda bi bilo zanimljivo odrediti daljnju hipertrofiju ostatne jetre i tjednima ili čak mjesecima nakon drugog akta. I zadnje, period praćenja od 12 mjeseci može se smatrati prekratkim za procjenu dugoročne onkološke koristi, ali uzimajući u obzir da je ALPPS šire prihvaćen tek zadnjih 6-7 godina, te da četvrti stadij CRC-a s bilobarnim jetrenim presadnicama ima nepovoljnu prognozu i sklonost ranim recidivima, ovaj period praćenja smatramo dostatnim za ovu vrstu istraživanja gdje je glavni cilj bio analiza hipertrofije u prva dva postoperativna tjedna i rani (tromjesečni) postoperativni ishodi.

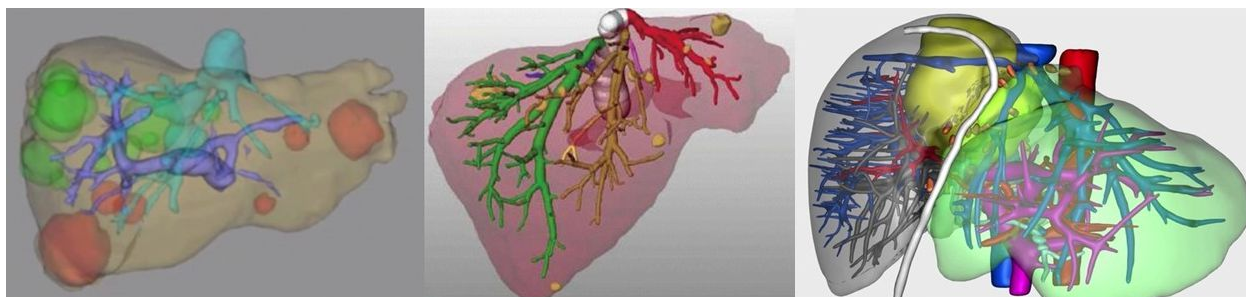
S obzirom da se u našem istraživanju ALPPS postupak provodio po standardnom protokolu, provedena je u pravilu jedna kontrolna volumetrija nakon minimalno petog dana od prvog akta. To nam jest omogućilo mjerenje stupnja hipertrofije i KGR-a koji je dobiven kalkulacijom dijeleći SH s brojem proteklih dana od prvog akta do volumetrije. Međutim, zasigurno bi bilo zanimljivo vidjeti stvarni stupanj hipertrofije po danima jer je poznato da postoperativna hipertrofija jetre nije konstantna (linearna) po danima nego postoje periodi intenzivnije i manje intenzivne hipertrofije. Međutim, opet nije medicinski opravdano niti praktično provoditi CT svakog dana u svrhu istraživanja zbog nepotrebnog izlaganja ionizirajućem zračenju. Korištenje MR-a u ove svrhe je ograničeno zbog nedostupnosti same metode i njenih troškova.

U budućnosti je potrebno nastaviti istraživati jetrenu regeneraciju, s naglaskom na translacijska istraživanja jer to je način kojim bi se rezultati mogli primijeniti u kliničkoj praksi kirurgije jetre. Što se tiče ALPPS-a, postoje i dalje nepoznanice o ubrzanju hipertrofiji FLR-a koje je potrebno istražiti na molekularnoj i staničnoj razini, ali i ispitati ulogu različitih kliničkih i operacijskih parametara. Bitno je definirati sve čimbenike koji pospješuju i usporavaju regeneraciju jetre kod ALPPS-a. Posebno je važno ispitati sigurnost i efikasnost novih tehničkih varijacija ALPPS-a kao i najnoviju metodu modulacije jetrenog parenhima, LVD, koja je usporediva s ALPPS-om u pogledu stupnja hipertrofije FLR-a, ali uz značajno manju invazivnost postupka. LVD ima velik potencijal i ovom se metodom bez transekcije jetre onemogućuje porto-portalna kolateralizacija što je vjerojatni razlog veće efikasnosti LVD-a u odnosu na PVE. Ulogu ima i činjenica da LVD uzrokuje izraženije oštećenje emboliziranog dijela jetre što može biti dodatni poticaj hipertrofije kontralateralnog režnja (306-308). Stoga će buduća istraživanja odrediti da li će LVD u potpunosti zamijeniti ALPPS ili će biti

komplementarna metoda, poput PVE-a. Konačno, očekuje se i daljnji razvoj strojne perfuzije jetre (engl. liver machine perfusion) koja primarnu ulogu ima u transplantaciji, ali istražuju se i mogućnosti „unaprjeđenja“ jetre tijekom resekcije jetre izvan tijela (ex-situ resekcija) (309,310).

Što se tiče volumetrije, ona je prisutna u kliničkoj praksi, osobito u kirurgiji jetre. Naši rezultati naglašavaju važnost CT/MR volumetrije jetre, ne samo kod ALPPS-a, nego i kod standardnih hepatektomija jer intraoperativno procjenjivanje udjela desnog/lijevog režnja u ukupnom volumenu jetre nije pouzdano. Ultrazvučna evaluacija volumena jetrenih režnjeva i segmenata (bilo preoperativno ili intraoperativno) nije zaživjela u kliničkoj praksi, prvenstveno zbog nedovoljne preciznosti (311). Volumetrija se može unaprijediti novim programskim alatima za automatiziranu volumetriju. Najviše se očekuje od umjetne inteligencije koja uzima veliki zamah u mnogim znanstvenim i medicinskim disciplinama pa tako i u radiologiji te kirurgiji (312). Osim detektiranja kontura jetre i mjerenja regionalnih i segmentalnih volumena jetre, napredniji digitalni sustavi koristiti će se za trodimenzionalnu vizualizaciju jetre, virtualne simulacije (engl. virtual reality) te hologramske simulacije koje preoperativno ili intraoperativno mogu olakšati kirurzima sam zahvat i precizniju resekciju s ciljem očuvanja što većeg volumena zdravog jetrenog parenhima (313-315) (**Slika 63**).

Potrebno je na kraju i naglasiti da CT/MR volumetrija precizno definira stvarni volumen jetre, ali će uz volumetriju morati provoditi dodatni dijagnostički testovi za procjenu funkcionalnosti novog, hipertrofiranog jetrenog parenhima poput scintigrafije ili ICG-a.



Slika 63. Digitalno obrađene CT snimke jetre s 3D modelom anatomije i prikazom jetrenih i portalne vene te multiplih jetrenih presadnica (Preuzeto i modificirano prema: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i40/14992.htm>)

7. ZAKLJUČCI

Ovo istraživanje omogućilo je slijedeće zaključke:

1. ALPPS postupak dovodi do statistički značajnog povećanja volumena FLR-a između dva akta.
2. Stupanj hipertrofije te kinetička stopa rasta FLR-a ovise o transekcijskoj liniji s time da je izraženija hipertrofija u DPH i LH skupini u odnosu na DH skupinu.
3. Povećanje ukupnog volumena jetre manje je od povećanja FLR-a što je uzrokovano atrofijom deportaliziranog dijela jetre.
4. Hipertrofija FLR-a pokazala se izraženijom kod manjeg početnog FLR-a i manjeg FLR/TLV što je dokazano testovima korelacije.
5. Postoperativni i jednogodišnji ishodi podjednaki su u svim skupinama. Ukupna smrtnost iznosila je 8.5%. Jednogodišnje preživljenje iznosilo je 79.8%, a 56.7% bolesnika nije imalo recidiv nakon 12 mjeseci praćenja.
6. Lokalizacija transekcijske linije i opsežnost resekcije jetre (s preoperativnim FLR-om unutar kriterija za ALPPS) nisu povezani s većom smrtnosti i morbiditetom.
7. Poluautomatizirana volumetrija omogućuje precizno mjerenje ukupnog i regionalnih volumena jetre te praćenje porasta volumena FLR-a pa bi trebala predstavljati neizostavan alat u preoperativnom planiranju većih resekcijskih zahvata na jetri.
8. Uz dosadašnje čimbenike hipertrofije FLR-a, poput preoperativnog stanja jetre, pridruženih bolesti, intraoperativnih čimbenika i tehničkih varijacija, ovi rezultati doprinose razumijevanju jetrene hipertrofije kod ALPPS-a, osobito ulogu transekcijske linije i različitih odnosa deportaliziranog i ostatnog dijela jetre u hipertrofiji FLR-a.
9. ALPPS postupak ima važnu ulogu u liječenju bilobarnih presadnica CRC-a, kod kojih zbog opsežnosti i distribucije presadnica, nisu mogući standardni resekcijski zahvati.

10. Preoperativna procjena ostatnog dijela jetre i potencijala hipertrofije nakon resekcija često određuje uspjeh liječenja, a ovisi primarno o adekvatnoj hipertrofiji FLR-a.

11. Kod sinkronog ALPPS-a nije postojala značajnija razlika u hipertrofiji FLR-a u odnosu na standardni ALPPS.

12. Regeneracija jetrenog volumena 6-12 mjeseci nakon zahvata usporediva je između ALPPS-a i standardnih hepatektomija.

13. Potrebna su daljnja istraživanja mehanizama hipertrofije FLR-a kod ALPPS-a kao i usporedbe s prethodnim i novijim metodama modulacije jetrenog volumena.

14. Potrebna su i daljnja istraživanja o sigurnosti i onkološkoj koristi ALPPS-a kod primarnih tumora jetre i presadnica nekolorektalnih tumora.

9. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

Presadnice kolorektalnog karcinoma su najčešći sekundarni tumori jetre, a standardne resekcije često nisu indicirane zbog neadekvatnog ostatnog volumena jetre (engl. FLR- Future liver remnant). Radi toga su razvijene različite metode za indukciju jetrene hipertrofije, a najnovija od njih je ALPPS (engl. „Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy“) koji zahtijeva daljnju znanstvenu evaluaciju. Cilj ovog istraživanja bio je analizirati povezanost svake od tri transekcijske linije i hipertrofije FLR-a koristeći precizne CT volumetrijske metode kod bolesnika s presadnicama kolorektalnog karcinoma. Dodatni cilj bio je procijeniti hipertrofiju FLR-a i kliničke ishode nakon sinkronog ALPPS-a i standardnih hepatektomija. Provedeno je retrospektivno, multicentrično istraživanje u kojem su se koristili podaci o bolesnicima iz KBC Zagreb i ALPPS registra pri KBC Zurich. Na perioperativnim radiološkim snimkama učinjena je CT volumetrija, a istraživanjem su obuhvaćena 164 bolesnika s ALPPS-om, 53 bolesnika sa sinkronim ALPPS-om i 112 bolesnika sa standardnom hepatektomijom. Rezultati su pokazali da hipertrofija FLR-a ovisi o vrsti transekcijske linije ($\chi^2 = 9,36$, $p = 0,009$). Desna lateralna transekcijska linija bila je povezana sa značajno većim stupnjem hipertrofije u usporedbi sa središnjom linijom (83,2% prema 62,5%, $p = 0,037$). Preoperativni volumen FLR-a negativno je korelirao s hipertrofijom FLR ($r = -0,5580$, $dF = 162$, $p = <0,0001$). Sinkroni ALPPS nije utjecao na hipertrofiju FLR-a, ali je bio povezan s lošijim kliničkim ishodima, dok se regeneracija jetre nakon 6-12 mjeseci nije značajno razlikovala između ALPPS skupine i standardne hepatektomije. Možemo zaključiti da se regionalni volumeni jetre mogu pouzdano izmjeriti korištenjem CT volumetrije, a naše je istraživanje dokazalo da hipertrofija FLR-a ovisi o lokalizaciji transekcijske linije te volumenu FLR-a tijekom prve faze ALPPS-a.

Ključne riječi: kirurgija jetre; hipertrofija jetre; volumetrija; hepatektomija; ALPPS

9. SUMMARY

Correlation between the transection line localization and future liver remnant hypertrophy in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy

(Ivan Romić, 2024.)

Colorectal metastases (CRLMs) are the most common secondary liver tumors, and standard resections are often not indicated due to inadequate functional future liver remnants (FLR). Consequently, various methods for inducing FLR hypertrophy were developed, with the most recent being "associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy" (ALPPS), which still requires scientific evaluation. The aim of the study was to analyze the correlation between one of the three liver transection lines and FLR hypertrophy using precise CT volumetry methods in patients with CRLMs. An additional goal was to evaluate FLR hypertrophy and the outcomes associated with synchronous ALPPS and standard hepatectomies. A retrospective, multicentric study was conducted using patient data from UHC Zagreb and the ALPPS registry established by UHC Zurich. CT volumetry was performed on perioperative images, and the study included 164 patients with ALPPS, 53 patients with synchronous ALPPS, and 112 patients with standard hepatectomy. The results demonstrated that FLR hypertrophy depends on the type of transection line ($\chi^2 = 9.36$, $p = 0.009$, $df = 2$). The right lateral transection line was associated with a significantly higher degree of hypertrophy when compared to the central line (83.2% vs. 62.5%, $p = 0.037$). The preoperative volume of FLR correlated negatively with FLR hypertrophy ($r = -0.5580$, $dF = 162$, $p = <0.0001$). Synchronous ALPPS did not affect FLR hypertrophy, but it was associated with worse clinical outcomes, while liver regeneration after 6–12 months was similar in the ALPPS and standard hepatectomy groups. We can conclude that regional liver volumes can be reliably evaluated using CT volumetry, and our research proved that FLR hypertrophy depends on the localization of the transection line and FLR volume during the first stage of ALPPS.

Keywords: liver surgery; liver hypertrophy; volumetrics; hepatectomy; ALPPS

POPIS LITERATURE

1. Kennedy PA, Madding GF. Surgical anatomy of the liver. *Surg Clin North Am.* 1977;57(2):233-44.
2. Chan SC, Liu CL, Lo CM, Lam BK, Lee EW, Wong Y, i sur. Estimating liver weight of adults by body weight and gender. *World J Gastroenterol.* 2006;12(14):2217-22.
3. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol.* 2017;27(21):R1147-R1151.
4. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas P. Hepatic surgical anatomy. *Surg Clin North Am.* 2004;84(2):413-35, viii.
5. Cavalcanti de A Martins A, Martins C. History of liver anatomy: Mesopotamian liver clay models. *HPB (Oxford).* 2013;15(4):322-3.
6. Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy. *Surg Clin North Am.* 2010;90(4):643-53.
7. Pappalardo G, Frattaroli FM, Illomei G, Guadalajara A, Ravo B. Historical evolution of the surgical anatomy of the liver. *Med Secoli.* 1993;5(2):263-78.
8. Foster JH. History of liver surgery. *Arch Surg.* 1991;126(3):381-7.
9. Sasse D, Spornitz UM, Maly IP. Liver architecture. *Enzyme.* 1992;46(1-3):8-32.
10. Mak KM, Shin DW. Hepatic sinusoids versus central veins: Structures, markers, angiocrines, and roles in liver regeneration and homeostasis. *Anat Rec (Hoboken).* 2021;304(8):1661-1691.
11. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(3):181-94.
12. Kley HK, Krüskemper HL. Leber und Steroidhormone. Die Leber als Regulationsorgan im Hormonstoffwechsel [Liver and steroid hormones. The liver as a regulative organ in hormone metabolism]. *Med Klin.* 1976;71(19):799-805. German.
13. Rhyu J, Yu R. Newly discovered endocrine functions of the liver. *World J Hepatol.* 2021;13(11):1611-1628.
14. Knell AJ. Liver function and failure: the evolution of liver physiology. *J R Coll Physicians Lond.* 1980;14(3):205-8.
15. Greenway CV, Stark RD. Hepatic vascular bed. *Physiol Rev.* 1971;51(1):23-65.
16. Brauer RW. Liver circulation and function. *Physiol Rev.* 1963;43:115-213.

17. Rappaport AM. Hepatic blood flow: morphologic aspects and physiologic regulation. *Int Rev Physiol.* 1980;21:1-63.
18. Charbon GA, Anderson MF. Hepatic haemodynamics as related to blood flow through gut, spleen, and pancreas. *Gut.* 1989;30(2):265-78.
19. Gallix BP, Reinhold C, Dauzat M, Bret PM. Streamlined flow in the portal vein: demonstration with MR angiography. *J Magn Reson Imaging.* 2002;15(5):603-9.
20. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol.* 2010;16(48):6046-57.
21. Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev.* 2009;89(4):1269-339.
22. Richter S, Mücke I, Menger MD, Vollmar B. Impact of intrinsic blood flow regulation in cirrhosis: maintenance of hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000;279(2):G454-62.
23. Condon RE, Chapman ND, Nyhus LM, Harkins HN. Hepatic arterial and portal venous pressure-flow relationships in isolated, perfused liver. *Am J Physiol.* 1962;202:1090-4.
24. Lautt WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol.* 1985;249(5 Pt 1):G549-56.
25. Riva MA, Riva E, Spicci M, Strazzabosco M, Giovannini M, Cesana G. "The city of Hepar": rituals, gastronomy, and politics at the origins of the modern names for the liver. *J Hepatol.* 2011;55(5):1132-6.
26. Delgado-Coello B. Liver regeneration observed across the different classes of vertebrates from an evolutionary perspective. *Heliyon.* 2021;7(3):e06449.
27. Wei Y, Wang YG, Jia Y, Li L, Yoon J, Zhang S, i sur. Liver homeostasis is maintained by midlobular zone 2 hepatocytes. *Science.* 2021;371(6532):eabb1625.
28. He L, Pu W, Liu X, Zhang Z, Han M, Li Y, i sur. Proliferation tracing reveals regional hepatocyte generation in liver homeostasis and repair. *Science.* 2021;371(6532):eabc4346.
29. Koniaris LG, McKillop IH, Schwartz SI, Zimmers TA. Liver regeneration. *J Am Coll Surg.* 2003;197(4):634-59.
30. Doljanski F, Rosenthal J, Eisenberg S. Liver regeneration in starved rats. *Exp Mol Pathol.* 1966;5(3):263-72.
31. Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol.* 2010;176(1):2-13.

32. Pack GT, Islami AH, Hubbard JC, Brasfield RD. Regeneration of human liver after major hepatectomy. *Surgery*. 1962;52:617-23.
33. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S45-53.
34. Miyaoka Y, Ebato K, Kato H, Arakawa S, Shimizu S, Miyajima A. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Curr Biol*. 2012;22(13):1166-75.
35. Columbano A, Shinozuka H. Liver regeneration versus direct hyperplasia. *FASEB J*. 1996;10(10):1118-28.
36. Michalopoulos GK. Advances in liver regeneration. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(8):897-907.
37. Mitchell C, Willenbring H. A reproducible and well-tolerated method for 2/3 partial hepatectomy in mice. *Nat Protoc*. 2008;3(7):1167-70
38. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5(10):836-47.
39. Shi JH, Line PD. Hallmarks of postoperative liver regeneration: An updated insight on the regulatory mechanisms. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(6):960-966.
40. Haga J, Shimazu M, Wakabayashi G, Tanabe M, Kawachi S, Fuchimoto Y, i sur. Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14(12):1718-24.
41. Alvarez FA, Iniesta J, Lastiri J, Ulla M, Bonadeo Lassalle F, de Santibañes E. Nuevo Metodo de Regeneracion hepatica [New method of hepatic regeneration]. *Cir Esp*. 2011;89(10):645-9. Spanish.
42. Inoue Y, Ishii M, Yokohama K, Ohama H, Tsuchimoto Y, Terazawa T, i sur. Hepatectomy and liver regeneration in the results of treatment of colorectal liver metastasis. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2020;24(3):172-176.
43. Riddiough GE, Jalal Q, Perini MV, Majeed AW. Liver regeneration and liver metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2021;71:86-97.
44. Yamanaka N, Okamoto E, Kawamura E, Kato T, Oriyama T, Fujimoto J, i sur. Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function. *Hepatology*. 1993;18(1):79-85.
45. Nagino M, Ando M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Nimura Y. Liver regeneration after major hepatectomy for biliary cancer. *Br J Surg*. 2001;88(8):1084-1091.

46. Rassam F, Olthof PB, Takkenberg B, Besselink MG, Busch OR, i sur. Functional assessment of liver regeneration after major hepatectomy. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2022;11(4):530-538.
47. Asencio JM, Vaquero J, Olmedilla L, García Sabrido JL. "Small-for-flow" syndrome: shifting the "size" paradigm. *Med Hypotheses.* 2013;80(5):573-7.
48. Christ B, Collatz M, Dahmen U, Herrmann KH, Höpfl S, König M, i sur. Hepatectomy-Induced Alterations in Hepatic Perfusion and Function - Toward Multi-Scale Computational Modeling for a Better Prediction of Post-hepatectomy Liver Function. *Front Physiol.* 2021;12:733868.
49. Troisi R, Ricciardi S, Smeets P, Petrovic M, Van Maele G, Colle I, i sur. Effects of hemi-portocaval shunts for inflow modulation on the outcome of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(6):1397-404.
50. Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am J Transplant.* 2005;5(11):2605-10.
51. Gong WF, Zhong JH, Lu Z, Zhang QM, Zhang ZY, Chen CZ, i sur. Evaluation of liver regeneration and post-hepatectomy liver failure after hemihepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *Biosci Rep.* 2019;39(8):BSR20190088.
52. Haga J, Shimazu M, Wakabayashi G, Tanabe M, Kawachi S, Fuchimoto Y, i sur. Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14(12):1718-24.
53. Kawasaki S, Makuuchi M, Ishizone S, Matsunami H, Terada M, Kawarazaki H. Liver regeneration in recipients and donors after transplantation. *Lancet.* 1992;339(8793):580-1.
54. Mazzaferro V, Porter KA, Scotti-Foglieni CL, Venkataramanan R, Makowka L, Rossaro L, i sur. The hepatotropic influence of cyclosporine. *Surgery.* 1990;107(5):533-9.
55. Black DM, Behrns KE. A scientist revisits the atrophy-hypertrophy complex: hepatic apoptosis and regeneration. *Surg Oncol Clin N Am.* 2002;11(4):849-64.
56. Kim RD, Kim JS, Watanabe G, Mohuczy D, Behrns KE. Liver regeneration and the atrophy-hypertrophy complex. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25(2):92-103.
57. Tashiro S. Mechanism of liver regeneration after liver resection and portal vein embolization (ligation) is different? *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16(3):292-9.

58. van Gulik TM, van den Esschert JW, de Graaf W, van Lienden KP, Busch OR, Heger M, i sur. Controversies in the use of portal vein embolization. *Dig Surg.* 2008;25(6):436-44.
59. Schweizer W, Duda P, Tanner S, Balsiger D, Höflin F, Blumgart LH, i sur. Experimental atrophy/hypertrophy complex (AHC) of the liver: portal vein, but not bile duct obstruction, is the main driving force for the development of AHC in the rat. *J Hepatol.* 1995;23(1):71-8.
60. Ren W, Chen G, Wang X, Zhang A, Li C, Lv W, i sur. Simultaneous bile duct and portal vein ligation induces faster atrophy/hypertrophy complex than portal vein ligation: role of bile acids. *Sci Rep.* 2015;5:8455.
61. Kromrey ML, Ittermann T, vWahsen C, Plodeck V, Seppelt D, Hoffmann RT, Heiss P, Kühn JP. Reference values of liver volume in Caucasian population and factors influencing liver size. *Eur J Radiol.* 2018;106:32-37.
62. Zhu JY, Leng XS, Dong N, Qi GY, Du RY. Measurement of liver volume and its clinical significance in cirrhotic portal hypertensive patients. *World J Gastroenterol.* 1999;5(6):525-526.
63. Ozaki K, Matsui O, Kobayashi S, Minami T, Kitao A, Gabata T. Morphometric changes in liver cirrhosis: aetiological differences correlated with progression. *Br J Radiol.* 2016;89(1059):20150896.
64. Mise Y, Satou S, Shindoh J, Conrad C, Aoki T, Hasegawa K, i sur. Three-dimensional volumetry in 107 normal livers reveals clinically relevant inter-segment variation in size. *HPB (Oxford).* 2014;16(5):439-47.
65. Rasmussen SN. Liver volume determination by ultrasonic scanning. *Br J Radiol.* 1972;45(536):579-85.
66. Moss AA, Cann CE, Friedman MA, Marcus FS, Resser KJ, Berninger W. Volumetric CT analysis of hepatic tumors. *J Comput Assist Tomogr.* 1981;5(5):714-8.
67. Fritschy P, Robotti G, Schneekloth G, Vock P. Measurement of liver volume by ultrasound and computed tomography. *J Clin Ultrasound.* 1983;11(6):299-303.
68. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, i sur. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl.* 2002;8(3):233-40.
69. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317(17):1098.

70. Chin KM, Allen JC, Teo JY, Kam JH, Tan EK, Koh Y, i sur. Predictors of post-hepatectomy liver failure in patients undergoing extensive liver resections for hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2018;22(3):185-196.
71. Lim MC, Tan CH, Cai J, Zheng J, Kow AW. CT volumetry of the liver: where does it stand in clinical practice? *Clin Radiol.* 2014;69(9):887-95.
72. Cai W, He B, Fan Y, Fang C, Jia F. Comparison of liver volumetry on contrast-enhanced CT images: one semiautomatic and two automatic approaches. *J Appl Clin Med Phys.* 2016;17(6):118-127.
73. Suzuki K, Epstein ML, Kohlbrenner R, Garg S, Hori M, Oto A, Baron RL. Quantitative radiology: automated CT liver volumetry compared with interactive volumetry and manual volumetry. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(4):W706-12.
74. Tago K, Tsukada J, Sudo N, Shibutani K, Okada M, Abe H, i sur. Comparison between CT volumetry and extracellular volume fraction using liver dynamic CT for the predictive ability of liver fibrosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2022;32(11):7555-7565.
75. Tu R, Xia LP, Yu AL, Wu L. Assessment of hepatic functional reserve by cirrhosis grading and liver volume measurement using CT. *World J Gastroenterol.* 2007;13(29):3956-61.
76. Perandini S, Faccioli N, Inama M, Pozzi Mucelli R. Freehand liver volumetry by using an electromagnetic pen tablet: accuracy, precision, and rapidity. *J Digit Imaging.* 2011;24(2):360-5.
77. Çelik H, Odaman H, Altay C, Ünek T, Özbilgin M, Egeli T, i sur. Manual and semi-automated computed tomography volumetry significantly overestimates the right liver lobe graft weight: a single-center study with adult living liver donors. *Diagn Interv Radiol.* 2024;30(1):3-8
78. Hagen F, Mair A, Bitzer M, Bösmüller H, Horger M. Fully automated whole-liver volume quantification on CT-image data: Comparison with manual volumetry using enhanced and unenhanced images as well as two different radiation dose levels and two reconstruction kernels. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255374.
79. Nakayama Y, Li Q, Katsuragawa S, Ikeda R, Hiai Y, Awai K, Kusunoki S, Yamashita Y, Okajima H, Inomata Y, Doi K. Automated hepatic volumetry for living related liver transplantation at multisection CT. *Radiology.* 2006;240(3):743-8.

80. Gotra A, Chartrand G, Massicotte-Tisluck K, Morin-Roy F, Vandembroucke-Menu F, de Guise JA, Tang A. Validation of a semiautomated liver segmentation method using CT for accurate volumetry. *Acad Radiol.* 2015;22(9):1088-98.
81. Noschinski LE, Maiwald B, Voigt P, Wiltberger G, Kahn T, Stumpp P. Validating New Software for Semiautomated Liver Volumetry--Better than Manual Measurement? *Rofo.* 2015;187(9):788-94.
82. van der Vorst JR, van Dam RM, van Stiphout RS, van den Broek MA, Hollander IH, Kessels AG, Dejong CH. Virtual liver resection and volumetric analysis of the future liver remnant using open source image processing software. *World J Surg.* 2010;34(10):2426-33.
83. Reiner CS, Karlo C, Petrowsky H, Marincek B, Weishaupt D, Frauenfelder T. Preoperative liver volumetry: how does the slice thickness influence the multidetector computed tomography- and magnetic resonance-liver volume measurements?. *J Comput Assist Tomogr.* 2009;33(3):390-7.
84. Fasel JH, Selle D, Evertsz CJ, Terrier F, Peitgen HO, Gailloud P. Segmental anatomy of the liver: poor correlation with CT. *Radiology.* 1998;206(1):151-6.
85. van Leeuwen MS, Noordzij J, Fernandez MA, Hennipman A, Feldberg MA, Dillon EH. Portal venous and segmental anatomy of the right hemiliver: observations based on three-dimensional spiral CT renderings. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;163(6):1395-404.
86. Niehues SM, Unger JK, Malinowski M, Neymeyer J, Hamm B, Stockmann M. Liver volume measurement: reason of the difference between in vivo CT-volumetry and intraoperative ex vivo determination and how to cope it. *Eur J Med Res.* 2010;15(8):345-50.
87. Aragon RJ, Solomon NL. Techniques of hepatic resection. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(1):28-40.
88. Langenbuch C. Ein Fall von Resektion eines linksseitigen Schnurlappens der Leber. *Berl Klin Wochenschr.* 1888;25:37. German
89. van Gulik TM, van den Esschert JW. James Cantlie's early messages for hepatic surgeons: how the concept of pre-operative portal vein occlusion was defined. *HPB (Oxford).* 2010;12(2):81-3.
90. Lortat-jacob JL, Robert HG. Hépatectomie droite réglée [Well defined technic for right hepatectomy]. *Presse Med (1893).* 1952;60(26):549-51. Undetermined Language.

91. Couinaud C. Lobes et segments hépatiques: notes sur l'architecture anatomiques et chirurgicale du foie [Liver lobes and segments: notes on the anatomical architecture and surgery of the liver]. Presse Med (1893). 1954;62(33):709-12. French.
92. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World J Surg. 1982;6(1):3-9.
93. Penn I, Halgrimson CG, Starzl TE. LIVER TRANSPLANTATION IN MAN. Ann N Y Acad Sci. 1970;170:251-258.
94. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2020;46-47:101681.
95. Makuuchi M. Living donor liver transplantation: looking back at my 30 years of experience. Surg Today. 2019;49(4):288-294.
96. Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver transplantation: present status and recent advances. Br Med Bull. 2006;75-76:15-28.
97. Eltawil KM, Kidd M, Giovinazzo F, Helmy AH, Salem RR. Differentiating the impact of anatomic and non-anatomic liver resection on early recurrence in patients with Hepatocellular Carcinoma. World J Surg Oncol. 2010;8:43.
98. Alvarez FA, Sanchez Claria R, Oggero S, de Santibañes E. Parenchymal-sparing liver surgery in patients with colorectal carcinoma liver metastases. World J Gastrointest Surg. 2016;8(6):407-23.
99. Pang YY. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. HPB 2000; 2:333-39. HPB (Oxford). 2002;4(2):99-100.
100. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadzijev E, Garden JO, Lau Y i sur. The brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. HPB. 2000;2(3):333-9.
101. Giordano M, Lopez-Ben S, Codina-Barreras A, Pardina B, Falgueras L, Torres-Bahi S i sur. Extra-Glissonian approach in liver resection. HPB (Oxford). 2010;12(2):94-100.
102. Fasel JH, Schenk A. Concepts for Liver Segment Classification: Neither Old Ones nor New Ones, but a Comprehensive One. J Clin Imaging Sci. 2013;3:48.
103. Poon RT. Current techniques of liver transection. HPB (Oxford). 2007;9(3):166-73.
104. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. Ann Surg. 1908;48(4):541-9.
105. Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Yu WC, i sur. Tolerance of the liver to intermittent pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors. Arch Surg. 1999;134(5):533-9.

106. Poon RT. Recent advances in techniques of liver resection. *Surg Technol Int.* 2004;13:71-7.
107. Bednár J, Píchová D, Němec J, Röhling S, Stankov V, Holusová J. Príspevek k radioimunoanalytickému stanovení tyreoglobulinu v lidském séru [Radioimmunoassay determination of thyroglobulin in human serum]. *Cesk Farm.* 1981;30(9):294-9. Czech.
108. Erdogan D, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Morbidity and mortality after liver resection for benign and malignant hepatobiliary lesions. *Liver Int.* 2009;29(2):175-80.
109. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, i sur. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery.* 2011;149(5):713-24.
110. Elshoubary M, Shehta A, Salah T, Sultan AM, Yassen AM, Abdulrazek M, i sur. Predictive Factors of Liver Dysfunction After Right Hemihepatectomy for Adult Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2018;50(4):1114-1122.
111. Wrighton LJ, O'Bosky KR, Namm JP, Senthil M. Postoperative management after hepatic resection. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(1):41-7.
112. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, i sur. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg.* 2005;242(6):824-8, discussion 828-9.
113. Sultana A, Brooke-Smith M, Ullah S, Figueras J, Rees M, Vauthey JN, i sur. Prospective evaluation of the International Study Group for Liver Surgery definition of post hepatectomy liver failure after liver resection: an international multicentre study. *HPB (Oxford).* 2018;20(5):462-469.
114. Ferrero A, Viganò L, Polastri R, Muratore A, Eminefendic H, Regge D, i sur. Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: where is the limit? Results of a prospective study. *World J Surg.* 2007;31(8):1643-51.
115. Okabe H, Beppu T, Chikamoto A, Hayashi H, Yoshida M, Masuda T, i sur. Remnant liver volume-based predictors of postoperative liver dysfunction after hepatectomy: analysis of 625 consecutive patients from a single institution. *Int J Clin Oncol.* 2014;19(4):614-21.
116. Piccus R, Joshi K, Hodson J, Bartlett D, Chatzizacharias N, Dasari B, i sur. Significance of predicted future liver remnant volume on liver failure risk after major hepatectomy: a case matched comparative study. *Front Surg.* 2023;10:1174024.

117. Avritscher R, Duke E, Madoff DC. Portal vein embolization: rationale, outcomes, controversies and future directions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(4):489-501.
118. Alenezi AO, Krishna S, Mendiratta-Lala M, Kielar AZ. Imaging and Management of Liver Cancer. *Semin Ultrasound CT MR.* 2020;41(2):122-138.
119. Ansari D, Andersson R. Radiofrequency ablation or percutaneous ethanol injection for the treatment of liver tumors. *World J Gastroenterol.* 2012;18(10):1003-8.
120. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2010;52(3):380-8.
121. Aykut B, Lidsky ME. Colorectal Cancer Liver Metastases: Multimodal Therapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2023;32(1):119-141.
122. Rous P, Larimore LD. RELATION OF THE PORTAL BLOOD TO LIVER MAINTENANCE : A DEMONSTRATION OF LIVER ATROPHY CONDITIONAL ON COMPENSATION. *J Exp Med.* 1920;31(5):609-32.
123. BELTRAN A, KRAUS GE, SIMPSON CL. Lobar liver atrophy following ligation of bile ducts. *AMA Arch Surg.* 1959;78(3):380-3.
124. HONJO I, KOZAKA S. EXTENSIVE RESECTION OF THE LIVER IN TWO STAGES. *Rev Int Hepatol.* 1965;15:309-19.
125. Honjo I, Suzuki T, Ozawa K, Takasan H, Kitamura O. Ligation of a branch of the portal vein for carcinoma of the liver. *Am J Surg.* 1975;130(3):296-302.
126. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 1986;10(5):803-8.
127. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Guvén P, i sur. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery.* 1990;107(5):521-7.
128. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, i sur. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2008;247(1):49-57.
129. Denys AL, Abehsera M, Leloutre B, Sauvanet A, Vilgrain V, O'Toole D, i sur. Intrahepatic hemodynamic changes following portal vein embolization: a prospective Doppler study. *Eur Radiol.* 2000;10(11):1703-7.

130. Kishi Y, Madoff DC, Abdalla EK, Palavecino M, Ribero D, Chun YS, i sur. Is embolization of segment 4 portal veins before extended right hepatectomy justified? *Surgery*. 2008;144(5):744-51.
131. Soykan EA, Aarts BM, Lopez-Yurda M, Kuhlmann KFD, Erdmann JI, Kok N, van Lienden KP, Wilthagen EA, Beets-Tan RGH, van Delden OM, Gomez FM, Klompenhouwer EG. Predictive Factors for Hypertrophy of the Future Liver Remnant After Portal Vein Embolization: A Systematic Review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44(9):1355-1366.
132. Imamura H, Shimada R, Kubota M, Matsuyama Y, Nakayama A, Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology*. 1999;29(4):1099-105.
133. Kusaka K, Imamura H, Tomiya T, Makuuchi M. Factors affecting liver regeneration after right portal vein embolization. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(56):532-5.
134. Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Ebata T, Arai T, Nimura Y. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up. *Ann Surg*. 2006;243(3):364-72.
135. Turrini O, Ewald J, Viret F, Sarran A, Goncalves A, Delpero JR. Two-stage hepatectomy: who will not jump over the second hurdle? *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(3):266-73.
136. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, i sur. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg*. 2008;248(6):994-1005.
137. Maupoey Ibáñez J, Montalvá Orón EM, Boscà Robledo A, Camacho Ramírez A, Hernando Sanz A, Granero Castro P, i sur. From conventional two-stage hepatectomy to ALPPS: Fifteen years of experience in a hepatobiliary surgery unit. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2021;20(6):542-550.
138. Adam R, Miller R, Pitombo M, Wicherts DA, de Haas RJ, Bitsakou G, Aloia T. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007;16(3):525-36, viii.
139. Denecke T, Seehofer D, Steffen IG, Grieser C, Stelzer L, Schnapauff D, i sur. Arterial versus portal venous embolization for induction of hepatic hypertrophy before extended right hemihepatectomy in hilar cholangiocarcinomas: a prospective randomized study. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(9):1254-62.

140. Nagino M, Kanai M, Morioka A, Yamamoto H, Kawabata Y, Hayakawa N, Nimura Y. Portal and arterial embolization before extensive liver resection in patients with markedly poor functional reserve. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11(8):1063-8.
141. Veteläinen R, Dinant S, van Vliet A, van Gulik TM. Portal vein ligation is as effective as sequential portal vein and hepatic artery ligation in inducing contralateral liver hypertrophy in a rat model. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(7):1181-8.
142. Vogl TJ, Balzer JO, Dette K, Hintze R, Pegios W, Mäurer J, i sur. Initially unresectable hilar cholangiocarcinoma: hepatic regeneration after transarterial embolization. *Radiology.* 1998;208(1):217-22.
143. Eshmuminov D, Raptis DA, Linecker M, Wirsching A, Lesurtel M, Clavien PA. Meta-analysis of associating liver partition with portal vein ligation and portal vein occlusion for two-stage hepatectomy. *Br J Surg.* 2016;103(13):1768-1782.
144. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Ueda M, Endo I, Togo S. Remnant liver regeneration after two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(3):329-35.
145. Della Corte A, Fiorentini G, Ratti F, Cipriani F, Canevari C, Catena M, i sur. Combining Laparoscopic Liver Partitioning and Simultaneous Portohepatic Venous Deprivation for Rapid Liver Hypertrophy. *J Vasc Interv Radiol.* 2022;33(5):525-529.
146. Chan A, Zhang WY, Chok K, Dai J, Ji R, Kwan C, i sur. ALPPS Versus Portal Vein Embolization for Hepatitis-related Hepatocellular Carcinoma: A Changing Paradigm in Modulation of Future Liver Remnant Before Major Hepatectomy. *Ann Surg.* 2021;273(5):957-965.
147. Bruns J, Ardelt M, Settmacher U. Pfortader- und hepatische Venenembolisation vor Major-Leberresektionen [Portal and hepatic vein embolization before major liver resection]. *Chirurg.* 2020;91(11):976. German.
148. Chebaro A, Buc E, Durin T, Chiche L, Brustia R, Didier A, i sur. Liver Venous Deprivation or Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy?: A Retrospective Multicentric Study. *Ann Surg.* 2021;274(5):874-880.
149. Heil J, Schiesser M, Schadde E. Current trends in regenerative liver surgery: Novel clinical strategies and experimental approaches. *Front Surg.* 2022;9:903825.
150. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, i sur. 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(3):405-14.

151. Baumgart J, Lang S, Lang H. A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy: a report of three cases. *HPB* 2011; 1d3 Suppl. 2:1–145.
152. de Santibañes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg.* 2012;255(3):415-7.
153. Aloia TA. Insights into ALPPS. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(5):610-1.
154. Vennarecci G, Grazi GL, Sperduti I, Busi Rizzi E, Felli E, Antonini M, D'Offizi G, Ettorre GM. ALPPS for primary and secondary liver tumors. *Int J Surg.* 2016;30:38-44.
155. Sala S, Ardiles V, Ulla M, Alvarez F, Pekolj J, de Santibañes E. Our initial experience with ALPPS technique: encouraging results. *Updates Surg.* 2012;64(3):167-72.
156. Zhang GQ, Zhang ZW, Lau WY, Chen XP. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): a new strategy to increase resectability in liver surgery. *Int J Surg.* 2014;12(5):437-41.
157. Bertens KA, Hawel J, Lung K, Buac S, Pineda-Solis K, Hernandez-Alejandro R. ALPPS: challenging the concept of unresectability--a systematic review. *Int J Surg.* 2015;13:280-287.
158. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, i sur. 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(3):405-14.
159. Alvarez FA, Ardiles V, de Santibañes M, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy offers high oncological feasibility with adequate patient safety: a prospective study at a single center. *Ann Surg.* 2015;261(4):723-32.
160. Hernandez-Alejandro R, Bertens KA, Pineda-Solis K, Croome KP. Can we improve the morbidity and mortality associated with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) procedure in the management of colorectal liver metastases? *Surgery.* 2015;157(2):194-201.
161. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malago M, Machado M, Hernandez-Alejandro R, Soubrane O, i sur. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg.* 2014;260(5):829-36; discussion 836-8.

162. Giuliani F, Viganò L, De Rose AM, Mirza DF, Lapointe R, Kaiser G, i sur. Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Metastases: Analysis of 7360 Patients from the LiverMetSurvey Registry. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(13):8198-8208.
163. Wanis KN, Linecker M, Madenci AL, Müller PC, Nüssler N, Brusadin R, i sur. Variation in complications and mortality following ALPPS at early-adopting centers. *HPB (Oxford)*. 2021;23(1):46-55.
164. Linecker M, Björnsson B, Stavrou GA, Oldhafer KJ, Lurje G, Neumann U, i sur. Risk Adjustment in ALPPS Is Associated With a Dramatic Decrease in Early Mortality and Morbidity. *Ann Surg*. 2017;266(5):779-786.
165. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Kostakis ID, Tsilimigras DI, Beal EW, Papalampros A, i sur. Operative Results and Oncologic Outcomes of Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) Versus Two-Stage Hepatectomy (TSH) in Patients with Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg*. 2018;42(3):806-815.
166. Truant S, El Amrani M, Baillet C, Ploquin A, Lecolle K, Ernst O, Hebbbar M, Huglo D, Pruvot FR. Laparoscopic Partial ALPPS: Much Better Than ALPPS! *Ann Hepatol*. 2019;18(1):269-273.
167. Machado MAC, Surjan RC, Makdissi F. Robotic ALPPS. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(4):1174-1179.
168. Wang Q, Yan J, Feng X, Chen G, Xia F, Li X, i sur. Safety and efficacy of radiofrequency-assisted ALPPS (RALPPS) in patients with cirrhosis-related hepatocellular carcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2017;33(7):846-852.
169. Wu X, Rao J, Zhou X, Deng R, Ma Y. Partial ALPPS versus complete ALPPS for staged hepatectomy. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):170.
170. López-López V, Robles-Campos R, Brusadin R, López-Conesa A, Navarro Á, Arevalo-Perez J, i sur. Tourniquet-ALPPS is a promising treatment for very large hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncotarget*. 2018;9(46):28267-28280.
171. Steinbrück K, D'Oliveira M, Cano R, Enne M. Monosegmental ALPPS after Bilateral Hepatectomy. *Ann Hepatol*. 2017;16(5):814-817.
172. Lang H, Baumgart J, Mittler J. Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) Registry: What Have We Learned? *Gut Liver*. 2020;14(6):699-706.

173. Glinka J, Ardiles V, Pekolj J, de Santibañes E, de Santibañes M. The role of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in the management of patients with colorectal liver metastasis. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9(6):694-704.
174. Cai X, Tong Y, Yu H, Liang X, Wang Y, Liang Y, Li Z, Peng S, Lau WY. The ALPPS in the Treatment of Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma With Cirrhosis: A Single-Center Study and Literature Review. *Surg Innov.* 2017;24(4):358-364.
175. Chan A, Kow A, Hibi T, Di Benedetto F, Serrablo A. Liver resection in Cirrhotic liver: Are there any limits? *Int J Surg.* 2020;82S:109-114.
176. Lopez-Lopez V, Robles-Campos R, Brusadin R, Lopez-Conesa A, de la Peña J, Caballero A, Arevalo-Perez J, Navarro-Barrios A, i sur. ALPPS for hepatocarcinoma under cirrhosis: a feasible alternative to portal vein embolization. *Ann Transl Med.* 2019;7(22):691.
177. Strobel O, Büchler MW. ALPPS bei HCC bei chronischer Hepatitis oder Leberzirrhose [ALPPS for HCC in chronic hepatitis and liver cirrhosis]. *Chirurg.* 2019;90(12):1024. German.
178. Capobianco I, Oldhafer KJ, Fard-Aghaie MH, Robles-Campos R, Brusadin R, Petrowsky H, i sur. Development and internal validation of the Comprehensive ALPPS Preoperative Risk Assessment (CAPRA) score: is the patient suitable for Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS)? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2022;11(1):52-66.
179. Lai Q, Mennini G, Larghi Laureiro Z, Rossi M. Uncommon indications for associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: a systematic review. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2021;10(2):210-225.
180. Lau WY, Lai EC, Lau SH. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: the current role and development. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16(1):17-26.
181. Coco D, Leanza S. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) in colorectal liver metastases: review of the literature. *Clin Exp Hepatol.* 2021;7(2):125-133.
182. Lopez-Lopez V, Linecker M, Cruz J, Brusadin R, Lopez-Conesa A, Machado MA, i sur. Liver growth prediction in ALPPS - A multicenter analysis from the international ALPPS registry. *Liver Int.* 2022;42(12):2815-2829.

183. Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(4):814-821.
184. Linecker M, Stavrou GA, Oldhafer KJ, Jenner RM, Seifert B, Lurje G, i sur. The ALPPS Risk Score: Avoiding Futile Use of ALPPS. *Ann Surg.* 2016;264(5):763-771.
185. Xiao Y, Peng L, Xu H, Huang M, Yang C, Liu G, i sur. Mechanism of Liver Regeneration During ALPPS. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:916286.
186. García-Pérez R, Revilla-Nuin B, Martínez CM, Bernabé-García A, Baroja Mazo A, Parrilla Paricio P. Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation (ALPPS) vs Selective Portal Vein Ligation (PVL) for Staged Hepatectomy in a Rat Model. Similar Regenerative Response?. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144096.
187. Schlegel A, Lesurtel M, Melloul E, Limani P, Tschuor C, Graf R, i sur. ALPPS: from human to mice highlighting accelerated and novel mechanisms of liver regeneration. *Ann Surg.* 2014;260(5):839-46; discussion 846-7.
188. Robles-Campos R, Navarro-Barrios Á, Martínez-Caceres C, Revilla-Nuin B, Brusadin R, López-López V, López-Conesa A, i sur. The Contribution of the Deportalized Lobe to Liver Regeneration in Tourniquet-ALPPS. *Ann Surg.* 2020;271(3):e94-e96.
189. Wilms C, Mueller L, Lenk C, Wittkugel O, Helmke K, Krupski-Berdien G, i sur. Comparative study of portal vein embolization versus portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant using a mini-pig model. *Ann Surg.* 2008;247(5):825-34.
190. Otsuka N, Yoshioka M, Abe Y, Nakagawa Y, Uchinami H, Yamamoto Y. Reg3 α and Reg3 β Expressions Followed by JAK2/STAT3 Activation Play a Pivotal Role in the Acceleration of Liver Hypertrophy in a Rat ALPPS Model. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):4077.
191. Uribe M, Uribe-Echevarría S, Mandiola C, Zapata MI, Riquelme F, Romanque P. Insight on ALPPS - Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy - mechanisms: activation of mTOR pathway. *HPB (Oxford).* 2018;20(8):729-738.
192. Masuo H, Shimizu A, Motoyama H, Kubota K, Notake T, Yoshizawa T, i sur. Impact of endothelial nitric oxide synthase activation on accelerated liver regeneration in a rat ALPPS model. *World J Gastroenterol.* 2023;29(5):867-878.

193. Eshmuminov D, Tschuor C, Raptis DA, Boss A, Wurnig MC, Sergeant G, i sur. Rapid liver volume increase induced by associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): Is it edema, steatosis, or true proliferation? *Surgery*. 2017;161(6):1549-1552.
194. Croome KP, Hernandez-Alejandro R, Parker M, Heimbach J, Rosen C, Nagorney DM. Is the liver kinetic growth rate in ALPPS unprecedented when compared with PVE and living donor liver transplant? A multicentre analysis. *HPB (Oxford)*. 2015;17(6):477-84.
195. Dili A, Bertrand C, Lebrun V, Pirlot B, Leclercq IA. Hypoxia protects the liver from Small For Size Syndrome: A lesson learned from the associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) procedure in rats. *Am J Transplant*. 2019;19(11):2979-2990.
196. Shi JH, Hammarström C, Grzyb K, Line PD. Experimental evaluation of liver regeneration patterns and liver function following ALPPS. *BJS Open*. 2017;1(3):84-96.
197. Chan ACY, Chok K, Dai JWC, Lo CM. Impact of split completeness on future liver remnant hypertrophy in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (Alpps) in hepatocellular carcinoma: Complete-ALPPS versus partial-ALPPS. *Surgery*. 2017;161(2):357-64.
198. Gong WF, Zhong JH, Lu Z, Zhang QM, Zhang ZY, Chen CZ, i sur. Evaluation of liver regeneration and post-hepatectomy liver failure after hemihepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *Biosci Rep*. 2019;39(8):BSR20190088.
199. Schlegel A, Lesurtel M, Melloul E, Limani P, Tschuor C, Graf R, i sur. ALPPS: from human to mice highlighting accelerated and novel mechanisms of liver regeneration. *Ann Surg*. 2014;260(5):839-46; discussion 846-847.
200. Langiewicz M, Schlegel A, Saponara E, Linecker M, Borger P, Graf R, i sur. Hedgehog pathway mediates early acceleration of liver regeneration induced by a novel two-staged hepatectomy in mice. *J Hepatol*. 2017;66(3):560-70.
201. Brüning R, Schneider M, Tiede M, Wohlmuth P, Stavrou G, von Hahn T, i sur. Ipsilateral access portal venous embolization (Pve) for preoperative hypertrophy exhibits low complication rates in Clavien-Dindo and CIRSE scales. *CVIR Endovasc*. 2021;4(1):41.
202. Shindoh J, Tzeng CWD, Aloia TA, Curley SA, Huang SY, Mahvash A, i sur. Safety and efficacy of portal vein embolization before planned major or extended

- hepatectomy: an institutional experience of 358 patients. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(1):45–51.
203. Bednarsch J, Czigany Z, Sharmeen S, van der Kroft G, Strnad P, Ulmer TF, i sur. ALPPS versus two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases--a comparative retrospective cohort study. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):140.
204. Cassese G, Han HS, Lee B, Cho JY, Lee HW, Guiu B, i sur. Portal vein embolization failure: Current strategies and future perspectives to improve liver hypertrophy before major oncological liver resection. *World J Gastrointest Oncol.* 2022;14(11):2088–96.
205. Sparrelid E, Hasselgren K, Røsok BI, Larsen PN, Schultz NA, Carling U, i sur. How should liver hypertrophy be stimulated? A comparison of upfront associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (Alpps) and portal vein embolization (Pve) with rescue possibility. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2021;10(1):1–8.
206. Chan A, Zhang WY, Chok K, Dai J, Ji R, Kwan C, i sur. Alpps versus portal vein embolization for hepatitis-related hepatocellular carcinoma: a changing paradigm in modulation of future liver remnant before major hepatectomy. *Ann Surg.* 2021;273(5):957–65.
207. Jiao LR, Fajardo Puerta AB, Gall TMH, Sodergren MH, Frampton AE, Pencavel T, i sur. Rapid induction of liver regeneration for major hepatectomy (Rebirth): a randomized controlled trial of portal vein embolisation versus alpps assisted with radiofrequency. *Cancers (Basel).* 2019;11(3):302.
208. Chia DKA, Yeo Z, Loh SEK, Iyer SG, Bonney GK, Madhavan K, i sur. Greater hypertrophy can be achieved with associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy compared to conventional staged hepatectomy, but with a higher price to pay? *Am J Surg.* 2018;215(1):131–7.
209. Baili E, Tsilimigras DI, Moris D, Sahara K, Pawlik TM. Technical modifications and outcomes after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (Alpps) for primary liver malignancies: a systematic review. *Surg Oncol.* 2020;33:70–80.
210. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Kostakis ID, Tsilimigras DI, Beal EW, Papalampros A, i sur. Operative results and oncologic outcomes of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (Alpps) versus two-stage hepatectomy (Tsh) in patients with unresectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* 2018;42(3):806–15.

211. Díaz Vico T, Granero Castro P, Alcover Navarro L, Suárez Sánchez A, Mihic Góngora L, Montalvá Orón EM, i sur. Two stage hepatectomy (Tsh) versus ALPPS for initially unresectable colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2023;49(3):550–9.
212. Schlitt HJ, Hackl C, Lang SA. 'In-Situ Split' Liver Resection/ALPPS - Historical Development and Current Practice. *Visc Med.* 2017;33(6):408-412.
213. Yeung KTD, Sodergren MH. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS)-a fine balance. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2023;12(2):269-271.
214. Calderon Novoa F, Ardiles V, de Santibañes E, Pekolj J, Goransky J, Mazza O, i sur. Pushing the Limits of Surgical Resection in Colorectal Liver Metastasis: How Far Can We Go? *Cancers (Basel).* 2023;15(7):2113.
215. Masthoff M, Katou S, Köhler M, Schindler P, Heindel W, Wilms C, i sur. Portal and hepatic vein embolization prior to major hepatectomy. *Z Gastroenterol.* 2021;59(1):35–42.
216. Gruttadauria S, Luca A, Mandala' L, Miraglia R, Gridelli B. Sequential preoperative ipsilateral portal and arterial embolization in patients with colorectal liver metastases. *World J Surg.* 2006;30(4):576–8.
217. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(2):89–103.
218. Hadden WJ, de Reuver PR, Brown K, Mittal A, Samra JS, Hugh TJ. Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional meta-analysis of survival outcomes. *HPB (Oxford).* 2016;18(3):209–20.
219. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(3):178-96.
220. Fisher SG, Kuhlmann K, Poston G. Defining resectability of colorectal liver metastases. *Colorectal Cancer.* 2015;4(2):55–7.
221. Konopke R, Distler M, Ludwig S, Kersting S. Location of liver metastases reflects the site of the primary colorectal carcinoma. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(2):192–5.
222. Kadiyoran C, Cizmecioglu HA, Cure E, Yildirim MA, Yilmaz PD. Liver metastasis in colorectal cancer: evaluation of segmental distribution. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(3):188–92.

223. Rhu J, Heo JS, Choi SH, Choi DW, Kim JM, Joh JW, i sur. Streamline flow of the portal vein affects the lobar distribution of colorectal liver metastases and has a clinical impact on survival. *Ann Surg Treat Res.* 2017;92(5):348–54.
224. Garajova I, Balsano R, Tommasi C, Dalla Valle R, Pedrazzi G, Ravaioli M, i sur. Synchronous and metachronous colorectal liver metastases: impact of primary tumor location on patterns of recurrence and survival after hepatic resection. *Acta Biomed.* 2020;92(1):e2021061.
225. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, i sur. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(9):729–41.
226. Buisman FE, Galjart B, van der Stok EP, Balachandran VP, Boerner T, Drebin JA, i sur. Recurrence patterns after resection of colorectal liver metastasis are modified by perioperative systemic chemotherapy. *World J Surg.* 2020;44(3):876–86.
227. Blackham AU, Swett K, Levine EA, Shen P. Surgical management of colorectal cancer metastases to the liver: multimodality approach and a single institutional experience. *Colorectal Cancer.* 2013;2(1):73–88.
228. Valderrama-Treviño AI, Barrera-Mera B, Ceballos-Villalva JC, Montalvo-Javé EE. Hepatic metastasis from colorectal cancer. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2017;7(2):166–75.
229. Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6113–22.
230. Al Bandar MH, Kim NK. Current status and future perspectives on treatment of liver metastasis in colorectal cancer (Review). *Oncol Rep.* 2017;37(5):2553–64.
231. Valderrama-Treviño AI, Barrera-Mera B, Ceballos-Villalva JC, Montalvo-Javé EE. Hepatic metastasis from colorectal cancer. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2017;7(2):166–75.
232. Lv W, Zhang GQ, Jiao A, Zhao BC, Shi Y, Chen BM, i sur. Chemotherapy plus cetuximab versus chemotherapy alone for patients with kras wild type unresectable liver-confined metastases colorectal cancer: an updated meta-analysis of rectx. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:8464905.
233. Kamphues C, Andreatos N, Kruppa J, Buettner S, Wang J, Sasaki K, i sur. The optimal cut-off values for tumor size, number of lesions, and CEA levels in patients with surgically treated colorectal cancer liver metastases: An international, multi-institutional study. *J Surg Oncol.* 2021;123(4):939–48.

234. Dupré A, Rehman A, Jones RP, Parker A, Diaz-Nieto R, Fenwick SW, i sur. Validation of clinical prognostic scores for patients treated with curative-intent for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2018;117(6):1330–6.
235. van Dam RM, Lodewick TM, van den Broek MAJ, de Jong MC, Greve JW, Jansen RLH, i sur. Outcomes of extended versus limited indications for patients undergoing a liver resection for colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2014;16(6):550–9.
236. Sakamoto K, Beppu T, Ogawa K, Tamura K, Honjo M, Funamizu N, i sur. Prognostic impact of surgical margin width in hepatectomy for colorectal liver metastasis. *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(3):705–17.
237. Di Carlo S, Yeung D, Mills J, Zaitoun A, Cameron I, Gomez D. Resection margin influences the outcome of patients with bilobar colorectal liver metastases. *World J Hepatol*. 2016;8(34):1502-1510.
238. Botea F, Bârcu A, Kraft A, Popescu I, Linecker M. Parenchyma-Sparing Liver Resection or Regenerative Liver Surgery: Which Way to Go? *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(10):1422.
239. Meunier L, Larrey D. Chemotherapy-associated steatohepatitis. *Ann Hepatol*. 2020;19(6):597-601.
240. Margonis GA, Spolverato G, Kim Y, Ejaz A, Pawlik TM. Intraoperative surgical margin re-resection for colorectal liver metastasis: is it worth the effort? *J Gastrointest Surg*. 2015;19(4):699-707.
241. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, i sur. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386–422.
242. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999;230(3):309-18; discussion 318-21.
243. Hadden WJ, de Reuver PR, Brown K, Mittal A, Samra JS, Hugh TJ. Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional meta-analysis of survival outcomes. *HPB (Oxford)*. 2016;18(3):209-20.
244. Line PD, Dueland S. Transplantation for colorectal liver metastasis. *Curr Opin Organ Transplant*. 2024;29(1):23-29.
245. Nadalin S, Settmacher U, Rauchfuß F, Balci D, Königsrainer A, Line PD. RAPID procedure for colorectal cancer liver metastasis. *Int J Surg*. 2020;82S:93-96.

246. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230(3):309-18; discussion 318-21.
247. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
248. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer.* 2021;157:308-347.
249. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391(10125):1023-1075.
250. Moazzam Z, Shaikh CF, Tsilimigras DI, Pawlik TM. Resection of Colorectal Liver Metastases: Prognostic Impact of Tumor Burden Score Varies with Unilateral Versus Bilateral Metastatic Spread. *J Gastrointest Surg.* 2023;27(2):404-406.
251. Calderon Novoa F, Ardiles V, de Santibañes E, Pekolj J, Goransky J, Mazza O, Sánchez Claria R, de Santibañes M. Pushing the Limits of Surgical Resection in Colorectal Liver Metastasis: How Far Can We Go? *Cancers (Basel).* 2023;15(7):2113.
252. Kang D, Schadde E. Hypertrophy and Liver Function in ALPPS: Correlation with Morbidity and Mortality. *Visc Med.* 2017;33(6):426-433.
253. Kawasaki S, Makuuchi M, Ishizone S, Matsunami H, Terada M, Kawarazaki H. Liver regeneration in recipients and donors after transplantation. *Lancet.* 1992;339(8793):580-581.
254. Kamel IR, Erbay N, Warmbrand G, Kruskal JB, Pomfret EA, Raptopoulos V. Liver regeneration after living adult right lobe transplantation. *Abdom Imaging.* 2003;28(1):53-57.
255. Olthoff KM, Emond JC, Shearon TH, Everson G, Baker TB, Fisher RA, et al. Liver regeneration after living donor transplantation: adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study. *Liver Transpl.* 2015;21(1):79-88.
256. Kim SH, Lee EC, Shim JR, Park SJ. Right lobe living donors ages 55 years old and older in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2017;23(10):1305-1311.
257. Yagi S, Hirata M, Miyachi Y, Uemoto S. Liver Regeneration after Hepatectomy and Partial Liver Transplantation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8414.

258. Rhu J, Heo JS, Choi SH, Choi DW, Kim JM, Joh JW, i sur. Streamline flow of the portal vein affects the lobar distribution of colorectal liver metastases and has a clinical impact on survival. *Ann Surg Treat Res.* 2017;92(5):348-354.
259. Juza RM, Pauli EM. Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians. *Clin Anat.* 2014;27(5):764–9.
260. White A, Ironmonger L, Steele RJC, Ormiston-Smith N, Crawford C, Seims A. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. *BMC Cancer.* 2018;18(1):906.
261. Birrer DL, Linecker M, López-López V, Brusadin R, Navarro-Barrios Á, Reese T, i sur. Sex disparities in outcomes following major liver surgery: new powers of estrogen? *Ann Surg.* 2022;276(5):875–81.
262. Li J, Yang GS, Sun KJ, Ma Y, Bi XW, Han X. Clinical evaluation of modified ALPPS procedures based on risk-reduced strategy for staged hepatectomy. *Ann Hepatol.* 2021;20:100245.
263. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A, Lodge JP. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery.* 2015;157:690–698.
264. Kumar N, Duncan T, O'Reilly D, Káposztás Z, Parry C, Rees J, i sur. Partial ALPPS with a longer wait between procedures is safe and yields adequate future liver remnant hypertrophy. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2019;23(1):13-19.
265. Hua C, Wei W, Zhang T, Xu F, Dirsch O, Homeyer A, i sur. Additional partial hepatectomy at the time of portal vein ligation accelerates the regeneration of the future liver remnant. *Sci Rep.* 2021;11(1):11740.
266. Tomassini F, D'Asseler Y, Giglio MC, Lecluyse C, Lambert B, Sainz-Barriga M, Van Dorpe J, Hoorens A, Geboes K, Troisi RI. Hemodynamic changes in ALPPS influence liver regeneration and function: results from a prospective study. *HPB (Oxford).* 2019;21(5):557-565
267. Lauth WW, Schafer J, Legare DJ. Hepatic blood flow distribution: consideration of gravity, liver surface, and norepinephrine on regional heterogeneity. *Can J Physiol Pharmacol.* 1993;71(2):128–35.
268. Wakabayashi T, Tanaka K, Shiozawa T, Takahashi Y, Tanabe M, Matsuo K. Liver regeneration after performing associating liver partition and portal vein occlusion for

- staged hepatectomy (Alpps) is histologically similar to that occurring after liver transplantation using a small-for-size graft. *Surg Today*. 2021;51(3):374–83.
269. Badawy A, Hamaguchi Y, Satoru S, Kaido T, Okajima H, Uemoto S. Evaluation of safety of concomitant splenectomy in living donor liver transplantation: a retrospective study. *Transpl Int*. 2017;30(9):914–23.
270. Lopez-Lopez V, Robles-Campos R, Brusadin R, Lopez-Conesa A, de la Peña J, Caballero A, i sur. ALPPS for hepatocarcinoma under cirrhosis: a feasible alternative to portal vein embolization. *Ann Transl Med*. 2019;7(22):691.
271. Nilsson H, Blomqvist L, Douglas L, Nordell A, Janczewska I, Näslund E, i sur. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for the assessment of liver function and volume in liver cirrhosis. *Br J Radiol*. 2013;86(1026):20120653.
272. Vennarecci G, Grazi GL, Santoro R, Ettorre GM. A room for the alpps procedure in patients with HCC. *Int J Surg*. 2015;13:90–1.
273. Sparrelid E, Jonas E, Tzortzakakis A, Dahlén U, Murquist G, Brismar T, i sur. Dynamic evaluation of liver volume and function in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(6):967–74.
274. Cieslak KP, Olthof PB, van Lienden KP, Besselink MG, Busch ORC, van Gulik TM, i sur. Assessment of liver function using (99m)tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy in alpps(Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy). *Case Rep Gastroenterol*. 2015;9(3):353–60.
275. Stockmann M, Bednarsch J, Malinowski M, Blüthner E, Pratschke J, Seehofer D, i sur. Functional considerations in ALPPS - consequences for clinical management. *HPB (Oxford)*. 2017;19(11):1016–25.
276. Shi JH, Hammarström C, Grzyb K, Line PD. Experimental evaluation of liver regeneration patterns and liver function following ALPPS. *BJS Open*. 2017;1(3):84–96.
277. Chan KS, Shelat VG, Low HM, Low JK. Is the extent of functional liver remnant increase truly “functional”? A single-institution case series of patients with Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (Alpps). *Clin Exp Hepatol*. 2023;9(1):28–36.
278. Lau L, Christophi C, Muralidharan V. Intraoperative functional liver remnant assessment with indocyanine green clearance: another toehold for climbing the “ALPPS.” *Ann Surg*. 2015;261(2):e43-45.

279. Olthof PB, Tomassini F, Huespe PE, Truant S, Pruvot FR, Troisi RI, i sur. Hepatobiliary scintigraphy to evaluate liver function in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: Liver volume overestimates liver function. *Surgery*. 2017;162(4):775–83.
280. Charalel RA, Sung J, Askin G, Jo J, Mitry M, Chung C, i sur. Systematic reviews and meta-analyses of portal vein embolization, associated liver partition and portal vein ligation, and radiation lobectomy outcomes in hepatocellular carcinoma patients. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(11):135.
281. Kang D, Schadde E. Hypertrophy and liver function in alpps: correlation with morbidity and mortality. *Visc Med*. 2017;33(6):426–33.
282. Maruyama M, Yoshizako T, Yoshida R, Nakamura M, Tajima Y, Kitagaki H. Increased future liver function after modified associating liver partition and portal vein ligation/embolization for staged hepatectomy. *Acta Radiol Open*. 2022;11(10):20584601221134951.
283. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, i sur. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology*. 2001;34(2):267–72.
284. Bertens KA, Hawel J, Lung K, Buac S, Pineda-Solis K, Hernandez-Alejandro R. ALPPS: challenging the concept of unresectability--a systematic review. *Int J Surg*. 2015;13:280–7.
285. Fukami Y, Kurumiya Y, Kobayashi S. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (Alpps): an analysis of tumor activity. *Updates Surg*. 2014;66(3):223–5.
286. Sparrelid E, van Gulik TM. Tumor progression in two-stage liver resections-is the shorter inter-stage period in associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (Alpps) of benefit to the patient? *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2019;8(3):316–7.
287. Withers HR, Lee SP. Modeling growth kinetics and statistical distribution of oligometastases. *Semin Radiat Oncol*. 2006;16(2):111–9.
288. de Graaf W, van den Esschert JW, van Lienden KP, van Gulik TM. Induction of tumor growth after preoperative portal vein embolization: is it a real problem? *Ann Surg Oncol*. 2009;16(2):423–30.
289. Joechle K, Moser C, Ruemmele P, Schmidt KM, Werner JM, Geissler EK, i sur. ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy)

- does not affect proliferation, apoptosis, or angiogenesis as compared to standard liver resection for colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):57.
290. Kambakamba P, Linecker M, Schneider M, Reiner CS, Nguyen-Kim TDL, Limani P, i sur. Impact of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (Alpps) on growth of colorectal liver metastases. *Surgery*. 2018;163(2):311–7.
291. Petrowsky H, Linecker M, Raptis DA, Kuemmerli C, Fritsch R, Kırımker OE, i sur. First long-term oncologic results of the alpps procedure in a large cohort of patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2020;272(5):793–800.
292. Hasselgren K, Sandström P, Björnsson B. Role of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in colorectal liver metastases: a review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(15):4491–8.
293. Bodur MS, Tomas K, Topaloğlu S, Oğuz Ş, Küçükaslan H, Dohman D, i sur. Effects of intraoperative blood loss during liver resection on patients' outcome: a single-center experience. *Turk J Med Sci*. 2021;51(3):1388–95.
294. Poon RTP. Current techniques of liver transection. *HPB (Oxford)*. 2007;9(3):166–73.
295. Fan ST, Lai EC, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatectomy with an ultrasonic dissector for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 1996;83(1):117–20.
296. Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, Harihara Y, Hui AM, Sano K, i sur. Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. *Arch Surg*. 2001;136(8):922–8.
297. Tzeng CWD, Cooper AB, Vauthey JN, Curley SA, Aloia TA. Predictors of morbidity and mortality after hepatectomy in elderly patients: analysis of 7621 NSQIP patients. *HPB (Oxford)*. 2014;16(5):459–68.
298. Thakrar PD, Madoff DC. Preoperative portal vein embolization: an approach to improve the safety of major hepatic resection. *Semin Roentgenol*. 2011;46(2):142–53.
299. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, Arens JF, Nemr RA, Wei SH, i sur. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? *Ann Surg*. 2004;239(5):722–30; discussion 730-732.
300. Chan J, Bradshaw L, Houli N, Weinberg L, Perini MV, Fink M, i sur. Outcomes of central hepatectomy versus extended hepatectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2019;18(3):249–54.
301. Raptis DA, Linecker M, Kambakamba P, Tschuor C, Müller PC, Hadjittofi C, i sur. Defining benchmark outcomes for alpps. *Ann Surg*. 2019;270(5):835–41.

302. Sanjeevi S, Sparrelid E, Gilg S, Jonas E, Isaksson B. High incidence of biliary stricture after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. *ANZ J Surg.* 2018;88(7–8):760–4.
303. 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.
304. Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P, Andres A, Morel P, i sur. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg.* 2008;25(6):430-5.
305. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection. A study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. *Ann Surg.* 1987;206(1):30-9.
306. Guiu B, Quenet F, Panaro F, Piron L, Cassinotto C, Herrero A, i sur. Liver venous deprivation versus portal vein embolization before major hepatectomy: future liver remnant volumetric and functional changes. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9(5):564–76.
307. Ko GY, Hwang S, Sung KB, Gwon DI, Lee SG. Interventional oncology: new options for interstitial treatments and intravascular approaches: right hepatic vein embolization after right portal vein embolization for inducing hypertrophy of the future liver remnant. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(4):410–2.
308. Heil J, Schiesser M, Schadde E. Current trends in regenerative liver surgery: Novel clinical strategies and experimental approaches. *Front Surg.* 2022;9:903825.
309. Gringeri E, Auricchio P, Perin L, D'Amico FE, Bassi D, Boetto R, i sur. A translational approach to standardization of machine perfusion adoption in ex vivo liver resection. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(6):1919.
310. Cillo U, Furlanetto A, Nieddu E, Polacco M, Boetto R, Bassi D, i sur. Ante situm liver surgery using machine perfusion liver preservation: pilot human experience. *Br J Surg.* 2021;108(7):e235–6.
311. Sharma M, Somani P, Rameshbabu CS, Sunkara T, Rai P. Stepwise evaluation of liver sectors and liver segments by endoscopic ultrasound. *World J Gastrointest Endosc.* 2018;10(11):326–39.
312. Rompianesi G, Pegoraro F, Ceresa CD, Montalti R, Troisi RI. Artificial intelligence in the diagnosis and management of colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2022;28(1):108-122.

313. Saito Y, Sugimoto M, Imura S, Morine Y, Ikemoto T, Iwahashi S, i sur.
Intraoperative 3d hologram support with mixed reality techniques in liver surgery.
Ann Surg. 2020;271(1):e4–7.
314. Rompianesi G, Pegoraro F, Ceresa CD, Montalti R, Troisi RI. Artificial intelligence
in the diagnosis and management of colorectal cancer liver metastases. World J
Gastroenterol. 2022;28(1):108–22.
315. Du S, Wang Z, Lin D. A bibliometric and visualized analysis of preoperative future
liver remnant augmentation techniques from 1997 to 2022. Front Oncol.
2023;13:1185885.

11. ŽIVOTOPIS

Ivan Romić rođen je 1986. godine, rano formalno obrazovanje stječe u Zagrebu (OŠ Gračani i Druga Gimnazija-Križanićeva), dok ono neformalno stječe transgeneracijski preko predaka s Kupreške visoravni. Medicinski fakultet u Zagrebu pohađa od 2004-2010. godine, te sljedeće godine obavlja pripravnički staž u KBC-u Zagreb gdje odrađuje i specijalizaciju iz „Opće kirurgije“ koju završava 2018. godine. Doktorski studij na Medicinskom fakultetu u Zagrebu upisuje 2017. godine. Kao specijalist radi 2 godine na Odjelu za Onkološku Kirurgiju, a od 2021. godine radi na Zavodu za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju organa te odrađuje i dodatnu specijalizaciju iz Abdominalne kirurgije 2022.-2024. godine, a završava i poslijediplomski specijalistički studij iz abdominalne kirurgije čime stječe titulu sveučilišnog magistra. Položio je europski ispit iz kirurške onkologije 2022. godine, a iste godine stječe i užu specijalizaciju iz kirurške onkologije. Bio je na međunarodnoj edukaciji u Veroni, Wittenu, Beču i Rimu. Objavio je 72 znanstvena rada i to na engleskom, njemačkom i španjolskom jeziku, a preko 40 radova je indeksirano u CC bazi te su mu radovi dosada citirani 742 puta. Redovno je i recenzent za domaće i strane kirurške časopise. Područje stručnog i znanstvenog interesa su mu onkološka te transplantacijska kirurgija, ali je i jedan od pionira laserske proktologije u Europi. Od nagrada izdvajaju se "Smith International Surgical Scholarship 2020“, „EAES Research Talent Academy“ 2019. i „European Research Sandpit“ 2022. za znanstvena postignuća.