

ОГЛЯДИ

УДК 616.36:616.149-007.21]-089

Л.О. Полищук, О.Г. Скипенко

ОККЛЮЗИЯ ВЕТВИ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ КАК МЕТОД НАРАЩИВАНИЯ ОБЪЕМА ЛЕВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва, Россия

Колоректальный рак занимает 2-3 место по цифрам ежегодной заболеваемости и смертности. Статистические данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) говорят о том, что, несмотря на достижения онкологов, количество умерших от этой формы заболевания неуклонно растет: с 492 000 больных в 2007 г. до 639 000 в 2009 г. (ВОЗ, февраль 2009; <http://www.who.int/>). Печень – первый орган на пути гематогенного распространения опухоли. Как следствие, частота его поражения достигает 70%. Синхронные метастазы в печени диагностируются у 15-25% больных и еще у 20-45% вторичные очаги выявляются в последующие годы [50, 106].

В соответствии с принятыми критериями, радикальное хирургическое лечение возможно только у 10-25% пациентов [85]. Основной причиной отказа от операции является техническая невозможность удаления всех очагов с сохранением достаточного объема остающейся функционирующей паренхимы органа (не менее 25-30% от общего объема). Для решения этой проблемы были предложены два метода: эмболизация (ЭПВВ) или перевязка правой ветви воротной вены (ППВВ) с целью компенсаторной гипертрофии левой (остающейся) доли печени и сочетание этой методики с резекциями в контралатеральной доле в рамках двухэтапного хирургического лечения. Это позволило на 19% увеличить количество радикально оперированных пациентов при вполне сравнимых показателях пятилетней выживаемости [8, 9].

Регенерация печени

Печень имеет поразительные способности контролировать свой рост и размер. Регенерация печени – строго контролируемый не-

автономный процесс с участием позитивных и негативных факторов, который, в конечном счете, переустанавливает соотношение массы печеночных клеток и массы тела человека [39]. Орган регенерирует за счет гиперплазии оставшихся клеток. Иницирующие и терминирующие сигналы, вероятнее всего, находятся в зависимости от функции печени, а не от ее физической массы, поскольку прирост органа не подразумевает морфогенетическое восстановление доли или сегмента. Сам же процесс может быть неоднократно возобновлен в случае необходимости, например, после повторных резекций печени.

Несколько факторов роста играют особую роль в регенеративном цикле. К примеру, фактор роста гепатоцитов (ФРГ, HGF – hepatocyte growth factor) индуцирует синтез ДНК в гепатоцитах и эпителиальных клетках желчных протоков. Его плазменные концентрации резко возрастают в ответ на удаление части печени у мышей. Он запускает каскад реакций, который приводит к изменениям экспрессии так называемых ранних генов: *c-fos*, *c-jun*, *c-myc*. Следующий важный фактор, NFκB (ядерный фактор «каппа-би»; nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), связывается с ДНК гепатоцита и запускает транскрипцию генов, таких как тимидин киназы и циклин-зависимой киназы, которые перемещают клетку из фазы покоя в фазу ДНК синтеза. Кроме того, белки, закодированные в этих генах, участвуют как промежуточные звенья в активации других генов, продукция которых «проводит» гепатоцит по фазам клеточного цикла.

Регуляторы роста продуцируются гепатоцитами, клетками Купфера, звездчатыми и

протоковими клетками. К ним относятся цитокины, фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкин-1, интерлейкин-6. Все эти активные белки, взаимодействуя между собой, ингибируют или стимулируют процессы регенерации, действуя через паракринные или аутокринные механизмы. Например, трансформирующий фактор роста- β (TGF β), действует как аутокринный стимулятор роста звездчатых клеток (которые его же и продуцируют) и паракринный ингибитор роста гепатоцитов.

Регенераторная способность печени лабораторных животных похожа на человеческую [73]. Наиболее яркая демонстрация этого удивительного свойства у людей – это пересадка части органа: изначально малый по массе трансплант начинает быстро расти, пока не достигает оптимальных для реципиента размеров [20]. С другой стороны, функциональный переизбыток (при большой массе донорского органа) запускает иные механизмы, такие, как апоптоз, что приводит к уменьшению массы паренхимы [52].

В основе регенерации печени лежит механизм клеточного восстановления. Известно, что первые эксперименты по удалению части паренхимы проводились на мышах или крысах. У человека процессы восстановления массы происходят более медленно, но при этом значительные по объему резекции могут не затронуть функциональный резерв. Во взрослом состоянии печень – крайне стабильный орган, но в случае одномоментного значительного сокращения его объема он становится пролиферирующим, и способен восстановить до $\frac{3}{4}$ своего объема в течение 6 месяцев. Это происходит благодаря составляющим его гепатоцитам, эпителиальным клеткам протоков и клеткам-предшественникам, которые, несмотря на высокий уровень дифференцировки, сохраняют способность к делению на протяжении всей жизни человека [89]. В зависимости от повреждающего агента и степени потери массы, механизмы восстановления можно разделить как минимум на 2 группы. Гепатоциты могут быстро начать деление после умеренного сокращения функционирующей паренхимы. Если же потери составляют значительную часть органа, запускается пролиферация клеток-предшественников, расположенных вокруг портальной системы. В опытах на крысах значительный рост ДНК-синтеза

был отмечен через 12 часов и достигал пика к 24 часам. Именно столько времени необходимо гепатоцитам, чтобы переместиться из G0 фазы покоя в S фазу. Другие клетки вступают в активную фазу позднее: клетки Купфера в течение 48 часов, эпителий желчных протоков – около 96 часов. У свиней эти процессы занимают больше времени, достигая максимума в течение 7 дней [36]. Печень человека после эмболизации регенерирует приблизительно с той же скоростью: 12-21 см³/сутки первые 2 недели, около 11 см³/сутки к 4 неделе и 6 см³/сутки к 32 дню. Цирротическая печень восстанавливается медленнее: приблизительно на 9 см³/сутки ко второй неделе наблюдений [63, 94].

На практике способность печени к регенерации открывает большие перспективы в хирургическом лечении пациентов с метастатическим поражением органа. Резектабельность метастазов остается довольно низкой, что заставляет искать новые подходы к оперативному лечению. Регенераторные способности органа дали возможность разработать несколько методик, которые увеличили число радикально оперированных больных. Одной из таких методик стала перевязка ветви воротной вены.

Из истории

По мнению большинства авторов, начало изучения биологической структуры печени после ППВВ было положено P. Rous и L.D. Larimore в 1920 г. [87]. Их заслуга в том, что они подробно описали дегенеративные процессы в отключенных долях печени (работа проводилась на кроликах), обратив внимание на отсутствие признаков цирроза (как предполагалось ранее) даже на поздних сроках наблюдения, а перевязка ветвей воротной вены и сопутствующих печеночных протоков резко увеличивают дегенеративные изменения и, параллельно, ускоряют гипертрофию. Ученые предположили тесную взаимосвязь этих процессов. Через 52 года J.W. Braasch получил аналогичные результаты, перевязывая долевые печеночные протоки у собак [19]. В клинической практике метод начал использоваться с конца 1980-х годов после публикации работ M. Maekuchi с коллегами [67, 96]. Именно его многие считают родоначальником методики эмболизации ветвей воротной вены.

Технические аспекты. Анатомия системы воротной вены

Воротная вена (ВВ) формируется в ретроперитонеальном пространстве слиянием верхней брыжеечной и селезеночной вен позади места перехода головки поджелудочной железы в тело. Деление ВВ на долевые сосуды может происходить внеорганно (48%), вну-

триорганно (26%) или справа от ворот печени (26%) [91]. Далее правая ветвь делится на переднюю и заднюю ветви, кровоснабжающие V+VIII (передний сектор) и VI+VII сегменты (задний сектор), соответственно. Левая ветвь состоит из поперечного участка, проходящего параллельно основанию IV сегмента ко II сегменту, и вертикального, который заканчивается синусом Рекса и кровоснабжает

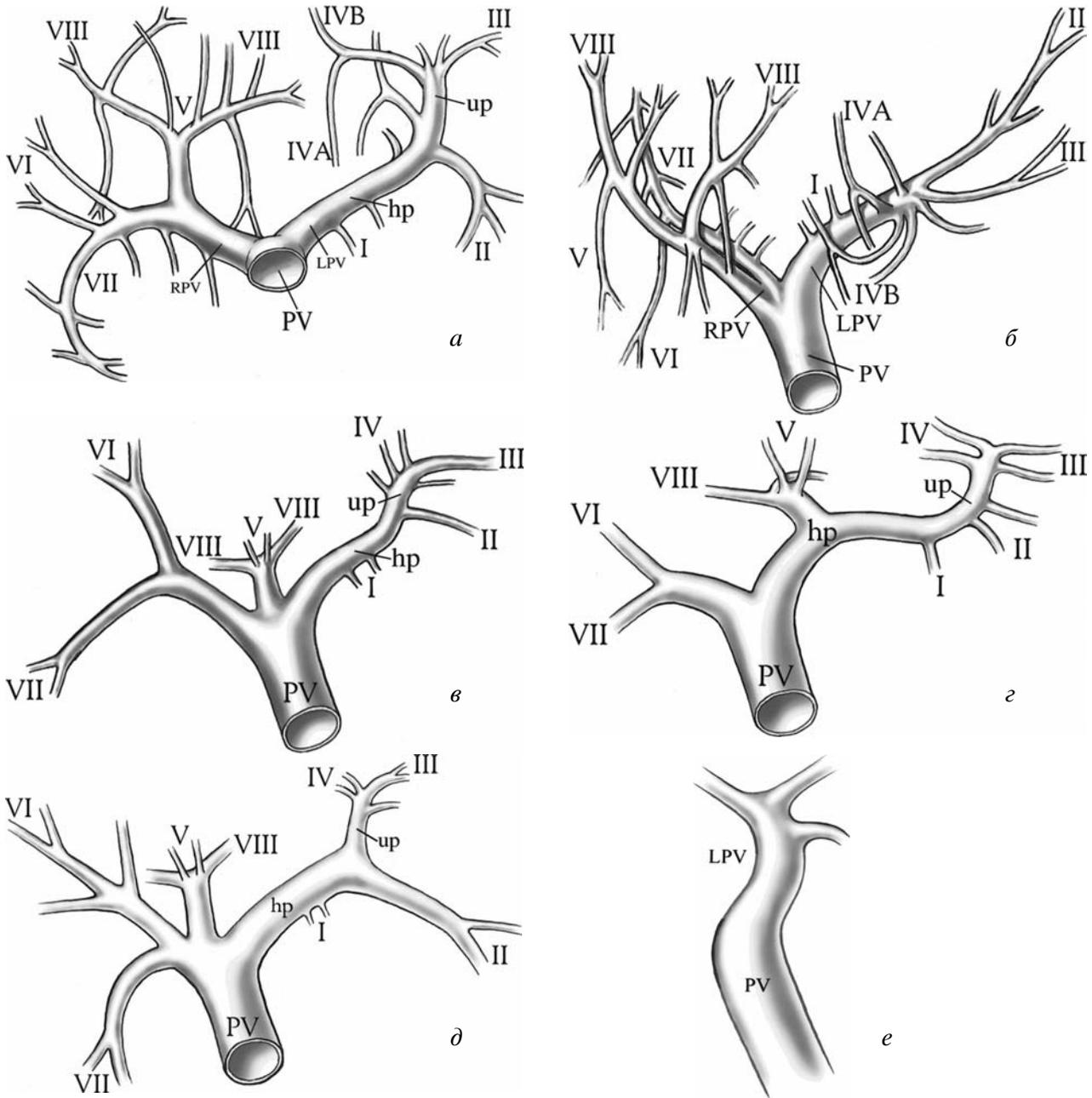


Рис. 1. Анатомические варианты строения системы воротной вены. А, Б – варианты нормальной анатомии системы воротной вены. В – трифуркация. Г – отхождение правой задней ветви от левой воротной вены. Д – квадрифуркация. Е – отсутствие правой воротной вены. PV – воротная вена, RPV – правая ветвь воротной вены, LPV – левая ветвь воротной вены, hp – горизонтальная часть, up – вертикальная часть, I-VIII – сегменты печени (D.C. Madoff [66])

III и IV сегменты (рис. 1. а, б.). Анатомические варианты системы воротной вены встречаются в 10-15% и требуют особого внимания при планировании ЭПВВ. Трифуркация воротной вены (11%): в воротах печени вена делится сразу на 3 ветви: переднюю, заднюю и левую (рис. 1. в.).

Правый задний сектор может получать кровоснабжение слева направо через ответвление левой воротной вены (4%) (рис. 1. г.). Квадрифуркация подразумевает отдельное отхождение ветви от основного ствола к VII сегменту (рис. 1. д.). Крайне редко от бифуркации отходят дополнительные ветви к IVa, VI, VII или VIII сегментам. Еще реже (менее 1%) правая ветвь воротной вены отсутствует (рис. 1. е.). Несмотря на низкую частоту анатомических вариантов строения воротной вены, в предоперационную подготовку больных необходимо включать четырехфазную компьютерную томографию с моделированием системы венозного кровоснабжения, так как это может предотвратить неадекватную эмболизацию и, как следствие, недостаточную гипертрофию контралатеральной доли. Поскольку в подавляющем большинстве случаев речь идет об окклюзии правой ветви, на ее строение следует обратить особое внимание.

Показания и противопоказания к перевязке (эмболизации) правой ветви воротной вены

Перед принятием решения об окклюзии правой ветви ВВ необходимо рассмотреть 4 фактора.

1. *объем левой доли или левого латерального сектора* (если планируется расширенная правосторонняя гемигепатэктомия – рПГЭ). Традиционно принято сохранять 25% паренхимы печени (планируемый пострезекционный объем, ПРО). В англоязычной литературе принят термин FRLV – future remnant liver volume) Если хирургическому лечению предшествовала химиотерапия колоректального рака или есть данные о хроническом заболевании, функционально компрометирующем орган (цирроз, сахарный диабет, стеатоз, холестаза и др.), ПРО увеличивается до 40% [14, 23]. Оценка объемов проводится на основе четырехфазного КТ исследования. Расчет ведется по формуле [62]:

$$\text{ПРО (\%)} = \left(\frac{V_{\text{про}} (\text{см}^3)}{V_{\text{общий печени}} - V_{\text{опухоли}} (\text{см}^3)} \right) \times 100\%$$

Эта формула может быть расширена. При этом $V_{\text{общий печени}}$ пересчитывается с учетом индивидуальных характеристик пациента, таких как площадь поверхности тела (BSA, body surface area)** или вес и называется *стандартизованным* общим объемом печени.

** – $\text{BSA} = 0.007184 \times (\text{Вес}[\text{кг}]^{0.425} \times \text{Рост}[\text{см}]^{0.725})$ [35]

Такой подход чаще используется трансплантологами. Формулы были выведены при помощи метода линейного регрессионного анализа для западной популяции. В Японии используются другие коэффициенты [100].

$$V_{\text{общий печени}} = -794,41 + 1267,28 \times \text{BSA} (\text{м}^2)$$

$$V_{\text{общий печени}} = 191,80 + 18,51 \times \text{вес} (\text{кг})$$

В своем исследовании Shirabe К. с соавт. установили, что у всех пациентов, умерших после операции от печеночной недостаточности, объем пострезекционного остатка не превышал 300 мл/м² [95]. Более привычным является правило, по которому ПРО у больных циррозом печени не должен быть меньше 40% общего стандартизованного объема [62]. Распространенность этих критериев оценки не случайна, и на них стоит остановиться поподробнее. Любая классификация основана на вероятностной оценке риска летального исхода после резекции печени. Например, использование счета Child-Pugh, изначально разработанного для больных, которым планируются шунтирующие операции (при портальной гипертензии), было успешно расширено на всю группу пациентов с циррозом печени. Более того, классы Child-Pugh C и Child-Pugh B (в большинстве случаев) стали расцениваться как противопоказания для выполнения резекционных вмешательств на печени. Модель для конечных стадий заболевания печени (model for end-stage liver disease, MELD) – альтернатива счета Child-Pugh, которая сделала прогноз послеоперационного периода более аккуратным [47]. Однако все эти классификации оказались практически бесполезны для пациентов с нормальной паренхимой печени. Следовательно, для них остается единственным эффективным методом оценки – измерение объемов долей [41].

2. *предшествующая операции химиотерапия*. Комбинированные режимы с участием

3-4 цитостатиков являются неотъемлемой частью лечения метастатического колоректального рака. Комбинированный многоэтапный подход дал возможность рассматривать пациентов с множественным билобарным поражением как *потенциально курабельных*, что было практически исключено, когда в арсенале хирургов были только резекционные методы. Наиболее яркое исследование, направленное на изучение эффективности неoadъювантных схем, было проведено французскими коллегами в начале 2000-х годов. Предшествующая резекции печени химиотерапия увеличила группу радикально оперированных пациентов на 12,5%. При этом показатели 5-летней выживаемости этих больных были сравнимы: 33% против 38% у пациентов, которым химиотерапия не проводилась [5, 6]. Rubbia-Brandt L., Karoui M. и Aloia T. провели ряд исследований и опубликовали данные о микрососудистых нарушениях, происходящих в печени под воздействием цитостатиков, преимущественно оксалиплатина [10, 55, 88]. Параллельно с ними стали появляться публикации о гепатологической токсичности иринотекана, которая заключалась в развитии стеатоза и стеатогепатита [17, 18, 61, 64]. В трансплантологии есть негласное правило: при повышении количества жировых включений на 1% функциональные резервы печени снижаются на 1% [108]. Следовательно, химиотерапия, особенно с иринотеканом, потенциально может ухудшить функцию печени. Может ли это отразиться на регенераторных способностях органа? Большинство авторов отвечают на этот вопрос отрицательно [26, 43, 72]. Giraud G. обратил внимание на то, что сахарный диабет, стеатоз и цирроз печени могут замедлить, но не заблокировать восстановление печени [42]. В ранних опытах на мышах, проведенных японскими коллегами, было показано, что введение 5-фторурацила (5ФУ) замедляет процесс регенерации, если оно было выполнено в течение первых 24 часов, но не позднее [58]. Hewes JC исследовал клетки печени после резекции, если пациенту проводилась неoadъювантная химиотерапия. По его данным оксалиплатин и 5ФУ не повреждают и не нарушают функцию гепатоцитов [45]. Это можно объяснить тем, что воздействие 5ФУ кратковременно, а препарат платины воздействует на синусоиды, не затрагивая паренхиматоз-

ные клетки. Иринотекан обладает способностью воздействовать непосредственно на гепатоцит, следовательно, от него можно ждать большей степени воздействия на функцию печени. К сожалению, в литературе еще не накоплен достаточный материал, чтобы сформулировать какую-либо точку зрения по данному вопросу. Интересные данные были опубликованы по изучению гепатотоксичности гуманизированных антител. На мышах была показана зависимость регенераторных способностей печени от ангиогенеза [34]. Анти-VEGF терапия (бевасизумаб) подавляла пролиферацию гепатоцитов и эндотелиальных клеток синусоидов, если начиналась в период от 0 до 96 часов после операции. В работе Zogzi D химиотерапия с бевасизумабом не оказывала влияния ни на регенерацию печени после ЭПВВ, ни на количество послеоперационных осложнений [107]. Adam R., изучая влияние цетуксимаба на риск послеоперационных осложнений, отметил увеличение частоты печеночной недостаточности у больных, прошедших химиотерапию в комбинации с этим препаратом [4]. Стоит отметить, что преимущественной схемой была комбинация с иринотеканом – препаратом, который сам по себе мог негативно повлиять на функцию печени. Суммируя вышесказанное, можно сказать, что дальнейшие исследования, направленные на изучение регенераторных способностей печени под воздействием цитостатиков (особенно, иринотекана), представляются крайне перспективными.

3. *сопутствующие системные заболевания*, такие как сахарный диабет I типа, которые могут значительно снизить регенераторные способности печени [63, 94].

4. *расширение объема операции*, который будет включать соседние органы (например, сочетание правосторонней гемигепатэктомии с панкреато-дуоденальной резекцией). В таком случае функциональная нагрузка на оставшуюся после резекции паренхиму печени может быть повышена из-за развития осложнений, характерных для сопутствующего оперативного вмешательства.

Эмболизирующие агенты

Выбор эмболизирующего агента чаще всего определяется его способностью к продолжительной окклюзии сосуда и доступностью

в разных странах. В исследовании Макиучи М. с соавт. для ЭПВВ использовалась желатиновая губка, йодсодержащее рентгенконтрастное вещество (Гастрографин) и гентамицин [68]. Недостаток губки – быстрая реканализация вены, которая наступала в среднем через 2 недели, что уменьшало объем гипертрофии. Капеко Т. предложил эмболизацию губкой в комбинации со склерозантом полидоканолом. Его опыты на собаках подтвердили длительный (более 8 недель) окклюдизирующий эффект [53, 54]. В Европе предпочтения отдаются N-бутил цианоакрилату (NBCA) [29]. Его использование началось с облитерации вен желудка и пищевода. Благодаря продолжительной обструкции (около 4 нед.) препарат стали использовать для ЭПВВ. Основные побочные действия цианоакрилата – выраженный перипортальный фиброз и ретроградный заброс эмболизата в систему ВВ [28, 29]. В Японии накоплен опыт использования абсолютного спирта и фибринового клея. Однако плохая переносимость спирта значительно ограничивает его применение. В свою очередь, фибриновый клей требует баллонной окклюзии вены, что существенно осложняет манипуляцию и нуждается в специальном аппаратном обеспечении (катетеры с баллоном мало распространены за пределами Японии) [75]. Тем не менее, с использованием этого агента японскими коллегами получен прирост левой доли на 10-20% в первые 18 дней [74]. Длительным эмболизующим эффектом в сочетании с относительной простотой введения обладают микросферы с поливиниловым спиртом (ПВС; polyvinyl alcohol, PVA) [27]. Как правило, они используются в сочетании со спиральями и иод-содержащим рентгенконтрастным маслом (Липидол) [33]. Размер частиц может колебаться в пределах от 100 до 1000 μm , и их точка приложения – мелкие венозные ветви. Более крупные стволы окклюдуются спиральями.

Техника перевязки

Технические аспекты перевязки правой ветви воротной вены практически не отличаются от аналогичного этапа в ходе правосторонней гемигепатэктомии. Единственным отличием можно считать тот факт, что механическая окклюзия сосуда происходит во время «открытого» оперативного вмешательства. Следо-

вательно, последующее оперативное вмешательство (2 этап) будет выполняться в условиях спаечного процесса. И этот факт необходимо учитывать, выполняя перевязку вены. Ряд исследователей акцентируют на этом внимание, выполняя ППВВ без удаления желчного пузыря [22]. С точки зрения эффективности, есть две противоположные точки зрения. Broering DC с соавт. продемонстрировал менее выраженную гипертрофию левой доли после лигирования по сравнению с ЭПВВ: прирост объема 123 ± 58 мл vs. 188 ± 81 мл, $p = 0.012$ [21]. Несмотря на это резекция печени оказалась возможной у 11 из 17 больных в группе ППВВ и у 10 из 17 в группе ЭПВВ, что в конечном итоге делает два метода равно эффективными. Другие исследования отрицают зависимость гипертрофии от метода окклюзии ветви ВВ [84]. В своей работе Capussotti L. с коллегами не выявил существенных различий в приросте 2 и 3 сегментов между двумя группами больных: 9,2% (ППВВ) vs 7,2% (ЭПВВ). Резекция печени выполнена 77,4% и 64,7% больных, соответственно, что коррелирует с результатами Broering D.C. Основной причиной отказа от 2 этапа хирургического лечения во всех исследованиях являлась прогрессия основного заболевания.

Разница между двумя методиками состоит не только в способе оперативного доступа к ВВ, но и в особенностях самой окклюзии. Суть перевязки вены – прекращение кровотока на вполне конкретной территории (в данном случае, правой доле печени). Эмболизация достигается повреждающим воздействием химических агентов на периферическую венозную систему (перисинусоидальные вены). Следовательно, можно ожидать различных регенераторных ответов. Группа исследователей из Швейцарии (Pierre-Alain Clavien с соавт.) провели экспериментальную работу на самцах крыс линии Wistar [40]. Гистологический анализ продемонстрировал значительно большее количество областей некроза в отключенных сегментах сразу после лигирования по сравнению с эмболизацией: 44% vs 13%, $p < 0.001$; но к 7 суткам эти области практически исчезли. При этом в мелких портальных веточках были найдены микросферы (результат эмболизации), окруженные выраженной воспалительной инфильтрацией макрофагами и незначительным количеством ней-

трофилов. Регенерация ПРО и пролиферативный ответ были максимальными в группах после резекции и лигирования, и сниженными после эмболизации.

Техника эмболизации

Для выполнения эффективной эмболизации необходимо два условия: полное выключение портального кровотока по одной из ветвей и отсутствие ранней реканализации. Полнота заполнения портального «дерева» отключаемой доли важна для того, чтобы предотвратить развитие внутripеченочных коллатералей, способных уменьшить гипертрофию контралатеральной доли [32].

ЭПВВ может быть выполнена 3 различными методами:

1. череспеченочно контралатерально (доступ к правой воротной вене проводится через левую долю);
2. череспеченочно ипсилатерально (доступ к правой воротной вене проводится через правую долю);
3. оперативно через подвздошно-ободочную вену.

Выбор техники зависит от предпочтений хирурга, типа планируемой резекции (в том числе расширения ее объема на 4 сегмент) и вида эмболизирующего агента [65].

Первый метод наиболее распространенный и является модификацией методики Kinoshita H. с соавт. [56]. В соответствии с ним доступ производится через левую ветвь воротной вены, после чего посредством проводника в правую ветвь помещается 6-F баллон, который перекрывает просвет вены. К преимуществам контралатеральной ЭПВВ можно отнести более простой (с точки зрения техники) доступ к системе ПВВ. Но есть и очень существенные недостатки: высокий риск повреждения паренхимы ПРО и системы левой воротной вены [30]. В многоцентровом европейском исследовании, в которое было включено 188 больных после контралатеральной ЭПВВ, было диагностировано 24 (12,8%) побочных эффекта: миграцию эмболизирующего агента в левую долю (5,3%), окклюзию общего ствола ВВ (1,6%), кровотечение (5 больных (2,7%): гемобилия (1), гемоперитонеум (1), перфорация метастаза в проекции желчного пузыря (1), подкапсульная гематома (2)), транзиторная печеночная недостаточность (3,2%) [33].

Эти осложнения могут осложнить запланированную резекцию правой доли или сделать ее невозможной.

Череспеченочный ипсилатеральный доступ был предложен Nagino M. в середине 1990-х годов [75]. В соответствии с ним 6-F катетер вводился в периферическую вену и через нее – в систему правой воротной вены. Nagino M. с коллегами разработали 2 типа системы в зависимости от эмболизируемой доли. Каждая состояла из 5,5-F катетера с 3 просветами: один сообщался с баллоном, два других – с тонкими катетерами для введения склеозирующих или адгезивных агентов. Тип системы определялся расположением баллона: проксимальнее катетеров («тип 1» для эмболизации левой доли) или дистальнее («тип 2» для ЭПВВ). Несмотря на удобство предложенной японскими коллегами системы, она не получила распространения в других странах. В M.D. Anderson Cancer Center предложили замену – стандартный 5-F или 6-F ангиографический катетер, но в качестве эмболизирующих агентов использовать микросферы с ПВА и спирали [57]. Если планируется расширенная ППГЭ, то 3-F микрокатетер вводится коаксиально через 5-F изогнутый катетер в вену 4 сегмента. Эмболизация правых ветвей выполняется 2 этапом. Канал доступа к периферическим отделам системы ВВ «закрывается» спиралью для предотвращения кровотечений из места пункции. Эмболизация через подвздошно-ободочную вену предложит Maekuuchi M. в 1990 г. [68]. Метод подразумевает доступ к системе ВВ «открытым» способом (через лапаротомию), выделение v. ileocolica и проведение системы к v. portae. Такой способ предпочитают азиатские хирурги в отсутствие интервенционных радиологов или невозможности черескожного доступа. С точки зрения безопасности и эффективности, метод сравним с двумя предыдущими [3].

В 2003 г. французскими коллегами были опубликованы результаты лечения 15 больных после окклюзии правых ветвей ВВ через яремную вену [84]. Под контролем УЗИ правая или левая ветви ВВ пунктировались через правую, левую или срединную печеночные вены, катетер помещался рядом с бифуркацией и через него вводились NBCA и липиодол. Несмотря на успешное использование данной методики (отсутствие серьезных осложнений и 80% эф-

фективность (12 успешных ПГГЭ)), требуется накопление опыта и более детальная оценка предложенного способа. Тем не менее, для пациентов с циррозом и, как следствие, большим количеством внутривенных портосистем доступ через яремную вену выглядит очень заманчиво.

Осложнения

ЭПВВ менее токсична и опасна в плане послеоперационных осложнений, чем артериальная эмболизация [2]. Лихорадка и боль – наиболее частые последствия метода. Крайне редко процедура может приводить к тошноте и рвоте. Причина низкой токсичности в том, что ЭПВВ не сопровождается выраженным воспалительным ответом или некрозом паренхимы печени или опухолевой ткани [68, 93]. Исследования на животных подтвердили предположение, что окклюзия вены приводит гепатоциты к апоптозу, но не некрозу [36, 49]. Это объясняет отсутствие выраженной системной реакции на эмболизацию.

По результатам мета-анализа 37 работ и 1088 пациентов, после ЭПВВ не было зафиксировано ни одного летального исхода [3]. Осложнения, потребовавшие продления сроков госпитализации больного в стационаре, диагностированы у 2,2% пациентов. В авторских публикациях процент осложнений после эмболизации может быть выше (от 9,1% до 15%) и включать в себя более редкие кли-

нические наблюдения [33, 57]. Например, Kodama Y. у 2 пациентов диагностировал пневмоторакс и у 1 – гемобилию. Различия в данных объясняются отсутствием единой классификации осложнений, что существенно затрудняет любой мета-анализ.

Эффективность. Онкологическая целесообразность

В большинстве публикаций оптимальный период ожидания прироста левой доли после эмболизации составляет 4 недели, и это обусловлено не личными предпочтениями хирургов, а особенностями регенераторного ответа печени на прекращение кровотока по одной из ветвей ВВ [3]. Дальнейшая отсрочка оперативного вмешательства, как правило, существенно не изменяет соотношение долей. Исключение составляют пациенты с циррозом печени, у которых гипертрофия контралатеральной доли замедлена [63, 94].

Прирост ПРО достигает 8-27%, а эффективность (доля пациентов, которым была выполнена резекция печени после предшествующей перевязки или эмболизации ПВВ) достигает 58-100% (в среднем 81%) [3]. Основная причина отказа от второго этапа хирургического лечения – прогрессия заболевания. В исследовании Ribero D. из 112 пациентов после ЭПВВ 10 (9%) не были прооперированы 2 этапом по причине интра- и внепеченочной прогрессии заболевания. Еще у 11% ин-

Выживаемость пациентов с метастазами колоректального рака после ЭПВВ

Таблица 1.

Автор, год	группы	N	неоХТ	Колоректальные mts	Пятилетняя выживаемость (%)	P
Elias D, 2002 [38]	ЭПВВ	60	нд	68%	21	
Oussoultzoglou E, 2006 [79]	ЭПВВ контр	23 21	57%	100%	44 35	ns
Pamecha V, 2009 [81]	ЭПВВ контр	22 20	да	100%	25 55	ns
Pamecha V, 2009 [80]	ЭПВВ контр	36 65	100% 72%	100%	25 50	ns
LiverMetSurvey* 12.2009	ЭПВВ контр	837 7898	нд	100%	29 36	<.0001
Wichert DA, 2010 [102]	ЭПВВ контр	67 297	84.3%	100%	44 [#] 61 [#]	.001

* – из ежегодного анализа международной базы данных пациентов с метастатическим колоректальным раком печени LiverMetSurvey (www.livermetsurvey.org). # – трехлетняя выживаемость. нд – нет данных. ЭПВВ – исследуемая группа, где первым этапом выполнялась эмболизация с последующей резекцией печени. Контр – резекция печени выполнялась без предшествующей перевязки.

траоперативно нашли очаги метастазирования, которые не были выявлены в ходе дооперационного обследования [86]. Azoulay D. в 2000 г. провел проспективный анализ 2 групп больных гепатоцеллюлярным раком печени: после резекции (n=19) и резекции с предшествующей эмболизацией (n=10). Пятилетняя выживаемость статистически значимо не отличалась между группами, но была ниже после ЭПВВ (44% vs 53%, p>0.05) [13]. Elias D. изучил отдаленные результаты двухэтапного лечения пациентов с метастазами в печени опухолей различных локализаций. Более 5 лет прожили 21% больных, при этом прирост злокачественных очагов в левой доле превысил 200% [38]. Последующие работы поставили цель изучить выживаемость более однородной выборки – только больных с метастазами колоректального рака. За исключением Oussoultzoglou E, в работе которого отдаленные результаты после ЭПВВ были значительно лучше контрольных (табл. 1.), большинство исследователей отметили снижение кривой выживаемости при двухэтапном лечении [79-81, 102].

Найти объяснение прогрессии заболевания после окклюдизирующих вмешательств на воротной вене можно, проанализировав не рост паренхимы, а рост самих очагов. Kokudo N. был одним из первых, кто выявил повы-

шенную пролиферативную активность метастазов после редукции венозного кровотока [59]. Причем рост был отмечен и в неэмболизированной доле. Его данные подтвердились исследованием Barbaro B., который обратил внимание на то, что не только эмболизация ускоряет прогрессию (табл. 2.).

Очень важно учитывать биологию опухоли. Например, прироста метастазов нейроэндокринного рака после ЭПВВ не наблюдалось [15]. В сравнительном исследовании Pamecha V. в группе после ЭПВВ уровень Ki67 в опухоли был существенно выше, чем в контрольной (Ki67 – более точный маркер пролиферации опухолевых клеток, чем исследованный ранее индекс [83]). При чем уровень исследуемого белка в метастазах после окклюзии вены был выше, чем в синхронных. Вывод – чем длительнее история метастазов в печени, тем агрессивнее они реагируют на эмболизацию [81].

Можно назвать 3 возможных механизма инициации роста раковых клеток после эмболизации или перевязки:

- **Гемодинамический.** Редукция портального кровотока приводит к значительному увеличению артериального [31, 105]. Если вспомнить, что питание опухоли осуществляется исключительно за счет артерий, условия для прогрессии становятся более

Таблица 2.

Исследования опухолевой прогрессии после ЭПВВ

Автор, год	N	Тип опухоли	Локализация mts	Прирост mts (%)	Скорость роста (мл/день)
Elias D, 1999 [37]	5		НеЭмб	215 (-30, 970)	-
Kokudo N, 2001 [59]*	15	КРМ	Эмб	20,8	-
	3	КРМ	НеЭмб+Эмб	3,0 (2,5-6,3) Эмб 9,7 (0,5-42,1) НеЭмб	-
Barbaro B. 2002 [15]	6	КРМ	Эмб	84,4 (62,4-562)	-
	3	НЭМ	Эмб	0,0	-
Hayashi S. 2007 [44]	8	ГЦР-6 ХК-2	Эмб	-	2,37
Pamecha V. 2009 [81]*	22	КРМ	Эмб	83,3 (с 81,3 до 149 мл)	0,36±0,68

* – сравнительный анализ с контрольной группой (резекция без ЭПВВ). КРМ – колоректальные метастазы. НЭМ – метастазы нейроэндокринного рака. ГЦР – гепатоцеллюлярный рак. ХК – холангиокарцинома. Эмб – эмболизированные сегменты. НеЭмб – неэмболизированные сегменты.

чем благоприятными [12]. Несмотря на логичность теории, исследований, подтверждающих ее на сегодняшний день нет.

- **Цитокины и факторы роста.** До конца не изучены механизмы, лежащие в основе двух параллельных процессов: атрофии и гипертрофии. После окклюзии вены процессы регенерации регулируются комплексом цитокинов и факторов роста [83, 105]. Mueller с коллегами опубликовал результаты экспериментов с мышами, которым лигировались ветви воротной вены. По их данным, атрофия в отключенной доле коррелировала с повышенным уровнем экспрессии генов, отвечающих за опухолевый рост и ангиогенез [69]. Увеличение HGF-mRNA (РНК фактора роста гепатоцитов) после окклюзии вены позитивно влияет и на рост злокачественных клеток (HGF-рецептор экспрессируется практически всеми клетками колоректального рака), что доказали эксперименты *in vitro* [71, 99]. Продукция IL-6, TNF- α в ишемизированной доле так же ускоряет прогрессию заболевания [59, 60]. Недавние эксперименты на мышах подтвердили тканевую гипоксию сразу после перевязки, которая сопровождалась продукцией ингибитора клеточной пролиферации TGF- β . Но большая часть злокачественных опухолей достаточно резистентна как к недостатку кислорода, так и к дей-

ствию TGF- β [104]. Кроме того, отсроченное восстановление пролиферативной активности гепатоцитов может служить мощным стимулирующим фактором роста опухолевых клеток.

- **Локальный ответ гепатоцитов.** В результате кратковременной ишемии в клетках отключенной доли начинается экспрессия генов белков теплового шока-70 (heat shock protein, *hsp70*), гем-оксигеназы-1 (heme oxygenase-1, *hmx-1*), ингибитора активатора плазминогена-1. Их продукты участвуют в процессах ремоделирования и репарации, обладают цитопротективным действием. Но те же самые протеины способствуют росту опухоли. Более того, клетки колоректального рака и ГЦР сами по себе обладают способностью производить *HSP70*, что может считаться фактором плохого прогноза [25].

Рост метастазов после окклюзии вены на практике создает большую проблему для хирургов. Им приходится балансировать между прогрессией заболевания и необходимостью наращивания объема ПРО. Билобарное поражение еще более увеличивает риск, так как рост очагов происходит в обеих долях. Удаление метастазов из ПРО теоретически должно повысить шансы пациента на выполнение второго этапа – радикальной резекции печени. Именно такой подход был предложен фран-

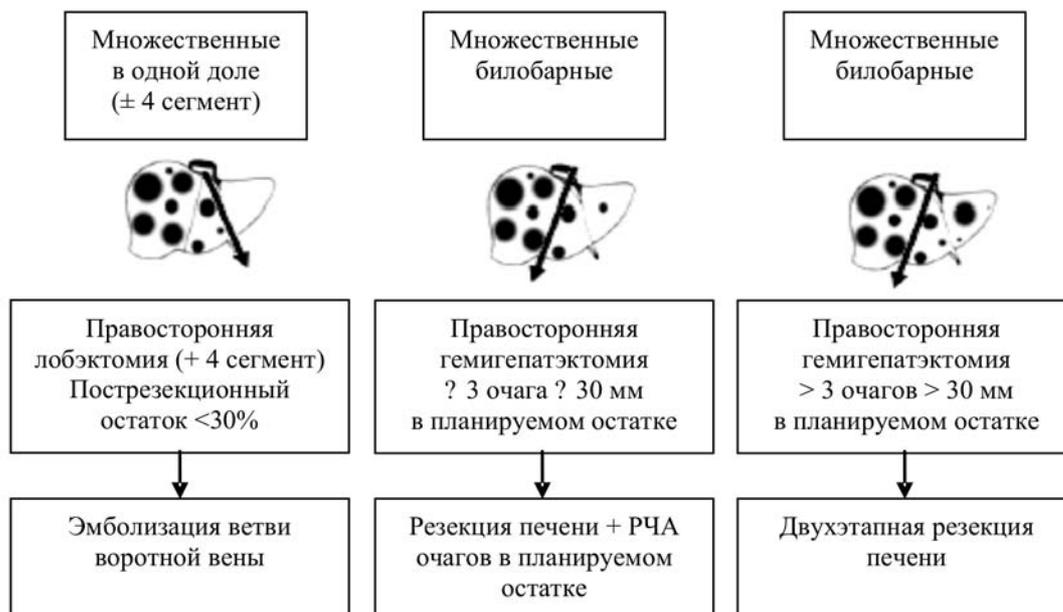


Рис. 2. Классификация двухэтапных хирургических вмешательств (R. Adam и соавт. [9]).

цюзскими хирургами и получил название *двухэтапной резекции печени*.

Двухэтапные резекции печени

Техника и показания

Концепцию двухэтапного подхода к резекциям печени предложил Rene Adam в 2000 г. [7]. В его основе – способность печени регенерировать. Тактическая сложность такого подхода в том, что на момент планирования оперативного лечения колоректальных метастазов хирург должен отчетливо представлять конечный результат, то есть иметь информацию об объеме и локализации той ткани печени, которая в итоге останется по окончании 2 этапа. Именно этот планируемый остаток необходимо «санировать» (заимствованный термин, под которым в данном случае подразумевается удаление всех метастатических очагов из ПРО). Регенерация печени дает возможность выполнить 2 этап с сохранением необходимого функционального объема органа, тем самым снижая риск тяжелых послеоперационных осложнений. К недостаткам метода стоит отнести большое количество удаленных сегментов, что значительно усложняет хирургическое лечение внутрипеченочных рецидивов заболевания. С этой точки зрения замена резекции очага на методы локальной деструкции (например, радиочастотной термоабляции, РЧА) выглядит более предпочтительной, так как при этом сохраняются основные сосудистые структуры сегментов и секторов. С онкологической точки зрения РЧА нуждается в критической оценке, так как сопровождается большим процентом локальных рецидивов: до 12,4% после РЧА против 3,6% после резекций [70]. Если на первом этапе использовалась РЧА вместо резекции, Adam R. предложил термин двухэтапных операций, в которые объединил и группу больных после эмболизаций и простых перевязок правой ветви воротной вены (при монолобарном поражении правой доли) [8, 9] (рис. 2.).

Двухэтапные резекции подразумевают 2 подхода, которые отличаются последовательностью выполнения резекций долей печени: справа налево, или слева направо. В последнем случае обязательным компонентом первого этапа является ППВВ. Авторы метода

предлагают 3 условных правила, которые желательно соблюдать при выполнении этапов хирургического лечения:

1. удалять *все* очаги из ПРО (как правило, под ним подразумевается левая доля);
2. при высоком риске резекций метастазов в ПРО можно заменить их методами локальной деструкции;
3. на 1 этапе избегать мобилизации контралатеральной доли и структур ворот печени, так как это затруднит выполнение 2 этапа [9].

Эффективность. Онкологическая целесобразность

Летальность после второго этапа от 0 до 6,5% и сравнима с показателями одноэтапных гемигепатэктомий. Послеоперационные осложнения составляют 18-59% [9, 24, 51, 82, 97, 98, 103]. В исследовании Chun YS с соавт. сравнительный анализ проводился между пациентами после одноэтапной (N= 184) и двухэтапной (N=21) резекции печени. Гемигепатэктомии были выполнены у 100% больных в первой и 79% во второй группе. Летальность и послеоперационные осложнения составили 2% vs 0% и 24% vs 43%, соответственно (p>0.05) [24]. Похожие результаты получены английскими коллегами. По результатам их работы цифры летальности и осложнений после двухэтапных резекций незначительно превышали аналогичные показатели после стандартных резекционных вмешательств: 5% vs 4% и 26% vs 24%, соответственно (p>0.05) [98].

Отдаленные результаты большинства исследований ограничиваются трехлетней выживаемостью, которая находится в пределах от 45% до 70%. Такой незначительный период наблюдений можно объяснить сравнительной новизной двухэтапного подхода и медленным набором пациентов. От 5 до 23% больных могут быть рассмотрены в качестве кандидатов для такого вида хирургического лечения. Из них гемигепатэктомия (2 этап) выполняется 69-81% (табл. 3.). В исследовании Togo S при строгих и узких критериях отбора эффективность лечения (т.е., доля больных, завершивших двухэтапное лечение) может достигать 100% [97].

Причина отказа от запланированной тактики та же, что и при окклюзии ветви воротной вены – прогрессия заболевания (62-94%).

Таблица 3.

Отдаленные результаты двухэтапных резекций печени

Автор, год	N	ПДЭЛ* (%)	ЗДЭЛ# (%)	Прогрессия (%)	Трехлетняя выживаемость	Пятилетняя выживаемость
Jaeck, 2004 [51]	-	33	25 (75,7)	5 (62,5)	54,4%	-
Togo, 2005 [97]	-	11	11 (100)	0	45%	-
Adam, 2007 [9]	-	45	31 (69)		47%	28%
Chun, 2007 [24]	205	21 (10,2)	17 (81)		70% vs 63% [§] (p= NS)	-
Wicherters, 2008 [103]	262	59 (23)	41 (69)	17 (94.4)	60%	42%
Pamecha, 2008 [82]	280	14 (5)	11 (78)			50%
Tsai, 2010 [98]	720	45 (6.2)	35 (78)	7 (70)	58% vs 53% [§] (p= NS)	-

* – количество пациентов, запланированных на двухэтапное лечение; # – количество пациентов, завершивших двухэтапное лечение; § – сравнение с одноэтапными резекциями. NS – различия статистически не значимы.

Способы предотвращения прогрессии заболевания после окклюдизирующих операций.

Учитывая накопленные знания о процессах, запускаемых эмболизацией или перевязкой вены, можно предложить 2 стратегии профилактики распространения заболевания.

Комбинация трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) и венозной окклюзии

Цель такого подхода не только усилить влияние на регенерацию контралатеральной доли, блокировав артерио-венозные шунты, но и предупредить рост опухоли в отключенных сегментах печени, уменьшая артериальный приток. Большинство работ в этом направлении проводится в Японии. Aoki T. выполнил ЭПВВ через 7-10 дней после ТАХЭ у 17 больных ГЦР. В результате у 10 больных был гистологически подтвержден 90-100% некроз опухолевой ткани [11]. Ogata S. получил схожие результаты после окклюзии правой вены через 3 недели после ТАХЭ [78]. Недостаток комбинации двух эмболизующих методов состоит в риске развития ишемического повреждения паренхимы печени. В опытах на крысах Vetelainen R. доказал, что одномоментная перевязка обоих питающих сосудов приводит к массивному некрозу паренхимы отключенной доли с системной воспалительной реакцией и печеночной недостаточностью [101]. Исследуя удаленные образцы ткани пе-

чени, у 2 пациентов Aoki T. диагностировал сегментарные инфаркты в эмболизированной доле [11]. Выбрав более длительный интервал между окклюзией артерии и вены, Ogata S. не получил снижения функциональных резервов печени ни у одного пациента, однако отметил значительное повышение аминотрансфераз после ЭПВВ [78]. Несмотря на то, что большинство работ проведено на пациентах с ГЦР, аналогичную тактику можно применить и при метастатическом колоректальном поражении печени. Однако на сегодняшний день практического подтверждения этому предположению в литературе нет. Необходимо помнить и о различиях в биологии этих опухолей, в частности, о потенциале гематогенного метастазирования, который при колоректальном раке намного выше. С этой позиции проведение системной химиотерапии выглядит более рациональным методом.

Системная химиотерапия после эмболизации (перевязки) вены

Последние годы химиотерапия колоректального рака достигла значительных успехов, существенно улучшив результаты не только паллиативного, но и хирургического лечения. Наиболее ярко эффект комбинированного подхода демонстрируется на наиболее сложной группе с множественным биллобарным поражением [4, 5, 8, 24]. Менее очевидные результаты получены у больных с со-

литарними резектабельними поражениями [77]. Ряд авторов высказали предположение, что включение в схему ингибиторов ангиогенеза (бевацизумаб) может улучшить результаты цитотоксического лечения в период между ЭПВВ и резекцией, так как уменьшит артериальный приток к опухоли [48, 90]. Сложность метода заключается в том, что цитотоксическое воздействие негативно влияет не только на клетки опухоли, но и на процессы регенерации в контралатеральной доле. Онкологу вновь приходится искать баланс между прогрессией заболевания и гипертрофией ПРО. Принято считать, что 3-4 недели – достаточный срок, в течение которого наблюдается необходимый для резекции прирост остающейся доли (по данным КТ волюмометрии) [2]. Очень мало информации о функциональных изменениях в обеих долях печени после окклюзирующей операции. В исследованиях с индоциановым зеленым и сцинтиграфии с человеческим альбумином, меченым технецием 99m, было установлено, что функциональные резервы ПРО превышают показатели, которые можно было ожидать, учитывая только волюмометрические данные [46,76]. Следовательно, временной промежуток между началом химиотерапии и ЭПВВ может быть меньше. Группа французских исследователей (Belghiti J, 2006) на небольшой группе пациентов (N=10), не выявила существенных различий в параметрах гипертрофии левой доли, если цитостатическое лечение проводилось после ЭПВВ [43]. Stelzner N. в качестве неoadъювантного лечения использовал интраартериальное внутривенное введение флуксуридина, начиная его на 3-7 сутки после перевязки вены [92]. Объем метастатического поражения уменьшился на 60% за 3 месяца, что позволило выполнить радикальную резекцию 4 из 11 больным. В работе не анализировались влияние региональной химиотерапии на гипертрофию и отдаленный период. Тем не менее, полученные результаты дают основания для организации новых научных протоколов.

З а к л ю ч е н и е

Подводя итог всему вышесказанному, необходимо отметить значительный научный интерес исследователей к вопросам гипертрофии печени после резекций и окклюзирующих операций. Биологические механизмы

контроля над процессами регенерации остаются до конца не изученными. То, что окклюзия вены приводит к перераспределению кровотока и изменению ферментативного баланса органа, подтверждают большинство исследователей. На сегодняшний день недостаточно данных, подтверждающих влияние этих процессов на прогрессию злокачественного заболевания. Следовательно, нет информации об оптимальных сроках назначения химиотерапии после ЭПВВ или ППВВ и ее влияния на гипертрофию ПРО. Все это подтверждает необходимость организации новых клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey J-N. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg*, 2002;137:675-681.
2. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg*, 2001; 88:165-175
3. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, Habib N, Jiao LR. Preoperative Portal Vein Embolization for Major Liver Resection. A Meta-Analysis. *Ann Surg*, 2008;247: 49-57
4. Adam R, Aloia T, Levi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B et al. Hepatic Resection After Rescue Cetuximab Treatment for Colorectal Liver Metastases Previously Refractory to Conventional Systemic Therapy. *J Clin Oncol*, 2007;25:4593-4602.
5. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D et al. Five-Year Survival Following Hepatic Resection After Neoadjuvant Therapy for Nonresectable Colorectal [Liver] Metastases. *Ann Surg Oncol*, 2001;8(4):347-353.
6. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al: Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. *Ann Surg*, 2004;240:644-657.
7. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*, 2000;232:777-785.
8. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving respectability. *Surg Clin N Am*, 2004;84:659-671.
9. Adam R, Miller R, Pitombo M, Wicherts DA, de Haas RJ, Bitsakou G et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am*, 2007;16:525-536.
10. Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Levi F, Giacchetti, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*, 2006;24:4983-4990.
11. Aoki T, Imamura H, Hasegawa K, et al. Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*, 2004;139:766-74.
12. Archer SG, Gray BN. Vascularization of small liver metastases. *Br J Surg*, 1989;76:545-548.
13. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM, Lemoine A, Emile J-F, Bismuth H. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg*, 2000;5:665-672.
14. Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al. Resection of

- nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg*, 2000;231:480-486.
15. Barbaro B, Di SC, Nuzzo G, et al. Preoperative right portal vein embolization in patients with metastatic liver disease. Metastatic liver volumes after RPVE. *Acta Radiol*, 2003;44:98-102.
 16. Beal IK, Anthony S, Papadopoulou A, Hutchins R, Fusai G, Begent R et al. Portal vein embolisation prior to hepatic resection for colorectal liver metastases and the effects of periprocedure chemotherapy. *Br J Radiol*, 2006;79:473-478.
 17. Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig J, Nagorney DM. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg*, 1998;2:292-298.
 18. Belghiti J, Clavien PA, Gadzijev et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000, 2000;2:333-339.
 19. Braasch JW, Whitcomb FF Jr, Watkins E Jr, Maguire RR, Khazei AM. Segmental obstruction of the bile duct. *Surg Gynecol Obstet*, 1972;134:915-920.
 20. Broelsch C, Emond J, Whittington P, Thistlethwaite J, Baker A, Lichtor J. Application of reduced-size liver transplants as split graft, auxiliary orthotopic graft, and living-related segmental transplants. *Ann Surg*, 1990;212:368-375.
 21. Broering DC, Hillert C, Krupski G, Fischer L, Mueller L, Achilles EG, Schulte am Esch J, Rogiers X. Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg*, 2002;6(6):905-13; discussion 913.
 22. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B, Ferrero A, Regge D, Delpero JR. Portal Vein Ligation as an Efficient Method of Increasing the Future Liver Remnant Volume in the Surgical Treatment of Colorectal Metastases. *Arch Surg*, 2008;143(10):978-982.
 23. Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, et al. Extension of right portal vein embolization to segment IV portal branches. *Arch Surg*, 2005;140: 1100-1103.
 24. Chun YS, Vauthey JN, Ribero D, Donadon M, Mullen JT, Eng C, Madoff DC, Chang DZ, Ho L, Kopetz S, Wei SH, Curley SA, Abdalla EK. Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival. *J Gastrointest Surg*, 2007 Nov;11(11):1498-504.
 25. Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones*, 2005;10:86-103.
 26. Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, Brody LA, Schwartz L, Tuorto S et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*, 2008;247:451-455.
 27. Covey AM, Tuorto S, Brody LA, et al. Safety and efficacy of preoperative portal vein embolization with polyvinyl alcohol in 58 patients with liver metastases. *AJR Am J Roentgenol*, 2005;185:1620-6.
 28. de Baere T, Denys A, Paradis V. Comparison of four embolic materials for portal vein embolization: experimental study in pigs. *Eur Radiol*, 2009;19:1435-42.
 29. de Baere T, Roche A, Vavasseur D, Therasse E. Portal vein embolisation: utility for inducing left hepatic lobe hypertrophy before surgery. *Radiology*, 1993;188:73-77
 30. Denys A, Madoff DC, Doenz F, et al. Indications for and limitations of portal vein embolization before major hepatic resection for hepatobiliary malignancy. *Surg Oncol Clin N Am*, 2002; 11:955-968.
 31. Denys AL, Abehsera M, Leloutre B, Sauvanet A, Vilgrain V, O'Toole O, Belghiti J et al. Intrahepatic hemodynamic changes following portal vein embolization: a prospective Doppler study. *Eur Radiol*, 2000;10:1703- 1707.
 32. Denys AL, Abehsera M, Sauvanet A, et al. Failure of right portal vein ligation to induce left lobe hypertrophy due to intrahepatic portoportals collaterals: successful treatment with portal vein embolization. *AJR Am J Roentgenol*, 1999; 173:633- 635.
 33. Di Stefano DR, de Baere T, Denys A, et al. Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients. *Radiology*, 2005;234:625-30.
 34. Drixler TA, Vogten MJ, Ritchie ED, et al. Liver regeneration is an angiogenesis- associated phenomenon. *Ann Surg*, 2002;236:703-11.
 35. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Medicine*, 1916;17:863-71.
 36. Duncan JR, Hicks ME, Cai SR, Brunt EM, Ponder KP. Embolization of portal vein branches induces hepatocyte replication in swine: a potential step in hepatic gene therapy. *Radiology*, 1999; 210:467- 477.
 37. Elias D, de BT, Roche A, et al. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg*, 1999;86:784-8.
 38. Elias D, Ouellet JF, de Baere T, Lasser P, Roche A. Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: long-term results and impact on survival. *Surgery*, 2002;131(3):294-9.
 39. Fausto N., Riehle KJ. Mechanisms of liver regeneration and their clinical implications. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005;12:181-189.
 40. Furrer K, Tian Y, Pfammatter T, Jochum W, El-Badry AM, Graf R, Clavien P-A. Selective Portal vein embolization and ligation trigger different regenerative responses in the rat liver. *Hepatology*, 2008;47:1615-1623.
 41. Garcea G, Ong SL, Maddern GJ. Predicting liver failure following major hepatectomy. *Dig Liver Dis*, 2009;41(11):798-806.
 42. Giraudou G, Greget M, Oussoultzoglou E, Rosso E, Bachellier P, Jaeck D. Preoperative contralateral portal vein embolization before major hepatic resection is a safe and efficient procedure: a large single institution experience. *Surgery*, 2008;143:476-482.
 43. Goere D, Farges O, Leporrier J, Sauvanet A, Vilgrain V, Belghiti J. Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. *J Gastrointest Surg*, 2006;10:365-370.
 44. Hayashi S, Baba Y, Ueno K, et al. Acceleration of primary liver tumor growth rate in embolized hepatic lobe after portal vein embolization. *Acta Radiol*, 2007;48:721-7.
 45. Hewes JC, Riddy D, Morris RW, Woodrooffe AJ, Davidson BR, Fuller B. A prospective study of isolated human hepatocyte function following liver resection for colorectal liver metastases: the effects of prior exposure to chemotherapy. *J Hepatol*, 2006;45:263- 270.
 46. Hirai I, Kimura W, Fuse A, et al. Evaluation of preoperative portal embolization for safe hepatectomy, with special reference to assessment of nonembolized lobe function with 99 mTc-GSA SPECT scintigraphy. *Surgery*, 2003;133:495-506.
 47. Huo T, Lee S, Lin H. Selecting an optimal prognostic scoring system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond. *Liver Int*, 2008;606-13.
 48. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, Hambleton J, Novotny WF, Kabbinavar F (2005) Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2005;23:3502.
 49. Ikeda K, Kinoshita H, Hirohashi K, Kubo S, Kaneda K. The ultrastructure, kinetics and intralobular distribution of apoptotic hepatocytes after portal branch ligation with special reference to their relationship to necrotic hepatocytes. *Arch Histol Cytol*, 1995; 58:171-184.
 50. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, et al. Long-term survival following resection of colorectal metastases. *Br J Surg*, 1997;84:977-80.
 51. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 2004;240:1037-51.

52. Kam I, Lynch S, Svanas G et al. Evidence that host size determines liver size: studies in dogs receiving orthotopic liver transplants. *Hepatology*, 1987;7:362-366.
53. Kaneko T, Nakao A, Takagi H. Clinical studies of new material for portal vein embolization: comparison of embolic effect with different agents. *Hepatogastroenterology*, 2002;49:472-7.
54. Kaneko T, Nakao A, Takagi H. Experimental studies of new embolizing material for portal vein embolization. *Hepatogastroenterology*, 2000; 47:790-794.
55. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mityr E, Benoist S, Franc B, Rougier P, Nordlinger B. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 2006;243:1-7.
56. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, et al. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1986; 10:803-808.
57. Kodama Y, Shimizu T, Endo H, Miyamoto N, Miyasaka K. Complications of percutaneous transhepatic portal vein embolization. *J Vasc Interv Radiol*, 2002; 13:1233-1237.
58. Kohno H, Inokuchi K. Effects of postoperative adjuvant chemotherapy on liver regeneration in partially hepatectomized rats. *Jpn J Surg*, 1984;14:515-523.
59. Kokudo N, Tada K, Seki M, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology*, 2001;34:267-72.
60. Kollmar O, Corsten M, Scheuer C, Vollmar B, Schilling MK, Menger MD. Tumour growth following portal branch ligation in an experimental model of liver metastases. *Br J Surg*, 2010;97(6):917-26.
61. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg*, 2003;7:1034-1044.
62. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology*, 1997;26(5):1176-1181.
63. Lee KC, Kinoshita H, Hirohashi K, Kubo S, Iwasa R. Extension of surgical indication for hepatocellular carcinoma by portal vein embolization. *World J Surg*, 1993;17:109-115.
64. Little SA, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Diabetes is associated with increased perioperative mortality but equivalent long-term outcome after hepatic resection for colorectal cancer. *J Gastrointest Surg*, 2002;6:88-94.
65. Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey J-N. Portal Vein Embolization in Preparation for Major Hepatic Resection: Evolution of a New Standard of Care. *J Vasc Interv Radiol*, 2005; 16:779-790.
66. Madoff DC, Hicks ME, Vauthey JN, et al. Transhepatic portal vein embolization: anatomy, indications, and technical considerations. *Radiographics*, 2002; 22:1063-1076.
67. Makuuchi M, Takayasu K, Takuma T: Preoperative transcatheter embolization of the portal venous branch for patients receiving extended lobectomy due to the bile duct carcinoma. *J Jpn Surg Assoc*, 1984; 45: 1558-1564.
68. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma—a preliminary report. *Surgery*, 1990; 107: 521-527.
69. Mueller L, Grotelueschen R, Meyer J, Vashist YK, Abdulgawad A, Wilms C, Hillert C, Rogiers X, Broering DC. Sustained function in atrophying liver tissue after portal branch ligation in the rat. *J Surg Res*, 2003;114:146-155.
70. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local Recurrence after hepatic radiofrequency coagulation. Multivariate meta-analysis and contributing factors. *Ann Surg*, 2005;242: 158-171.
71. Nabeshima K, Shimano Y, Inoue T, Itoh H, Kataoka H, Koono M. Hepatocyte growth factor/scatter factor induces not only scattering but also cohort migration of human colorectal adenocarcinoma cells. *Int J Cancer*, 1998;78:750-759.
72. Nafidi O, Desy D, Letourneau R, Cote J, Plasse M, Vandembroucke F, Roy A, Dagenais M, Lapointe RW. Hypertrophy of the non-embolized liver after chemotherapy. *HPB*, 2009;11:103-107.
73. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection. A study of normal liver and liver with chronic hepatitis and cirrhosis. *Ann Surg*, 1987;206:30-39.
74. Nagino M, Nimura Y, Hayakawa N. Percutaneous transhepatic portal embolization using newly devised catheters— preliminary report. *World J Surg*, 1993; 17:520-524.
75. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Kanai M. Selective percutaneous transhepatic embolization of the portal vein in preparation for extensive liver resection: the ipsilateral approach. *Radiology*, 1996;200:559-563
76. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Hino I, et al. ^{99m}Tc galactosyl human serum albumin liver dynamic SPET for pre-operative assessment of hepatectomy in relation to percutaneous transhepatic portal embolization. *Nucl Med Commun*, 2003;24:809-17.
77. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fe'deration Francophone de Cance'rologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008;371(9617):1007-1016.
78. Ogata S, Belghiti J, Farges O, et al. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, 2006;93:1091-8.
79. Oussoultzou E, Bachellier Ph, Rosso E, Scurtu R, Lucescu I, Greget M, Jaeck D. Right portal vein embolization before right hepatectomy for unilobar colorectal liver metastases reduces the intrahepatic recurrence rate. *Ann Surg*, 2006;244:71-79.
80. Pamecha V, Glantzounis G, Davies N, Fusai G, Sharma D, Davidson B. Long-term survival and disease recurrence following portal vein embolisation prior to major hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*, 2009;16:1202-1207.
81. Pamecha V, Levene A, Grillo F, Woodward N, Dhillon A, Davidson BR. Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 2009;100:617-622.
82. Pamecha V, Nedjat-Shokouhi B, Gurusamy K, Glantzounis GK, Sharma D, Davidson BR. Prospective evaluation of two-stage hepatectomy combined with selective portal vein embolisation and systemic chemotherapy for patients with unresectable bilobar colorectal liver metastases. *Dig Surg*, 2008;25(5):387-93.
83. Peeters CF, de Waal RM, Wobbes T, Westphal JR, Ruers TJ (2006) Out growth of human liver metastases after resection of the primary colorectal tumour: a shift in the balance between apoptosis and proliferation. *Int J Cancer*, 2006;119(6):1249-1253.
84. Perarnau JM, Daradkeh S, Johann M, et al. Transjugular preoperative portal embolization (TJPE): a pilot study. *Hepatogastroenterology*, 2003; 50:610-613.
85. Rees M, Plant G, Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*, 1997;84:1136-40.
86. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, et al. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects

- on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg*, 2007;94:1386–94.
87. Rous P, Larimore L. Relation of the portal blood to liver maintenance: a demonstration of liver atrophy conditional on compensation. *J Exp Med*, 1920;31:609–637.
88. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 2004;15:460–466.
89. Rubin EM, Martin AA, Thung SN, Gerber MA. Morphometric and immunohistochemical characterization of human liver regeneration. *Am J Pathol*, 1995;147:397–404.
90. Saltz LB, Clarke S, Di'az-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirze'n F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 2008;26(12):2013–2019.
91. Schultz SR, LaBerge JM, Gordon RL, et al. Anatomy of the portal vein bifurcation: intra- versus extrahepatic location: implications for transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Intervent Radiol*, 1994;5:457–459.
92. Selzner N, Pestalozzi BC, Kadry Z, et al. Downstaging colorectal liver metastases by concomitant unilateral portal vein ligation and selective intra-arterial chemotherapy. *Br J Surg*, 2006;93:587–92.
93. Shibayama Y, Hashimoto K, Nakata K. Recovery from hepatic necrosis following acute portal vein embolism with special reference to reconstruction of occluded vessels. *J Pathol*, 1991; 165: 255–261.
94. Shimamura T, Nakajima Y, Une Y, et al. Efficacy and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol: a clinical study. *Surgery*, 1997;121:135–141.
95. Shirabe K, Shimada M, Gion T, et al. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *J Am Coll Surg*, 1999; 188:304–309.
96. Takayasu K, Muramatsu Y, Shima Y, Moriyama N, Yamada T, Makuuchi M. Hepatic lobar atrophy following obstruction of the Ipsilateral portal vein from Hilar Cholangiocarcinoma. *Radiology*, 1986;160:389–393.
97. Togo S, Nagano Y, Masui H, et al. Two-stage hepatectomy for multiple bilobular liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*, 2005;52:913–9.
98. Tsai S, Marques HP, de Jong MC, Mira P, Ribeiro V, Choti MA, Schulick RD, Barroso E, Pawlik TM. Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*, 2010 May;12(4):262–9.
99. Uemura T, Miyazaki M, Hirai R, Matsumoto H, Ota T, Ohashi R, Shimizu N et al. Different expression of positive and negative regulators of hepatocyte growth in growing and shrinking hepatic lobes after portal vein branch ligation in rats. *Int J Mol Med*, 2000;5:173–179.
100. Vauthey J-N, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch Ph, Fenstermacher MJ, Loyer EM, Lerut J, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver transplantation*, 2002;8(3):233–240
101. Vetelainen R, Dinant S, van VA, et al. 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;17:1181–8.
102. Wicherts DA, de Haas RJ, Andreani P, Sotirov D, Salloum C, Castaing D, Adam R, Azoulay D. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 2010;97(2):240–50.
103. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg*, 2008 Dec;248(6):994–1005.
104. Xu Y, Pasche B. TGF-beta signaling alterations and susceptibility to colorectal cancer. *Hum Mol Genet*, 2007;16 Spec no 1:R14–20.
105. Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y. Mechanisms of hepatic regeneration following portal vein embolization and partial hepatectomy: a review. *World J Surg*, 2007;31(2):367–374.
106. Yoon SS, Tanabe KK. Surgical treatment and other regional treatments for colorectal cancer liver metastases. *The Oncologist*, 1999;4:197–208.
107. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey J-N. Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*, 2008;15(10):2765–2772.
108. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 2007;94:274–286.

Стаття надійшла 27.05.2011