

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.36-006.6-033.2-07-08(043.2)

**BURGOCI SERGHEI**

**OPTIMIZAREA DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI  
CANCERULUI HEPATIC PRIMAR ȘI METASTATIC**

Teza de doctor în științe medicale


**321.13 CHIRURGIE**

Conducător științific:  
doctor habilitat în științe medicale,  
profesor universitar



**HOTINEANU Adrian**

Autor:



**BURGOCI Serghei**

**CHIȘINĂU – 2024**

**© Burgoci Serghei, 2024**

## CUPRINS

ADNOTARE .....	5
АННОТАЦИЯ .....	6
ANNOTATION.....	7
LISTA TABELELOR .....	8
LISTA FIGURILOR.....	11
LISTA ABREVIERILOR.....	14
INTRODUCERE .....	15
<b>1. PROBLEMA CANCERULUI HEPATIC PRIMAR ȘI METASTATIC. DIAGNOSTICUL ȘI MODALITĂȚILE DE TRATAMENT CONTEMPORAN. REVIU LITERATURII .....</b>	<b>22</b>
<b>1.1. Generalități.....</b>	<b>22</b>
1.1.1. Factorii de risc.....	23
1.2. Sistemele de stadializare al CHC .....	23
1.3. Progresele recente în managementul multidisciplinar al carcinomul hepatocelul.....	26
1.4. Problemele actuale și criteriile de selecție în TH pentru CHC .....	28
1.5. Tratament chirurgical al metastazelor hepatice a cancerului colorectal.....	31
1.6. Managementul pacienților supuși rezecției hepatice .....	39
1.7. Complicațiile rezecției hepatice .....	44
1.8. Concluzii la capitolul I.....	50
<b>2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI A METODELOR DE CERCETARE .....</b>	<b>51</b>
2.1. Caracteristica generală a loturilor de cercetare și materialului de cercetare .....	51
2.2. Evaluarea markerilor virali ca factor etiologic și de predicție în dezvoltarea CHC.....	53
2.3. Clasificarea și stadializarea pacienților cu cancer hepatic primar .....	54
2.4. Clasificarea și stadializarea pacienților cu MHCCR supuși tratamentului chirurgical.....	55
2.5. Explorarea funcțională a ficatului.....	57
2.6. Evaluarea markerilor tumorali ca indice diagnostic a tumorilor hepatice primare...57	
2.7. Evaluarea morfologică a țesutului tumoral și hepatic ca o metodă de diagnostic și elaborarea planului de tratament .....	61
2.8. Diagnosticul imagistic ca metodă esențială în managementul cancerului hepatic primar și metastatic .....	65
2.9. Proiectare eșantionului, prelucrarea statistică și interpretarea rezultatelor .....	69
2.10. Metodologia cercetării supraviețuirii.....	70
2.11. Concluzii la capitolul 2 .....	71

<b>3. TRATAMENT CHIRURGICAL AL CANCERULUI HEPATIC PRIMAR ȘI METASTATIC .....</b>	<b>72</b>
3.1. Rezecția chirurgicală tumorilor hepatice .....	72
3.2. Tehnica transecției hepatice .....	76
3.3. Rezecția hepatică în Carcinomul hepatocelular .....	82
3.4. Transplant hepatic pentru CHC .....	92
3.5. Tratament chirurgical a metastazelor hepatice a cancerului colorectal .....	94
3.6. Concluzii la capitolul 3 .....	110
<b>4. REZULTATELE OPTIMIZĂRII DIAGNOSTICULUI ȘI A TRATAMENTULUI TUMORILOR HEPATICE PRIMARE ȘI METASTATICE .....</b>	<b>112</b>
4.1. Morbiditatea .....	112
4.1.1. Hemoragia intraoperatorie .....	112
4.1.2. Hemoragie postoperatorie posthepatectomie .....	114
4.1.3. Fistulă biliară .....	115
4.1.4. Insuficiența hepatică posthepatectomie (IHPH) .....	118
4.1.5. Complicații infecțioase postoperatorii .....	121
4.2. Mortalitatea postoperatorie .....	122
4.3. Analiza duratei de supraviețuirii a pacienților .....	124
4.3.1. Supraviețuirea pacienților cu CHC supuși rezecției chirurgicale .....	124
4.3.2. Supraviețuirea pacienților după transplant hepatic .....	129
4.3.3. Supraviețuirea pacienților supuși rezecției hepatice pentru MHCCR .....	130
4.4. Concluzii la capitolul 4 .....	136
<b>CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI .....</b>	<b>139</b>
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE .....</b>	<b>141</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>146</b>
<b>Anexa 1. BCLC .....</b>	<b>158</b>
<b>Anexa 2. Rezecțiile hepatice în ascită. Makuuci .....</b>	<b>160</b>
<b>Anexa 3. Explorarea funcțională a ficatului în loturi .....</b>	<b>161</b>
<b>Anexa 4. Analiza dispersională unifactorială a markerilor tumorali .....</b>	<b>162</b>
<b>Anexa 5. Algoritmul supravegherii persoanelor cu risc sporit de apariție a CHC .....</b>	<b>163</b>
<b>Anexa 6. Algoritmul de evaluarea a pacientului cu CHC .....</b>	<b>164</b>
<b>Anexa 7. Transplant hepatic .....</b>	<b>165</b>
<b>Declarația privind asumarea răspunderii .....</b>	<b>173</b>
<b>CURRICULUM VITAE .....</b>	<b>174</b>



## ADNOTARE

**Burgoci Serghei „Optimizarea diagnosticului și tratamentului cancerului hepatic primar și metastatic”.** Teza de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024, care constă în introducere, patru capitole, sinteza rezultatelor, concluzii, recomandări, bibliografie din 198 titluri, 7 anexe, 145 de pagini conținut de bază, 83 tabele, 104 figure. Rezultatele sunt publicate în 55 lucrări științifice.

**Cuvinte-cheie:** Carcinom hepatocelular, metastaze hepatice ale cancerului colorectal, rezecție hepatică, transplant hepatic, insuficiență hepatică, volumetrie hepatică, tumori inițial nerezecabile și potențial rezecabile.

**Domeniul de studiu:** 321.13 – Chirurgie.

**Scopul lucrării:** Evaluarea pacienților cu cancer hepatic primar și metastatic, pentru sporirea eficacității diagnosticului și al metodelor de tratament, în raport cu stadiul tumorii și starea morfofuncțională a ficatului.

**Obiectivele studiului:** Analiza și aprecierea statistică a metodelor de diagnostic și tratament a pacienților cu cancer hepatic primar și metastatic. Analiza discordanțelor diagnostice și curative la bolnavi cu formațiuni de volum hepatic, pentru a stabili criteriile de operabilitate. Evaluarea tipurilor și metodelor de rezecție chirurgicală. Determinarea fezabilității conversiei tumorilor hepatice potențial rezecabile și inițial nerezecabile în rezecabile. Cercetarea complicațiilor postoperatorii precoce. Analiza supraviețuirii la distanță cu evaluarea factorilor de prognostic.

**Noutatea științifică.** Pentru prima dată în Republica Moldova pe materialul propriu au fost elaborate recomandări privind volumul intervenției chirurgicale și tehnica operatorie la pacienți cu tumori ale ficatului. Determinarea supraviețuirii generale și supraviețuirii fără recidivă în toate grupele de pacienți și pentru toate tipurile de tratament.

**Problema științifică soluționată:** Optimizarea metodelor de diagnostic și tratament al cancerului hepatic primar și metastatic fost aplicată fiecărui pacient aparte în dependență de: etiologia, volumul tumorii, funcția și calitatea ficatului. A fost selectată metoda de elecție pentru fiecare caz în parte în scopul deminuării ratei de complicații și majorarea ratei de supraviețuire.

**Valoarea practică a studiului și importanța teoretică a lucrării.** Aprecierea modalității de evaluare clinico-paraclinică a fiecărui pacient aparte conform formei evolutive a tumorii hepatice. Aplicarea algoritmului de diagnostic și tratament a CHC și MHCCR cu implementarea diferitelor metode de tratament chirurgical.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele științifice și recomandările practice sunt implementate în procesul curativ și didactic al Catedrei de chirurgie nr. 2 USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

## АННОТАЦИЯ

**Бургоч Сергей «Оптимизация диагностики и лечения первичного и метастатического рака печени».** Диссертация доктора медицинских наук, Кишинев, 2024 г., состоящая из введения, четырех глав, синтез результатов, выводов, рекомендаций, список литературы, состоящая из 198 источников, 7 приложений, 145 страниц основного содержания, 83 таблиц, 104 рисунков. Результаты опубликованы в 55 научных статьях.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, метастазы колоректального рака в печень, резекция печени, трансплантация печени, печеночная недостаточность, первично нерезектабельные и потенциально резектабельные опухоли.

**Специальность: 321.13 – Хирургия.**

**Цель работы:** Обследование больных первичным и метастатическим раком печени, для повышения эффективности методов диагностики и лечения, в зависимости от стадии опухоли и морфофункционального состояния печени.

**Задачи исследования:** Анализ и статистическая оценка методов диагностики и лечения больных первичным и метастатическим раком печени. Анализ диагностических и лечебных дискордантностей у больных с объемными образованиями печени для установления критериев операбельности. Оценка видов и методов хирургической резекции. Определение возможности перевода потенциально резектабельных и исходно нерезектабельных опухолей печени в резектабельные. Исследование ранних послеоперационных осложнений. Анализ отдаленной выживаемости с оценкой прогностических факторов.

**Научная новизна.** На собственном материале впервые в Республике Молдова разработаны рекомендации по объему оперативного вмешательства и технике операции у больных с опухолями печени. Определение общей выживаемости и безрецидивной выживаемости во всех группах больных и при всех видах лечения.

**Научная значимость:** Оптимизация методов диагностики и лечения первичного и метастатического рака печени применялась к каждому пациенту в зависимости от: этиологии, объема опухоли, функции и качества печени. Метод выбора подбирался для каждого индивидуального случая с целью снижения частоты осложнений и увеличения выживаемости.

**Практическая ценность исследования.** Оценка клинико-параклинической оценки каждого больного по эволюционной форме опухоли печени. Применение алгоритма диагностики и лечения ГЦР и МПКР с применением различных хирургических методов.

**Внедрение научных результатов:** Научные результаты и практические рекомендации внедрены в лечебно-педагогический процесс кафедры хирургии № 2, ГУМФ «Николае Тестемицану», Республиканская клиническая больница «Тимофей Мошняга».

## ANNOTATION

**Burgoci Serghei “Optimization of diagnosis and treatment of primary and metastatic liver cancer”.** MD thesis, Chisinau, 2024, the work consists of introduction, four chapters, synthesis of results, conclusions, recommendations, bibliography of 198 titles, 145 pages of basic content, 7 anexes, 83 tables, 104 figures. The results are published in 55 scientific papers.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma, liver metastases of colorectal cancer, liver resection, liver transplantation, liver failure, liver volumetry, initially unresectable and potentially resectable tumors.

**Field of study: 321.13 – Surgery.**

**The purpose of the study:** Evaluation of patients with primary and metastatic liver cancer, to increase the effectiveness of diagnosis and treatment methods, in relation to the stage of the tumor and the morphofunctional state of the liver.

**Objectives of the paper:** Analysis and statistical assessment of diagnostic and treatment methods for patients with primary and metastatic liver cancer. Analysis of diagnostic and curative discordances in patients with hepatic volume formations, to establish operability criteria. Evaluation of types and methods of surgical resection. Determining the feasibility of converting potentially resectable and initially unresectable liver tumors to resectable. Research on early postoperative complications. Analysis of long-term survival with evaluation of prognostic factors.

**Novelty and scientific originality.** For the first time in the Republic of Moldova, recommendations on the volume of surgical intervention and the operative technique in patients with liver tumors were developed on the basis of the own material. Determination of overall survival and relapse-free survival in all patient groups and for all types of treatment.

**Scientific significance:** Optimizing methods of diagnosis and treatment of primary and metastatic liver cancer was applied to each individual patient depending on: etiology, tumor volume, liver function and quality. The method of choice was selected for each individual case in order to decrease the complication rate and increase the survival rate.

**The practical value of the study and the theoretical importance of the paper.** Appreciation of the way of clinical-paraclinical evaluation of each individual patient according to the evolutionary form of the liver tumor. Application of the diagnosis and treatment algorithm of CHC and MHCCR with the implementation of different surgical treatment methods.

**Implementation of scientific results:** Scientific results and practical recommendations are implemented in the curative and didactic process of the Department of Surgery no. 2 USMF “Nicolae Testemițanu”, IMSP Republican Clinical Hospital “Timofei Moșneaga”.

## LISTA TABELELOR

<b>Tabelul 1.1.</b> Incidența CHC în RM.....	22
<b>Tabelul 1.2.</b> Child-Turcotte –Pugh clasificarea cirozei hepatice.....	24
<b>Tabelul 1.3.</b> Scorul MELD. Probabilitatea mortalității în următoarele 3 luni.....	24
<b>Tabelul 1.4.</b> Teste funcționale hepatice.....	41
<b>Tabelul 1.5.</b> Comparatie între sistema modificată de ISGLS și clasificarea Clavien – Dindo.....	44
<b>Tabelul 1.6.</b> Caracteristicile clinice ale pacienților diagnosticați cu diferite grade de HPH.....	45
<b>Tabelul 1.7.</b> Teste de prevenire a fistulei biliare. Avantajele și dezavantajele.....	46
<b>Tabelul 1.8.</b> Gradul și managementul corespunzător a FB (ISGLS).....	47
<b>Tabelul 1.9.</b> Severitatea IHPR conform ISGLS.....	48
<b>Tabelul 1.10.</b> Managementul IHPR conform ISGLS.....	50
<b>Tabelul 2.1.</b> Mediile comparative a vârstei în loturi de cercetare (ani).....	53
<b>Tabelul 2.2.</b> Mediile comparative a duratei diagnosticului pozitiv în loturi de cercetare (luni).....	53
<b>Tabelul 2.3.</b> Marcherii virali la pacienți cu CHC incluși în studiu.....	54
<b>Tabelul 2.4.</b> Tipul operațiilor efectuate pentru MHCCR.....	56
<b>Tabelul 2.5.</b> Repartizarea pacienților conform ECMTG.....	56
<b>Tabelul 2.6.</b> Sensibilitatea și specificitatea AFP la pacienți cercetați cu CHC.....	58
<b>Tabelul 2.7.</b> Mediile comparative a AFP în loturi de cercetare (U/ml).....	58
<b>Tabelul 2.8.</b> Sensibilitatea și specificitatea CEA la pacienți cercetați cu MHCCR.....	59
<b>Tabelul 2.9.</b> Mediile comparative a CEA în loturi de cercetare (ng/ml).....	60
<b>Tabelul 2.10.</b> Nivelul CEA în dependență de numărul metastazelor.....	61
<b>Tabelul 2.11.</b> Tipurile de biopsii efectuate în grupuri de cercetare.....	63
<b>Tabelul 2.12.</b> Complicațiile biopsiei hepatice.....	64
<b>Tabelul 2.13.</b> Sensibilitatea diagnostică a CT/RMN la pacienți cu CHC.....	66
<b>Tabelul 2.14.</b> Sensibilitatea diagnostică a CT/RMN la pacienți cu MHCCR.....	67
<b>Tabelul 3.1.</b> Tipul rezecțiilor hepatice în ambele loturi.....	72
<b>Tabelul 3.2.</b> Repartajarea rezecțiilor anatomice și non anatomice în studiu.....	75
<b>Tabelul 3.3.</b> Morbiditatea pacienților cu rezecții anatomice vs non anatomice.....	76
<b>Tabelul 3.4.</b> Transecția hepatică prin metoda Crush-clamp.....	77
<b>Tabelul 3.5.</b> Morbiditatea la pacienți cu transecție hepatică prin metoda Crush-clamp.....	77
<b>Tabelul 3.6.</b> Rezultatele la pacienți cu transecție hepatică prin metoda Crush-clamp.....	78
<b>Tabelul 3.7.</b> Transecția hepatică cu aparatul Harmonic Scalpel™.....	78
<b>Tabelul 3.8.</b> Rezultatele chirurgicale la pacienți cu transecție hepatică cu Harmonic Scalpel.....	78

<b>Tabelul 3.9.</b> Morbiditatea la pacienți cu transecție hepatică cu Harmonic Scalpel.....	79
<b>Tabelul 3.10.</b> Transecția hepatică cu dispozitivul Ligasure.....	79
<b>Tabelul 3.11.</b> Morbiditatea p/o la pacienți cu transecție hepatică cu dispozitivul Ligasure.....	80
<b>Tabelul 3.12.</b> Rezultatele la pacienți cu transecție hepatică cu dispozitivul Ligasure.....	80
<b>Tabelul 3.13.</b> Transecția hepatică cu dispozitivul CUSA® .....	81
<b>Tabelul 3.14.</b> Morbiditatea p/o la pacienți cu transecție hepatică cu dispozitivul CUSA.....	81
<b>Tabelul 3.15.</b> Rezultatele la pacienți cu transecție hepatică cu dispozitivul CUSA® .....	82
<b>Tabelul 3.16.</b> Comparația metodelor de transecție hepatică între grupe.....	82
<b>Tabelul 3.17.</b> Repartizarea pacienților conform clasificării BCLC.....	83
<b>Tabelul 3.18.</b> Contraindicații absolute și relative pentru rezecții hepatice majore în ciroză.....	84
<b>Tabelul 3.19.</b> Volumetria.....	86
<b>Tabelul 3.20.</b> Indicațiile pentru LVP și rata hipertrofiei.....	86
<b>Tabelul 3.21.</b> Tipul rezecțiilor hepatice la pacienți cirofici.....	89
<b>Tabelul 3.22.</b> Rezultatele periooperative la pacienți cu CHC grefat pe ciroză.....	89
<b>Tabelul 3.23.</b> Tipul rezecțiilor hepatice la pacienți non-cirofici.....	91
<b>Tabelul 3.24.</b> Rezultatele periooperative la pacienți cu CHC grefat pe ficat non-cirotic.....	91
<b>Tabelul 3.25.</b> Stadiul Child-Pugh la pacienți transplantați.....	92
<b>Tabelul 3.26.</b> Rezultatele periooperative la pacienți cu CHC supuși Trnsplantului hepatic.....	93
<b>Tabelul 3.27.</b> Rata metastazelor sincrone și metacrone.....	94
<b>Tabelul 3.28.</b> Medie de comparație a apariției MHCCR metacrone (luni).....	94
<b>Tabelul 3.29.</b> Durata diagnosticului pozitiv a MHCCR metacrone.....	95
<b>Tabelul 3.30.</b> Localizarea nodulelor metastatici.....	95
<b>Tabelul 3.31.</b> Tipul operațiilor la pacienți cu metastaze metacrone.....	97
<b>Tabelul 3.32.</b> Rezultatele periooperative la pacienți cu MHCCR metacrone.....	97
<b>Tabelul 3.33.</b> Tipul operațiilor la pacienți cu metastaze sincrone.....	99
<b>Tabelul 3.34.</b> Rezultatele periooperative la pacienți cu MHCCR sincrone.....	99
<b>Tabelul 3.35.</b> Tratamentul pacienților cu abordare „Liver first approach”.....	101
<b>Tabelul 3.36.</b> Numărul de MHCCR potențial rezecabile.....	104
<b>Tabelul 3.37.</b> Volumetria la pacienți cu MHCCR inițial nerezecabile.....	105
<b>Tabelul 3.38.</b> Rezultatele periooperative la pacienți supuși „Two-stage hepatectomy” .....	106
<b>Tabelul 4.1.</b> Rata complicațiilor postoperatorii la pacienți cu hemoragie i/o masivă.....	112
<b>Tabelul 4.2.</b> Hemoragiile postoperatorii și complicațiile asociate.....	114
<b>Tabelul 4.3.</b> Fistula biliară la pacienți cu rezecții anatomice vs non anatomice.....	115
<b>Tabelul 4.4.</b> Apariția FB și complicațiilor asociate în diferite grupe de transecție hepatică.....	116

<b>Tabelul 4.5.</b> Managementul fistulei biliare.....	117
<b>Tabelul 4.6.</b> Fistula biliară și complicațiile asociate în loturi.....	117
<b>Tabelul 4.7.</b> IHPH la pacienți din studiu.....	119
<b>Tabelul 4.8.</b> IHPH la pacienți cu CHC și MHCCR.....	119
<b>Tabelul 4.9.</b> Valorile medii a indicilor funcției hepatice în perioada postoperatorie.....	119
<b>Tabelul 4.10.</b> Mediile cu comparații între pacienți cu IHPH și total pacienți.....	120
<b>Tabelul 4.11.</b> Factori asociați cu apariția IHPH la pacienți din studiu.....	120
<b>Tabelul 4.12.</b> Factori asociați infecției postoperatorie.....	122
<b>Tabelul 4.13.</b> Cauzele nemijlocite a mortalității postoperatorie.....	123
<b>Tabelul 4.14.</b> Mortalitatea postoperatorie în loturi.....	123
<b>Tabelul 4.15.</b> Mortalitatea asociată cu volumul intervenției chirurgicale.....	123
<b>Tabelul 4.16.</b> Complicațiile intra- și postoperatorii la pacienți decedați.....	123
<b>Tabelul 4.17.</b> Supraviețuirea generală la 1, 3, 5 ani la pacienți cu CHC după rezecție hepatică...	126
<b>Tabelul 4.18.</b> Supraviețuirea generală la 1, 3, 5 ani la pacienți cu CHC conform rezecției.....	128
<b>Tabelul 4.19.</b> Analiza supraviețuirii generale la 1, 3, 5 ani la pacienți cu MHCCR.....	132
<b>Tabelul 4.20.</b> SFR/SG la 1, 3, 5 ani la pacienți cu Rezecții R1.....	136
<b>Tabelul 4.21.</b> Rezecțiile R1 „prin necesitate” la pacienți cu MHCCR.....	136

## LISTA FIGURILOR

<b>Figura 1.1.</b> BCLC strategia de tratament în SFI și SI al CHC.....	26
<b>Figura 1.2.</b> SFR a pacienților transplantați pentru CHC conform criteriilor stabilite preoperator..	29
<b>Figura 1.3.</b> SFR a pacienților transplantați pentru CHC conform criteriilor morfologice.....	29
<b>Figura 1.4.</b> Stadializarea și strategiile de tratament a pacienților cu MHCCR.....	32
<b>Figura 1.5.</b> Riscurile și beneficiile a rezecției simultane.....	35
<b>Figura 1.6.</b> Hepatectomie reglată dreapta după PVL.....	37
<b>Figura 1.7.</b> Mts SIV-V-VI-VII-VIII.....	37
<b>Figura 1.8.</b> „Two-stage hepatectomy” .....	37
<b>Figura 1.9.</b> USIO. Planul de rezecție (indicat cu săgeată) în dependență de invazie vasculară.....	38
<b>Figura 1.10.</b> Limita rezecției hepatice de siguranță.....	40
<b>Figura 1.11.</b> Volumetria Hepatică. CHC a S IV-V-VIII.....	40
<b>Figura 1.12.</b> LiMAX.....	42
<b>Figura 1.13.</b> Biliom după rezecție hepatică CT-A, ERCP-B, RMN-C.....	46
<b>Figura 2.1.</b> Design-ul cercetării.....	52
<b>Figura 2.2.</b> Structura loturilor de cercetare în funcție de sex (%).....	52
<b>Figura 2.3.</b> Repartizarea pacienților cercetați conform clasificării BCLC (%).....	54
<b>Figura 2.4.</b> Structura MCCR în loturi.....	55
<b>Figura 2.5.</b> Ponderea pacienților conform ECMTG în loturi.....	57
<b>Figura 2.6.</b> Nivelul AFP la pacienți rezecați în loturi.....	59
<b>Figura 2.7.</b> Mediana AFP (Boxplot).....	59
<b>Figura 2.8.</b> Mediana nivelului CEA la pacienți cu MHCCR.....	60
<b>Figura 2.9.</b> Nivelul CEA în loturi de cercetare.....	60
<b>Figura 2.10.</b> Indicațiile pentru biopsie în CHC.....	62
<b>Figura 2.11.</b> Ficat normal.....	62
<b>Figura 2.12.</b> Steatoză.....	62
<b>Figura 2.13.</b> Ciroză hepatică.....	62
<b>Figura 2.14.</b> CHC, forma fibrolamelară.....	62
<b>Figura 2.15.</b> Mts hepatice a cancerului colorectal.....	62
<b>Figura 2.16.</b> Biopsie hepatică transcutană ghidată sonografic.....	63
<b>Figura 2.17.</b> RMN a ficatului.....	65
<b>Figura 2.18.</b> RMN cu contrast. Faza arterială.....	65
<b>Figura 2.19.</b> RMN cu contrast. Faza venoasă.....	65
<b>Figura 2.20.</b> CT cu contrast. Faza arterială.....	65

<b>Figura 2.21.</b> CT cu contrast. Faza venoasă.....	65
<b>Figura 2.22.</b> CT cu contrast. Faza arterială. MHCCR.....	67
<b>Figura 2.23.</b> CT cu contrast. Faza venoasă. MHCCR.....	67
<b>Figura 2.24.</b> CT cu contrast. Regim angiografic. MHCCR.....	67
<b>Figura 2.25.</b> CT Volumetrie. CHC multinodular S II-II-IV.....	68
<b>Figura 2.26.</b> CT Volumetrie. CHC difuz. S IV-V-VI-VII-VIII.....	68
<b>Figura 2.27.</b> Mts masiv în lobul drept hepatic.....	68
<b>Figura 2.28.</b> Protocolul de volumetrie hepatică.....	68
<b>Figura 3.1.</b> Hepatectomie reglată dreapta.....	73
<b>Figura 3.2.</b> Hepatectomie reglată stânga.....	74
<b>Figura 3.3.</b> Secționectomie posterioară dreaptă.....	74
<b>Figura 3.4.</b> Metastazectomie S V, VI, VII, VIII.....	75
<b>Figura 3.5.</b> Rezecție atipică de ficat SIV.....	75
<b>Figura 3.6.</b> Crush-clamp technique.....	77
<b>Figura 3.7.</b> Harmonic Scalpel™.....	78
<b>Figura 3.8.</b> Rezecția hepatică cu dispozitivul LigaSure.....	79
<b>Figura 3.9.</b> Transecția hepatică cu dispozitivul CUSA.....	81
<b>Figura 3.10.</b> Transecția hepatică cu dispozitivul CUSA și clemarea vaselor.....	81
<b>Figura 3.11.</b> Evaluarea ficatului preoperator.....	84
<b>Figura 3.12.</b> CHC grefat pe ciroză.....	86
<b>Figura 3.13.</b> Ligaturarea ramului portal drept.....	86
<b>Figura 3.14.</b> Peste 6 săptămâni după PVL.....	86
<b>Figura 3.15.</b> Hipertrofia lobului stâng hepatic.....	87
<b>Figura 3.16., Figura 3.17.</b> Transecția hepatică.....	87
<b>Figura 3.18.</b> Tranșa de rezecție.....	87
<b>Figura 3.19.</b> Aspect final.....	87
<b>Figura 3.20.</b> CT în regim angiografie: CHC S IV-VIII cu multiple Mts în lobul drept.....	88
<b>Figura 3.21.</b> Prima etapă ALPPS.....	88
<b>Figura 3.22.</b> Comparația imaginilor CT până la prima etapă și la a 10 zi p/o.....	88
<b>Figura 3.23.</b> A doua etapă ALPPS.....	89
<b>Figura 3.25.</b> Tipul de rezecție în grupurile CHC grefat pe ficat cirotic și non-cirotic.....	91
<b>Figura 3.26.</b> Volumetria hepatică. MHCCR lob drept.....	96
<b>Figura 3.27.</b> MHCCR sincrone. Rezecție simultană colon și ficat.....	100
<b>Figura 3.28.</b> Rezecție multiviscerală (colon, stomac, pancreas, splină, rinichiul stâng).....	103
<b>Figura 3.29.</b> Tomografie computerizată abdomen cu contrast: Tumoră masivă colonică.....	103



<b>Figura 3.30.</b> Embolizarea ramului portal drept.....	105
<b>Figura 3.31.</b> 6 săpt. după PVE. Hipertrofia lobului stâng și atrofia lobului drept.....	105
<b>Figura 3.32.</b> Hepatectomie reglată dreapta (II etapă).....	107
<b>Figura 3.33.</b> 1 lună p/o. Hipertrofia lobului stâng, fără semne de recidivă.....	107
<b>Figura 3.34.</b> Mutiple Mts bilobare.....	107
<b>Figura 3.35.</b> Metastazectomie SII, SIII.....	107
<b>Figura 3.36.</b> Prima etapă ALPPS (transecția hepatică) .....	108
<b>Figura 3.37.</b> A doua etapă ALPPS (înlăturarea porțiunii hepatice afectate).....	108
<b>Figura 3.38.</b> CT preoperator. Tumoră S VI-VII-VIII-IV.....	108
<b>Figura 3.39.</b> La a 9 zi p/o. Hipertrofie marcată a lobului stâng a ficatului.....	109
<b>Figura 3.40.</b> Tumoare hepatică cu invazie în VCI.....	110
<b>Figura 3.41.</b> Segment retrohepatic a VCI rezecat.....	110
<b>Figura 3.42.</b> Interpoziția cu greafă vasculară GoreTex.....	110
<b>Figura 4.1.</b> USG. Biliom.....	116
<b>Figura 4.2.</b> RMN. Biliom.....	116
<b>Figura 4.3.</b> CT. Biliom.....	116
<b>Figura 4.4.</b> CT. Biliom drenat transcutan.....	116
<b>Figura 4.5.</b> CPGRE. Fistulă biliară.....	116
<b>Figura 4.6.</b> Fistulă biliară. Peritonită.....	116
<b>Figura 4.7.</b> CPGRE. Se determină defect la nivelul ductului hepatic drept.....	118
<b>Figura 4.8.</b> Supraviețuirea fără recidivă la pacienți cu CHC supuși rezecției în ambele loturi.....	124
<b>Figura 4.9.</b> SFR estimată la pacienți cu CHC supuși rezecției chirurgicale.....	125
<b>Figura 4.10.</b> Valorile medii supraviețuirii generale la pacienți cu CHC supuși rezecției.....	125
<b>Figura 4.11.</b> SG estimată la pacienți cu CHC supuși rezecției chirurgicale.....	126
<b>Figura 4.12.</b> SFR la pacienți cu CHC grefați pe ficat non-cirotic. NA – rezecție.....	127
<b>Figura 4.13.</b> SFR la pacienți cu CHC grefați pe ciroză. AN – rezecție.....	127
<b>Figura 4.14.</b> Supraviețuirea estimată pacienților cu CHC conform rezecției R0.....	128
<b>Figura 4.15.</b> SFR pacienților cu CHC și HTP.....	129
<b>Figura 4.16.</b> SFR și SG pacienților cu CHC supuși THDV și donator în moarte cerebrală.....	130
<b>Figura 4.17.</b> SG și SFR la pacienți cu MHCCR supuși rezecției chirurgicale.....	132
<b>Figura 4.18.</b> SG și SFR în fiecare lot la pacienți cu MHCCR supuși rezecției chirurgicale.....	133
<b>Figura 4.19.</b> SG și SFR după rezecție MHCCR sincrone și metacrone în lotul de control.....	134
<b>Figura 4.20.</b> SG și SFR după rezecție MHCCR metacrone și sincrone în lotul de cercetare.....	134
<b>Figura 4.21.</b> SG și SFR la pacienți cu MHCCR supuși rezecției chirurgicale R0 și R1.....	135

## LISTA ABREVIERILOR

<b>AFP</b> – Alfafetoproteina	<b>HPH</b> – Hemoragie posthepatectomie
<b>AJCC</b> – American Joint Committee on Cancer	<b>HTP</b> – Hipertensiune portală
<b>AASL</b> – American Association for the Study of Liver Disease	<b>ICG</b> – Indocyanine green
<b>AGEA</b> – American Gastroenterology Association	<b>HBV</b> – Hepatita B Virus
<b>AH</b> – Artera Hepatică	<b>HCV</b> – Hepatita C Virus
<b>AHBPA</b> – Americas Hepato-Pancreato-Biliary Association	<b>IHPH</b> – Insuficiență Hepatică Post-Hepatectomie
<b>ALPPS</b> – Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy	<b>ISGLS</b> – International Study Group of Liver Surgery
<b>BCLC</b> – Barcelona Clinic Liver Cancer	<b>KRAS</b> – Kirsten rat sarcoma virus oncogen
<b>CCR</b> – Cancer colorectal	<b>MELD</b> – <i>Model For End-Stage Liver Disease</i>
<b>CEA</b> – Antigenul carcinoembrionar	<b>MHCCR</b> – Metastaze Hepatice ale Cancerului Colorectal
<b>CEUS</b> – Contrast-enhanced ultrasound	<b>Mts</b> – Metastaze
<b>CHC</b> – Carcinom Hepatocelular	<b>PVE</b> – Portal Vein Embolization
<b>CPGRE</b> – Colangiopancreatografie retrogradă endoscopică	<b>PVL</b> – Portal vein ligation
<b>CT</b> – Computer Tomografie	<b>PS</b> – Performance Status
<b>CTP</b> – Child-Turcotte-Pugh score	<b>PSTER</b> – Papilo-Sfinterotomie Endoscopică Retrogradă
<b>CH</b> – Ciroză Hepatică	<b>RMN</b> – Rezonanță Magnetică Nucleară
<b>CLIP</b> – Cancer of the Liver Italian Program	<b>RFA</b> – Radiofrequency ablation
<b>CUSA</b> – Cavitron Ultrasound Surgical Aspirator	<b>RH</b> – Rezeecția hepatică
<b>ECOG</b> – Eastern Cooperative Oncology Group	<b>SFI</b> – Stadiul Foarte Incipient
<b>ECMTG</b> – European Colorectal Metastases Treatment Group	<b>SI</b> – Stadiul Incipient
<b>EASL</b> – European Association for the Study of Liver	<b>SG</b> – Supraviețuire Generală
<b>EORTC</b> – European Organization for the Research and Treatment of Cancer	<b>SFR</b> – Supraviețuire Fără Recidivă
<b>ESVM</b> – Eroarea Standard Valorii Medie	<b>SHNA</b> – <i>Steatohepatita nonalcoolica</i>
<b>FA</b> – Fosfataza alcalină	<b>TACE</b> – <i>Transarterial chemoembolization</i>
<b>FB</b> – Fistulă biliară	<b>THDMC</b> – Transplant Hepatic de la donator în moarte cerebrală
<b>FDG PET</b> – <i>Fluorodeoxyglucose</i> Positron Emission Tomography	<b>THDV</b> – Transplant hepatic de la donator viu
<b>FOLFOX</b> – Folinic acid, fluorouracil and oxaliplatin.	<b>TH</b> – Transplant hepatic
<b>FOLFIRI</b> – Folinic acid, fluorouracil and irinotecan	<b>UICC</b> – International Union for Cancer Control
	<b>USIO</b> – Ultrasonografia intraoperatorie
	<b>VP</b> – Vena porta
	<b>VFR</b> – Volumul Ficatului Restant
	<b>VTF</b> – Volumul Total al Ficatului
	<b>VC</b> – Vena Cava
	<b>VH</b> – Vena hepatică

## INTRODUCERE

### **Actualitatea și importanța problemei.**

Afecțiunile tumorale a ficatului reprezintă o parte importantă patologiei chirurgicale contemporane. În structura morbidității cancerul hepatic formează 7-8 cazuri la 100.000, iar mortalitatea – 9 la 100.000 și preponderent este prezentată de Carcinomul hepatocelular, care contribuie 90% în structura cancerului hepatic primar, în 70% – 90% de cazuri este asociat de ciroza hepatică și alte boli cronice a ficatului [1]. În Republica Moldova cancerul hepatic primar în 2012 s-a înregistrat în 448 de cazuri, fiind pe locul 6 (4,5% din toate tipurile de cancer) [2]. Incidența cancerului hepatic la bărbați este 17,7 (ocupând locul de frunte în Europa) și 7,8 la femei. Tot odată se remarcă o rată catastrofală a mortalității de cancer hepatic la noi în țară, fiind 20,0 la bărbați și 8,6 la femei, datele acestea ne pun pe locul întâi de mortalitate de cancer hepatic în lume [3]. În același timp, boala metastatică a ficatului este prezenta la 50% din pacienți ce suporta cancer a tractului digestiv (ca număr absolut metastazele cele mai frecvente apar în ordine descrescând de la: cancerul pulmonar, colonic, pancreatic, sânului, gastric) [4]. Metastazele hepatice a cancerului colorectal este prezent la 20-70% de pacienți. La 50% din acești bolnavi, anume metastaze hepatice sunt cauza de deces. Tratatamentul activ, inclusiv și chirurgical a metastazelor hepatice, mărește considerabil supraviețuirea și calitatea vieții acestor bolnavi [5, 6].

Manierele moderne de explorare pre- și intraoperatorii, diagnosticul imagistic, endoscopic și chirurgical sofisticat, în ansamblu permit de a rezolva cele mai dificile situații clinice, fapt ce va determina o continuă scădere a ratei morbidității și mortalității postoperatorii [6].

Tehnicile de investigații implementate permit stabilirea diagnosticului cu posibilitatea pregătirii preoperatorii, calculând oportunitatea de a efectua rezecții hepatice majore, evaluarea preoperatorie a pacienților candidați pentru rezecție hepatică, implică efectuarea preoperator a volumetriei hepatice pentru aprecierea masei parenchimului rezidual posthepatectomie, precum și efectuarea unor teste ale funcționalității hepatice [7].

Evaluarea preoperatorie, care include volumetria ficatului și funcția ficatului rezidual este o condiție obligatorie înainte de rezecții hepatice (în deosebi rezecții majore). Volumul critic de ficat rezidual este în mare parte legat de prezența bolii hepatice pre-existente și funcția hepatică. La pacienții cu ficat prejudiciat (ciroză, coleastă, steatoza, chimioterapie adjuvantă), evaluarea preoperatorie a riscului de insuficiență hepatică postrezețională ar trebui să includă în viitor volumetria exactă și evaluarea funcției hepatice, inclusiv diferite teste dinamice [7].

Utilizarea pe scară largă a rezecțiilor hepatice crește riscul de insuficiență hepatică post-hepatectomie (IHPR), care este asociată cu o frecvență ridicată a complicațiilor postoperatorii, mortalității și creșterea duratei de spitalizare [6].

Luând în considerare mortalitatea înaltă la pacienții cu cancer hepatic primar și metastatic, cercetarea în cauză prezintă experiența proprie în studiul prospectiv controlat la care a fost argumentate managementul diagnostic și curativ al cancerului hepatic primar și metastatic, criteriile de operabilitate și volumul intervenției bazate pe statusul morfofuncțional a țesutului hepatic rezidual.

### **Scopul lucrării.**

Evaluarea pacienților cu cancer hepatic primar și metastatic, pentru sporirea eficacității diagnosticului și al metodelor de tratament, în raport cu stadiul tumorii și starea morfofuncțională a ficatului.

### **Obiectivele studiului:**

1. Analiza statistică a metodelor de diagnostic și tratament a pacienților cu cancer hepatic primar și metastatic incluși în studiu. Aprecierea discordanțelor diagnostice și curative în loturi de cercetare, la bolnavii cu formațiuni de volum hepatice, pentru a stabili criteriile de operabilitate și volumul intervenției în conformitate cu starea morfofuncțională a țesutului hepatic rezidual.
2. Evaluarea tipurilor și metodelor de rezecție chirurgicală în funcția morbidității, mortalității și supraviețuirii postoperatorie.
3. Determinarea fezabilității conversiei tumorilor hepatice primare și metastatice potențial rezecabile și inițial nerezecabile în rezecabile utilizând diferite metode și modalități chirurgicale.
4. Cercetarea caracterului și frecvenței complicațiilor postoperatorii precoce și tardive la pacienți cu tumori hepatice primare dezvoltate pe fon de un ficat normal, ficat cirotic și la pacienți cu tumori metastatice a ficatului.
5. Analiza supraviețuirii la distanță la acești bolnavi cu evaluarea factorilor de prognostic.

### **Metodologia cercetării științifice.**

Pentru cercetare am folosit un număr mare de posibilități științifice. Analiza și sinteza au fost utilizate ca metodele general-logistice, pentru analiza revistei literaturii de specialitate au fost folosite deducția și inducția, la fel ca și formularea concluziilor. Experimentul (rezecția chirurgicală, transplant hepatic), examenul clinic al pacienților, documentat prin analiza fișelor de observație) și comparația între loturi, au stat la baza acestui studiului clinic. Metoda de calculare și de numărare a fost utilizat în studiul statistic. Modelarea cu scala Kaplan-Meier a fost aplicată pentru evaluarea supraviețuirii generale și supraviețuirii fără recidivare în ambele loturi de cercetare pe general și după diferite metode de tratament. Metoda axiomatică a fost aplicată în acceptarea modelului de evaluare clinică și paraclinică diferitor metode de soluționare a cancerului hepatic primar și metastatic. Evoluția abordării clinice al tumorilor maligne hepatice au fost

analizate în aspect istoric. Formalizarea la fel ca și generalizarea datelor au survenit ca baza studiului comparativ: gruparea pacienților conform patologiei, metodelor de diagnostic și metodelor de tratament.

Din metodele științifice particulare, care aparțin medicinei și altor științe medico-biologice, a fost utilizat un studiu de cohortă de pronostic (retrospectiv, prospectiv), cu aprecierea stării pacienților preoperator, postoperator, la distanță și metodele de analiză statistică, inclusiv metoda t-Student, SPSS, metoda ANOVA, ANOVA-Kendall, metoda Kolmogorov-Smirnov, corelația Simplă (metoda Spearman) și analiza multifactorială. Metodele speciale, folosite în studiu au inclus 2 tipuri de intervenții chirurgicale (transplantul hepatic, rezecția chirurgicală), metodele diagnosticului instrumental (CT abdominal cu contrast, CT abdominal în regim angiografie și volumetrie, RMN abdomenului cu contrast, USG). Studiul clinic efectuat reprezintă studiul retrospectiv și prospectiv cu evaluarea eficacității clinice.

#### **Noutatea științifică.**

1. În urma studiului efectuat am analizat evoluția clinico-paraclinică a fiecărui pacient cu determinarea localizării, dimensiunii cancerului hepatic. Ca rezultat, s-a realizat o stadializare sofisticată a evoluției CHC și MHCCR. Au fost argumentate metodele preferate de tratament pentru fiecare stadiu.
2. Din toate cele analizate am stabilit un algoritm optim de diagnostic direct și cel diferențiat pentru orice formațiune de volum hepatic cu scop de perfectarea tratamentului corect, tot odată de a minimaliza cheltuielile suportate.
3. Pentru prima dată în Republica Moldova pe materialul propriu au fost elaborate recomandări privind alegerea tratamentului chirurgical, volumul intervenției chirurgicale și tehnica operatorie la pacienți cu tumori ale ficatului, reieșind din starea morfofuncțională și prin urmare a riscului dezvoltării insuficienței hepatice posthepatectomie.
4. Pe baza la o analiză comparativă a investigațiilor clinice și paraclinice a ficatului afectat, am apreciat grupele de risc de dezvoltare a insuficienței hepatice p/o, care trebuie să fie luată în considerare la alegerea metodei tratamentului chirurgical.
5. Am analizat rezultatele precoce și la distanță consecutiv ale tratamentului chirurgical efectuat în caz de tumori hepatice primare și metastatice, cu determinarea supraviețuirii generale și supraviețuirii fără recidivă în toate grupele de pacienți și pentru toate tipurile de tratament.

#### **Problema științifică soluționată în teză.**

Optimizarea metodelor de diagnostic și tratament al cancerului hepatic primar și metastatic fost aplicat fiecărui pacient aparte cu tumori hepatice în dependență de mai mulți factori ca:

etiologia, volumul tumorii, funcția și calitatea ficatului rezidual. A fost selectată metoda de elecție pentru fiecare caz în parte în scopul diminuării ratei de complicații postoperatorii și majorarea ratei de supraviețuire.

#### **Valoarea practică a studiului și importanța teoretică a lucrării.**

1. Studiul efectuat a permis aprecierea grupelor de pacienți cu tumori hepatice primare și metastatice în conformitate cu elaborările efectuate pe parcursul studiului.
2. A fost determinată etiopatogenia cât și tabloul clinic la acești pacienți, cu determinarea factorilor de risc și screeningului preoperator. Aprecierea modalității de evaluare clinico-paraclinică a fiecărui pacient aparte conform formei evolutive a tumorii hepatice, luând în considerare starea morfo-funcțională a ficatului.
3. Rezultatele cercetărilor a permis aplicarea algoritmului de diagnostic și tratament a CHC și MHCCR cu implementarea diferitelor metode de tratament chirurgical ce duce la ameliorarea sau însănătoșirea, reabilitarea sociofamiliară acestor pacienți. Am demonstrat contribuția individuală a diverselor metode de diagnostic al cancerului hepatic primar și metastatic în elaborarea tacticii ulterioare de tratament. Analiza reușitei rezecției chirurgicale și transplantului hepatic în aspect prospectiv, fiind evaluate 3 variabile: perioada postoperatorie, supraviețuirea generală și supraviețuirea fără recidivare.
4. Rezultatele teoretice (indicații speciale pentru tratament chirurgical, tratament endoradiologic, chimioterapie) și practice (diferite particularități de tehnică chirurgicală) ale lucrării au fost implementate în procesul didactic și curativ la catedra de chirurgie nr. 2 IP USMF „N. Testemițanu” și clinica de chirurgie hepatobiliopancreatică al IMSP SCR.

#### **Aprobarea rezultatelor.**

Avizul favorabil al comitetului de etică a cercetării nr. 50 din 21.05.2013.

Cercetările științifice, efectuate în cadrul tezei de doctorat, au fost prezentate la următoarele foruri științifice naționale și internaționale: Conferințele Anuale ale Colaboratorilor și Studenților IP USMF „Nicolae Testemițanu” (2012), al XII-lea și al XIII-lea Congresul al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova cu participare internațională (2015, 2019), Lectura de iarnă a chirurgilor din Republica Moldova (2012-2016); Congresul național de gastroenterologie din Republica Moldova (2013-2016); Congresul mondial al asociației chirurgilor, gastroenterologilor și Oncologilor (IASGO) (2013); Congresul Național de chirurgie România (2014, 2016, 2018); Simpoziul al Chirurgilor în domeniul chirurgie hepatobiliopancreatice București, România (2015-2016); al II și III Forum Romtransplant, București (2014, 2016), al 11-lea Congres Internațional E-AHBPA, Manchester, UK (2015); al XXIII-lea Congres al Asociației Chirurgilor Hepatobiliopancreatici din CSI, Minsk, Belarusia (2016), International

Hepato-Pancreato Biliary Surgery, Geneva, Elveția 2017, Congres Internațional ILTS, Ankara, Turcia, Asociația Română de Chirurgie Hepato-Bilio-Pancreatică și Transplant Hepatic, Iași, România 2019, International Society of Liver Surgeon, Istanbul, Turcia 2019.

Lucrarea a fost aprobată la ședința catedrei chirurgie 2 IP USMF „Nicolae Testemițanu” din 30.06.2023, la Ședința seminarului de profil „Chirurgie” al Ministerului Sănătății Republicii Moldova din 05.09.2023. Rezultatele cercetărilor științifice care stau la baza tezei au publicate în 17 articole recenziate.

### **Rezultatele studiului, prezentate spre susținere**

Manierele moderne de explorare pre- și intraoperatorii, diagnosticul imagistic, endoscopic și chirurgical sofisticat ne-a permis de a rezolva cele mai dificile situații clinice, fapt ce a determinat o continuă scădere a ratei morbidității și mortalității postoperatorii.

Tehnicile de investigații au permis stabilirea diagnosticului cu posibilitatea pregătirii preoperatorii, calculând oportunitatea de a efectua rezecții hepatice majore, evaluarea preoperatorie a pacienților candidați pentru rezecție hepatică implică efectuarea pre-operatorie a volumetriei hepatice pentru aprecierea masei parenchimului rezidual posthepatectomie, precum și efectuarea unor teste ale funcționalității hepatice. Biopsia preoperatorie apreciază prezența steatozei hepatice (explorare calitativă și cantitativă), pentru a determina posibilitatea țesutului rezidual de a regenera și îndeplini funcția ei.

Evaluarea preoperatorie, care include volumetria ficatului și funcția ficatului rezidual a devenit o condiție obligatorie înainte de rezecții hepatice (în deosebi rezecții majore). Volumul critic de ficat rezidual este în mare parte legat de prezența bolii hepatice pre-existente și funcția hepatică. La pacienții cu ficat prejudiciat (ciroză, coleastăz sau steatoză), evaluarea preoperatorie a riscului de insuficiență hepatică posthepatectomie ar trebui să includă în viitor volumetria exactă și evaluarea funcției hepatice, inclusiv diferite teste dinamice.

Utilizarea pe scară largă a rezecțiilor hepatice crește riscul de insuficiență hepatică posthepatectomie (IHPH), care este asociată cu o frecvență ridicată a complicațiilor postoperatorii, mortalității și creșterea duratei de spitalizare.

Analiza morbidității și mortalității postoperatorii la fel ca și supraviețuirea generală și supraviețuirea fără recidivă în cancerul hepatic primar și metastatic după diferite metode de tratament. Ca rezultat final cea mai sigură metodă de tratament cu o supraviețuire generală și cea fără recidivă este transplantul hepatic. Din păcate de această metodă de tratament beneficiază un număr foarte mic de pacienți din diferite cauze. Următoarea metodă de tratament cu un rezultat relativ mic de mortalitate și morbiditate postoperatorie, la fel ca și o rată relativ mare de

supraviețuire generală și supraviețuire fără recidivă este rezecția chirurgicală, aplicată la o majoritate de pacienți incluși în studiu.

### **Volumul și structura tezei**

Teza conține 176 pagini, inclusiv: introducere, revista literaturii studiate, patru capitole, concluzii și recomandări, bibliografie (198 surse), 7 anexe. Materialul tezei este ilustrat cu 83 tabele și 104 figuri.

### **Sumarul compartimentelor tezei**

În partea introductivă sunt elucidate actualitatea temei supuse cercetării ulterioare, este descrisă situația în domeniu, prezentate scopul și obiectivele cercetării științifice efectuate, metodologia studiului științific (inclusiv problema principală și ipotezele de bază). În compartimentele separate sunt elucidate noutatea studiului științific, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, rezultatele studiului, prezentate pentru susținere, aprobarea rezultatelor studiului clinic.

Capitolul 1 cuprinde revista literaturii contemporane de specialitate, care se bazează pe 198 surse bibliografice, preponderent de peste hotare. De asemenea, au fost consultate și sursele bibliografice din Republica Moldova și România. În revistă sunt discutate următoarele aspecte ale cancerului hepatic primar și metastatic: diagnosticul imagistic, evaluare diagnostică modernă, managementul multidisciplinar, precum și opțiunile de corecție chirurgicală și tratament a acestei patologii.

Capitolul 2 conține date privind lotul de pacienți, divizarea lui în grupe conform metodelor implementate de optimizare preoperatorie și tratament chirurgical modern. Sunt prezentate metodele de examinare pentru evaluarea complexă a pacienților înrolați în studiu. Pentru a realiza obiectivele a fost efectuat un studiu de cohortă de pronostic (retrospectiv, prospectiv) cu durata de 7 ani. Studiul statistic a fost îndeplinit prin intermediul programei SPSS, fiind utilizate metodele: t-Student, metoda ANOVA, ANOVA-Kendall, metoda Kolmogorov-Smirnov, corelația Simplă (metoda Spearman) și analiza multifactorială. Metodele speciale, utilizate în studiu au inclus 3 tipuri de intervenții chirurgicale (transplantul hepatic, rezecția chirurgicală și modelarea volumului hepatic urmată de rezecția chirurgicală), metodele diagnosticului instrumental (CT abdominal cu contrast, CT abdominal în regim angiografie și volumetrie, RMN abdomenului cu contrast, USG). Studiul clinic efectuat reprezintă studiul retrospective și prospectiv cu evaluarea eficacității clinice. Modelarea cu scala Kaplan-Meier a fost aplicată pentru evaluarea supraviețuirii generale și supraviețuirii fără recidivare în ambele loturi de cercetare pe general și după diferite metode de tratament. Metoda axiomatică a fost aplicată în acceptarea modelului de evaluare clinică și paraclinică diferitor metode de soluționare a cancerului hepatic primar și metastatic.



Capitolul 3 și 4 sunt dedicate rezultatelor studiului propriu-zis.

În capitolul 3 este analizată contribuția diferitor opțiuni diagnostice în evaluarea complexă a pacientului cu cancer hepatic primar sau metastatic. S-a studiat starea generală a pacientului, starea morfofuncțională a ficatului, volumul ficatului afectat și volumul ficatului rezidual cu evaluarea rezervei funcționale hepatice la fiecare pacient în parte.

Capitolul 4 conține analiza rezultatelor tratamentului chirurgical. Reieșind din rezultatele primite s-a efectuat tratament corespunzător în fiecare caz. S-a analizat supraviețuirea generală și fără recidivă, rata morbidității și mortalității generale și în fiecare caz aparte. La fel, s-a constatat și rata de supraviețuire generală și fără recidivă la pacienți cu CHC greșit pe un ficat cirotic, care a suferit transplant hepatic. Rata de supraviețuire generală și fără recidivă pentru carcinom hepatocelular și în MHCCR este semnificativ mai bună în lotul de cercetare. În baza datelor acumulate, suplimentată de analiza recomandărilor actuale în domeniu, a fost formulat un algoritm secvențial de diagnostic și tratament diferențiat al pacienților cu CHC și MHCCR. Această abordare demonstrează consecutivitate operațională a managementului astfel de pacienți la etapele pre- și p/o în funcție de particularitățile biologice și clinice a patologiei, inclusiv și manifestarea clinică și caracteristica ei.

**Cuvinte-cheie.** Tumoră hepatică, cancerul hepatocelular, metastaze hepatice ale cancerului colorectal, rezecția hepatică, transplantul hepatic, markerii tumorali, tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară, chimioterapie adjuvantă, chimioterapie neoadjuvantă, tumori hepatice rezecabile, tumori hepatice potențial rezecabile, tumori hepatice inițial nerezecabile, morbiditate postoperatorie, mortalitate postoperatorie, supraviețuire generală, supraviețuire fără recidivă, two-stage hepatectomy, ALPPS procedure, recidiva tumorii hepatice.

# 1. PROBLEMA CANCERULUI HEPATIC PRIMAR ȘI METASTATIC. DIAGNOSTICUL ȘI MODALITĂȚILE DE TRATAMENT CONTEMPORAN. REVIU LITERATURII

## 1.1. Generalități

Carcinomul hepatocelular (CHC) se află pe locul 5 din toate bolile canceroase la nivel mondial și cauzează probleme importante în sănătatea publică și special, în asociere cu hepatita cronică B sau C. Jumătate din cazurile de decese cauzate de CHC sunt estimate HBV, care joacă un rol important în cancerogeneza la nivel mondial [8]. Mai mult decât atât, incidența de cancer hepatic este mare nu numai în țări cu curs de dezvoltare, dar și în rândul grupurilor rasiale și etnice în țările dezvoltate, ca urmare a infecției HCV și steatohepatitei nealcoolice (SHNA) [9]. În pofida progreselor semnificative în înțelegerea patogenezei moleculare al CHC, tehnicilor imagistice și tratamentelor noi, prognosticul general este nefavorabil. Multiplicarea tumorală, invazia vasculară frecventă și CH, sunt caracteristicile clinice, care conduc la rezultate nesatisfăcătoare. Ratele ridicate de recidivă a tumorii și rezistența la chimioterapie face managementul CHC foarte dificil. Rezultatele mai puțin favorabile sunt atribuite detectării întârziate, mai mult de 2/3 din pacienți diagnosticați în stadiile avansate ale bolii [10]. Cu toate acestea, o îmbunătățire considerabilă în supraviețuire a fost observată (5 ani de supraviețuire de la 40% la 70%) atunci, când pacienții sunt diagnosticați la un stadiu incipient (SI), pentru a primi tratament potențial curativ sub forma de TH, rezecție chirurgicală sau ablația tumorii. Aplicarea repetată a screeningului la persoanele de risc, se consideră a fi util în practica clinică [11].

Pe parcursul anilor 1985-2006, incidența cancerului hepatic primar în Republica Moldova, practic s-a dublat. Dacă în anul 1985 incidența a fost de 3,5 la 100.000 de populație, atunci, începând cu anul 1990 observăm o creștere semnificativă a acestui indice 5,1, ajungând în anul 2005 chiar până la 7.4 la 100.000 de locuitori (tab. 1.1). [12]

Anii	Cazuri absolute	Incidența anuală la 100.000 populație
1985	144	3.5
1987	199	4.7
1990	223	5.1
1992	226	5.2
1993	242	5.6
1994	223	5.1
1997	178	4.1
1998	192	4.5
2000	167	4.6
2001	182	5.0
2002	219	6.0
2004	248	6.9
2005	267	7.4
2006	242	6.7
2012	449	12.5

### **1.1.1. Factorii de risc**

În 70-90% din cazuri totale, CHC se dezvoltă pe fondalul bolii cronice difuze a ficatului, inflamație ori ciroză. Ciroza este recunoscută ca factorul principal în apariția CHC, iar riscul dezvoltării crește cu 3-8% în asociație cu HBV și 1-7% asociată cu HCV [13].

Într-un ficat cirotic, celulele hepatice stelate sunt active și receptive la citokine (derivatul al factorului de creștere trombocitelor și factorul de creștere și transformare a factorului de creștere *factorul-β*). Ambii factori activează mitogen-activată protein kinaza și fosfotidilinozitol-3-kinaza, ce constituie un semnal cascadă de carcinogeneză [14]. Mai mult decât atât, mai multe linii de dovezi sugerează că celulele stelate, care joacă un rol-cheie în ciroză, pot adăposti potențialul de transdiferențiere în celule progenitoare și dezvoltă CHC [15].

Toate observațiile epidemiologice indică faptul că în mod global incidența CHC coincide cu prevalența HBV. S-a demonstrat rolul oncogen al HBV, prin integrarea ADN-ului și transactivarea HBx [16], ca urmare CHC asociat cu HBV se desfășoară pe ficat non-cirotic, spre deosebire de CHC asociat cu HCV. Oncogeneza CHC asociată de HCV implică mai multe etape, cum ar fi inflamația cronică, fibroza și ciroză [17]. HBV și HCV sunt principalii factori de risc în apariția CHC și se dezvoltă după trei decade de perioadă latentă a virusului [18].

Consumul de alcool are o influență asupra dezvoltării CH și CHC, prin interacționarea cu alți factori de mediu sau de gazdă, cum ar fi HBV, HCV. Steatoza hepatică evoluează la toți consumatorii de alcool; cu toate acestea, doar aproximativ o treime dintre ei dezvoltă necroză inflamatorie semnificativă și fibroză și doar aproximativ 10% progresează spre ciroză. Printre acestea, doar din ei 1-2% pe an, dezvoltă CHC [19]. Inducerea citocromului și generarea oxigenării reactive a peroxidizilor lipidici sunt mecanismele pivot în ciroza indusă de alcool [20].

Obezitatea și sindromul metabolic sunt principali factori SHNA, care contribuie la creșterea incidenței CHC în țările occidentale. Diabetul pre-existent este semnificativ asociat cu un risc crescut de CHC și mortalitatea CHC-specifică în comparație cu omologii lor nediabetici, indicând faptul că diabetul poate fi asociat cu un risc crescut de CHC și mortalitate [21, 22]. Aflatoxina este factor de risc recunoscut în dezvoltarea CHC [23].

## **1.2. Sistemele de stadializare al CHC**

În ciuda impactului enorm în studierea CHC la nivel mondial, există multe dezacorduri la modul în care se caracterizează acest tip de cancer. Numeroase studii comparative, recomandări ale grupurilor de hepatologi, oncologi, chirurghi și radiologi cu colaborare multidisciplinară, încă nu a elaborat un sistem unic, care ar putea fi numit „standard” pentru clasificarea CHC. Ca în orice cancer, obiectivul este estimarea prognosticului, ceea ce permite o selecție pentru un tratament

adekvat. Luând în considerație, că CHC apare pe un ficat compromis, clasificarea necesită și starea morfofuncțională lui cu determinarea factorilor de risc în toate modalitățile de tratament [24].

Sistemul universal utilizat la nivel mondial, pentru a determina funcția hepatică este sistemul **Child-Turcotte–Pugh** (CTP). Determinarea scorului CTP este cel mai simplu și cel mai utilizat pe scară largă, în aprecierea funcției hepatice. Dat fiind faptul, că CHC apare în cele mai multe cazuri pe fondalul cirozei, iar intervențiile chirurgicale au cel mai mare potențial de vindecare, CTP este extrem de necesar în evaluarea CHC (tab. 1.2). Dar și dezavantajele sunt multe, inclusiv variații interlaboratoare, fluctuațiile de zi cu zi în parametrii cheie și natura subiectivă de gradarea clinică a encefalopatiei și ascitei [25].

<b>Tabelul 1.2. Child-Turcotte –Pugh clasificarea cirozei hepatice</b>			
Factor	Puncte		
	1	2	3
Encefalopatie	Absentă	Minimală	Avansată
Ascită	Absentă	Controlată	Avansată
Bilirubina serică (μmol/l)	<34	34-51	>51
Albumina (g/l)	>35	28-35	>35
Protrombina	>60%	60-40%	<40%
Child A 5-6 puncte (Compensată) Child B 7-9 puncte (Subcompensată) Child C 10-15 puncte (Decompensată)			

**Scorul MELD.** Este utilizat în TH, pentru a acorda o prioritate de alocare a grefei. Este scor logaritmic, format din INR, creatinina, bilirubina (tab. 1.3). Un scor mai mare este asociat cu supraviețuirea mai scurtă. Utilizarea MELD-lui, a condus la micșorarea înregistrării pe lista de așteptare și minimalizarea mortalității, precum reduce timpul de așteptare pentru transplant. Concepția scorului MELD este predicția mortalității pe termen scurt, și este, o măsură să identifice cei mai gravi pacienți [26]. Pacienții cu CHC și boala hepatică compensată, pot suferi de progresia CHC în timp ce scorul MELD, îi va deplasa în jos pe lista de prioritate. Această situație a fost „remediată”, prin acordarea punctelor suplimentare la scorul MELD la un diagnostic de CHC [27].

<b>Tabelul 1.3. Scorul MELD. Probabilitatea mortalității în următoarele 3 luni</b>		
Model for End Stage Liver Disease (MELD) Score	MELD score	Mortality in 3 months (%)
$MELD = 3.78 \times \log_e \text{ serum bilirubin (mg/dL)} +$ $11.20 \times \log_e \text{ INR} +$ $9.57 \times \log_e \text{ serum creatinine (mg/dL)} +$ $6.43 \text{ (constant for liver disease etiology)}$	<9	1.9
	10-19	6.0
	20-29	19.6
	30-39	52.6
	>40	71.3

**TNM Clasificarea.** Clasificarea TNM a fost elaborată de către American Joint Committee on Cancer (AJCC) și International Union for Cancer Control (UICC) a devenit larg răspândită în anul 2010 [28]. Evaluează gradul tumorii primare (T), implicarea ganglionilor limfatici (N), metastazele extrahepatice (M), gradul histologic (G) și fibroză (F) [29]. Cu toate acestea, clasificarea AJCC/UICC este aplicabilă doar în RH, dar nu ia în considerație volumul și starea funcțională a ficatului, precum și posibilitatea de altă metodă de tratament [30].

Clasificarea BCLC. Propusă de grupul „Barcelona Clinic Liver Cancer” (anexa 1) [31]. Este format din trei elemente (extensia tumorală, rezerva funcțională hepatică, starea de performanță). Extensia tumorii include: numărul nodulelor tumorali, dimensiunea și prezența invaziei VP sau Mts extrahepatice. Rezerva funcțională a ficatului este înlocuită de CTP, iar starea de performanță este determinată conform ECOG (anexa 1) [32]. Pe baza acestor elemente pacienții sunt atribuiți în cinci categorii (0, A, B, C și D). Etapa BCLC 0 (stadiu foarte incipient) cuprinde pacienții, cu o funcție hepatică bună (Child A), un nodul asimptomatic mai mic de 2 cm, fără invazie vasculară sau sateliți intrahepatici. BCLC A (stadiu incipient) include pacienți cu Child A-B, diagnosticați cu un nodul de orice dimensiuni sau cel mult trei noduli de mărime < 3 cm. BCLC B (stadiu intermediar) corespunde pacienților cu Child A-B, noduli multipli, fără invazie vasculară sau Mts extrahepatice. Pacienții cu Child A-B, cu invazia vasculară sau cu Mts extrahepatice și status de performanță 1-2, sunt clasificați ca BCLC C (stadiu avansat). Pacienții cu Child C, în orice stadiu tumoral și prezența simptomelor asociate cancerului, sunt clasificați ca BCLC D (terminal) [33].

Caracteristica notabilă, care diferențiază sistemul BCLC de alte sisteme, sunt recomandările de tratament, propuse pentru fiecare etapă, bazate pe cele mai bune opțiuni de tratament disponibile în prezent [34]. Pentru pacienții cu etapa 0 și A opțiunile de tratament curativ sunt: RH, TH și ablația locală. În stadiul B, se recomandă: TACE. Sorafenibul (inhibitor al multikinasei) în stadiul C și tratament simptomatic pentru pacienții stadiu D (anexa 1).

În prezent, clasificarea BCLC este aprobată ca sistemul standard de management al CHC către American Association for the Study of Liver Disease (AASL), American Gastroenterology Association (AGEA), European Association for the Study of Liver (EASL) și European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) [35, 36].

Cu toate acestea, clasificarea BCLC are unele limitări.

1. Stadiul B include o populație heterogenă de pacienți cu grad diferit de extindere a CHC, rezervă funcțională hepatică, rezultând devieri în determinarea regimului de tratament optim.
2. Variabila ECOG PS este oarecum subiectivă. Prin urmare, fiabilitatea acestui sistem în estimarea rezultatelor pacientului este compromisă.
3. Recomandările pentru fiecare etapă a sistemului BCLC poate să nu corespundă pentru utilizarea în practica clinică reală (de exemplu, rezecție sau transplant hepatic după TACE, combinația TACE cu RFA și/sau combinația de TACE cu sorafenib, TACE pentru pacienții cu BCLC 0 sau o rezecție pentru pacienții cu BCLC B sau C) [24, 37].

### 1.3. Progresele recente în managementul multidisciplinar al carcinomul hepatocelul

Gestionarea CHC s-a îmbunătățit considerabil în ultimii ani, din cauza unei mai bune cunoașterii a evoluției bolii, numeroaselor sisteme de evaluare și stadializare în practica clinică.

Cea mai sigură și mai des utilizată este sistema BCLC, care stratifică pacienții conform caracteristicilor tumorii, stării morfofuncționale a ficatului, care stă la baza apariției CHC și starea generală a pacientului [35, 36, 38]. Opțiunile potențial curative în CHC includ RH, TH și ablația percutană în SFI și SI (Figura 1.1), în timp ce tratamentele paliative includ: chemoembolizare, radioembolizare și tratamente sistemice (anexa 1).

Din cauza diversității opțiunilor de tratament și starea pacienților, managementul clinic al CHC ar trebui să fie decis de o echipă multidisciplinară, conform caracteristicilor CHC și stadiului bolii

hepatice. Cu toate acestea, marea majoritatea pacienților sunt diagnosticați la etapele ulterioare, când caracteristicile tumorale sau progresul bolii hepatice împiedică intervenții potențial curative. Pentru pacienți în stadiu intermediar, TACE și radioembolizarea pot îmbunătăți supraviețuirea generală (SG) și reevaluarea pentru terapie potențial curativă sau sistemică. Nu există în prezent nici un tratament sistemic chimioterapic, imunologic sau hormonal eficient în CHC. Doar sorafenibul este singurul medicament aprobat pentru tratamentul CHC în stadiu avansat. Combinații de terapii sistemice specifice cu tratamente locale îmbunătățesc suplimentar rezultatele pacienților cu CHC [39]. Pacienții care nu sunt candidați pentru terapia de prima linie pentru stadiul lor vor primi o altă opțiune de tratament pentru următoarea etapă BCLC (conceptul de migrare tratamentului pe etapă) [35]. În practică, se utilizează o abordare multimodală, care combină diverse tratamente, precum și o echipă multidisciplinară ar trebui să fie implicată în gestionarea fiecărui caz în parte [39, 41].

**Rezecția chirurgicală** considerată, ca prima linie de tratament al CHC în SFI și SI în mai multe centre de chirurgie ficatului [42] și este recomandată pentru pacienți cu un singur nodul, funcția hepatică păstrată și starea generală de bună performanță. Această metodă este asociată cu o rată de SG la 5 ani până la 70% [43] și mortalitate perioperatorie 2-3% la pacienți cu CH. Pacienții supuși unei rezecției pentru mai multe tumori, care îndeplinesc criteriile Milano (până la trei noduli, fiecare  $\leq 3$  cm), au o SG mai mică – peste 50% la 5 ani, chiar și în stadiu intermediar și avansat au rezultate acceptabile de SG [44, 45]. Așadar, marea majoritate de RH se vor efectua

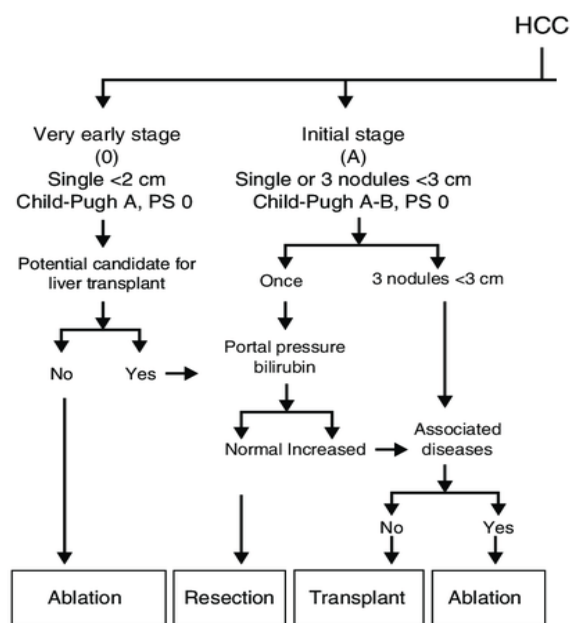


Figura 1.1. BCLC strategia de tratament în SFI și SI al CHC

la pacienți în SFI și SI. Diagnosticul în SFI și SI poate oferi pacientului o supraviețuire de durată mare, chiar fără recidivă [46], care se bazează pe CT cu captarea contrastului intens în faza arterială, urmată de pierderea rapidă a contrastului în faza venoasă la CT și la IMR de la 1cm. La pacienți cirofici leziunile mici pot fi confundate cu noduli de regenerare. Așadar, diagnosticul neinvaziv a tumorilor până la 2 cm este dificil și ar trebui să fie diferențiat între CHC, colangiocarcinom, Mts hepatice și noduli de regenerare în ciroză hepatică.

Discuția dintre rezecția anatomică vs nonanatomică rămâne să fie. Cele mai multe studii din literatură au arătat prioritatea rezecției anatomice în cea ce ține recidiva tumorală, mai ales în cazuri de invazie vasculară, chiar și în demisiuni mici [47]. În principiu, recomandarea ar fi de a efectua o rezecție anatomică de fiecare dată când este posibil și în condiții de siguranță.

Rezecția chirurgicală ar trebui să fie abordată prin două principii contradictorii: rezecția anatomică curativă și economia cât mai mult volum hepatic funcțional [48]. Rezecția completă (R0) este indispensabilă pentru reducerea recidivei, dar și cantitatea și calitatea ficatului în mod adecvat sunt necesare pentru a evita disfuncția hepatică postoperatorie [49]. RH majoră este posibilă până la 70% dintr-un ficat noncirotic, care poate fi rezecat, considerând că are loc regenerarea ficatului ce restabilește masa și funcția hepatică după rezecția ficatului [50].

Datorită progreselor recente în tehnica chirurgicală și conduita p/o imediată, standardele moderne RH, în deosebi, la pacienții cu CH, s-au îmbunătățit și ating o mortalitate perioperatorie mai mică de 5% și ratele de SG la 5 ani de cel puțin 50% [51]. Oricum, RH majore nu sunt recomandate chiar și la pacienții cu CH compensată, din cauza riscului de IHPR, ceea ce poate duce la deces [46]. În această situație poate fi utilizată PVE/PVL, pentru a obține o hipertrofie a lobului sănătos, doar în acest caz pot fi efectuate rezecții hepatice majore [52].

Una dintre contraindicații pentru RH la pacienții cu CH este prezența HTP. Grupul BCLC a identificat absența HTP relevante clinic (varice esofagiene, splenomegalie, trombocitopenie <100000) și a bilirubinei normale ca variabile-cheie pentru a face o selecție de siguranță pentru RH [53]. Cu toate acestea, s-au raportat rezultate bune pentru pacienții rezecați cu HTP. Cucchetti a determinat, că HTP nu este o contraindicație absolută pentru RH la pacienți cu ciroză în clasa Child A, dar au observat o supraviețuire mai mică, când au fost rezecați doi sau mai mulți segmenti, în cazul în care HTP a fost prezentă [53, 54]. Chiar dacă prezența HTP nu poate fi considerată ca o contraindicație absolută RH, aceasta va afecta semnificativ rezultatul precoce și tardiv la pacienți după rezecție. Gradientul mai mare de >10 mmHg este cel mai bun predictor pentru a prezice decompensarea p/o și se echivalează cu rezultate nefavorabile pe un termen lung [36]. Unul dintre avantajele a RH față de tratamente locale este examinarea morfologică a tumorilor rezecate, ce poate reprezenta un instrument util pentru a prezice riscul de recidivă și pentru a selecta pacienții susceptibili de a obține beneficii maxime de la TH [48].

**Recidivarea CHC** este o problemă majoră după RH și rămâne principalul obstacol în calea realizării supraviețuirii ideale. Așadar, rata de recidivă la 5 ani este aproximativ 70%-80%, în cazul ficatului cirotic, ca substrat al malignizării [55, 56, 57]. Practic, au fost descrise două tipuri de recidivă după RH: recidiva locală, ceea ce se întâmplă de obicei în primii 2 ani după rezecție și poate fi ca rezultatul rezecției inadecvate R1 sau secundare invaziei vasculare microscopice și al 2 variant este recidiva „de novo”, care are loc peste 2 ani de la rezecție și constituie dezvoltarea unui cancer nou datorită prezenței cirozei subiacente. Pacienții cu CHC în SFI pot obține o rată de supraviețuire la 5 ani în jurul 90%, după rezecție și rate extrem de mici de recurență la 3 ani (în jur de 8%) [58]. Tratamentul recidivei CHC după RH este în prezent bazat pe mai multe strategii, care includ medicație antineoplasică, RFA, TACE, RH și TH [59].

*Rerezecție:* Aplicabilitatea rerezecției va fi determinată de starea generală a pacientului și a funcției hepatice la momentul recurenței. Rata de aplicabilitate rerezecției este mică (10% -25%) și în mod ideal este limitat la recidivarea „de novo” și nu în „recidive locale” cu o rată de supraviețuire la 5 ani după re-hepatectomie în SFI al CHC de 69,3%. Chan a raportat 1 -, 3 - și 5 ani de SG la 89,7, 56,5, și 35,2% după re-rezecție și 83,7, 43,1 și 29,1% după RFA la pacienți cu CHC recidivant [60]. În cazul, în care recidiva îndeplinește criteriile Milano, TH poate duce la o rată de SG de 5 ani la aproximativ 70%, similar cu cea obținută în TH la CHC primar [61].

*Abordare multidisciplinară în tratamentul CHC.* Alegerea primei linii de tratament este o sarcină dificilă din cauza diverselor prezentări a bolii, care este agravată de starea bolii hepatice, precum și mai multe opțiuni de tratament disponibili. Echipa multidisciplinară ar trebui să includă hepatolog, oncolog, chirurg, radiolog de diagnostic și intervențional și morfopatolog [62]. Hepatologii ar trebui să evalueze boli hepatice subiacente, de a identifica pacienții cu risc pentru CHC și să monitorizeze fiecare pacient pentru depistarea precoce a tumorii și fac referire pacienților eligibili pentru TH. Oncologii sunt responsabili pentru atribuirea terapiei sistemice vizate ca tratament inițial sau tratament adjuvant. Radiologul confirmă diagnosticul, stadiul tumorii, răspândirea și invazia vasculară, la fel evaluează răspunsul radiologic la tratament. Radiologul intervenționist oferă terapie locoregională. Chirurgul hepatobiliar evaluează posibilitatea de a efectua rezecția sau transplant. Morfopatologul evaluează gradul de diferențiere a tumorii, stadiul de progresie și markerii imunohistochimici [62].

#### **1.4. Problemele actuale și criteriile de selecție în TH pentru CHC**

TH este acceptat ca cea mai bună modalitate de tratament al CHC, deoarece îndepărtează eficient tumora și țesutul cirotic oncogen, cauzat de patologia de bază [46].



În 1996, Mazzaferro și colegii săi au raportat rezultate satisfăcătoare de TH la pacienți selectați cu CHC. S-a stabilit că acești pacienți au ajuns la o SG și fără recidivă de 85% și respectiv 92% [63]. Criteriile de selecție acestor pacienți s-au numit criteriile Milano:

- Singură tumoră mai mică de 5 cm sau 3 tumori mai mici de 3 cm;
- Absența progresiei extrahepatice a bolii;
- Absența invaziei vasculare.

Odată cu apariția criteriilor Milano, supraviețuirea pacienților, care au suportat TH, a atins rate favorabile, comparabile cu bolile hepatice nemaligne. În contrast, incidența ridicată al CHC din cauza ratei endemice mare al HBV/HCV și tot odată deficitul critic de grefe, au cauzat diferențierea și extinderea criteriilor Milano [63], concentrându-se asupra dimensiunii tumorii și numărul lor [64]. Grupul de studiere a CHC de la Barcelona împreună cu grupul de la Universitatea California din San Francisco au susținut extinderea acestor criterii [65]. S-a raportat că, la pacienți cu CHC care au îndeplinit criteriile extinse Milano rata generală de supraviețuire și de supraviețuire fără recidivare la 5 ani a constituit 90,9% și 80,7% respectiv. Acești criterii sunt denumiți ca criteriile UCSF (University of California San Francisco):

- O singură tumoră  $\leq 6.5$  cm în diametru sau
- 2-3 leziuni de  $\leq 4.5$  cm, dar nu mai mare de un diametru de 8 cm total pe baza datelor radiologice preoperatorie.

Nu s-a observat nici-o diferență statistică în 5 ani de SG și SFR în grupele selectate de criteriile Milano și UCSF, bazate pe imagistică preoperatorie și datele obținute morfologic postoperator. SG la 5 ani în grupul UCSF vs Milano (stabilite imagistic): 64% vs.79% și 71% vs.86% la pacienți, cărora criteriile s-au stabilit morfologic postoperator (fig. 1.2) La fel SFR la 5 ani (stabilite imagistic 72% vs. 64% și 74% vs.65% criteriile morfologice) (fig. 1.3) [66]. În general, cu cât mai mult limitele morfologice ale criteriilor de selecție se extind, cu atât mai mare

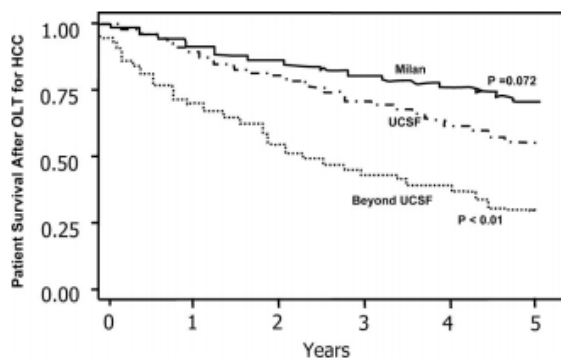


Figura 1.2. Supraviețuirea fără recidivă a pacienților transplantați pentru CHC conform criteriilor stabilite preoperator

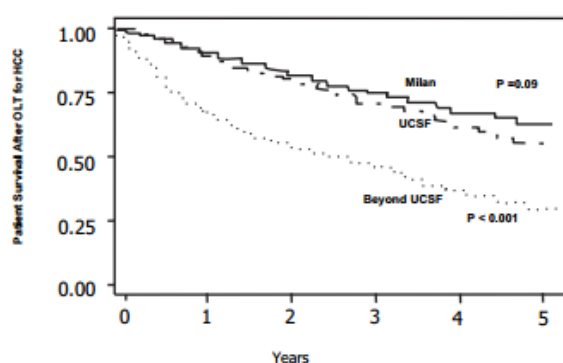


Figura 1.3. Supraviețuirea fără recidivă a pacienților transplantați pentru CHC conform criteriilor stabilite morfologic

este rata de recidivă [67, 68]. Mazzaferro a analizat supraviețuirea pacienților posttransplant după criteriile Milano și un alt lot de pacienți dincolo de criteriile Milano și a determinat o rată de supraviețuire similară și propune criteriile liberale „new Milano criteria”. Mărimea tumorii unice sau suma diametrelor mai multor tumori nu va depăși șapte cm „up to 7 criteria” [69].

Spre deosebire de THDMC, indicațiile pentru THDV sunt stabilite pe baza raportului dintre riscurile donatorului viu și beneficiile pentru recipient. Ca rezultat, în multe centre de transplant din Asia, s-au adoptat criterii extinse dincolo de criteriile Milano sau de UCSF. Conferința internațională „protejarea donatorului” de la Vancouver, a recomandat THDV să fie efectuată numai în cazul când riscul donatorului este justificat printr-un rezultat acceptabil pentru recipient [70]. Rapoartele recente sugerează că rezultatele THDV sunt similare cu ce THDMC în termenii de SG și rata de recidivă, pe când timpul de așteptare este mai mic în THDV [71].

Progresia CHC în timpul așteptării transplantului este inevitabil și poate duce la abandonarea pacienților din lista de așteptare din cauza creșterii tumorii, care depășește limitele criteriilor acceptate, metastazarea locoregională, deteriorarea stării generale a pacientului. Strategia actuală este utilizarea terapiei locoregionale (RFA sau TACE) ca terapia „punte” și de a reduce progresia tumorii, atunci când timpul estimat de așteptare TH este mai mult de șase luni [73]. Utilizarea RFA și TACE preconizați TH permite pacienților cu CHC să rămână pe lista de așteptare mai mult timp, fără a influența asupra rezultatelor post-transplant [74]. Diminuarea stadiului CHC ar putea fi un alt beneficiu pentru acești pacienți, cu o rată acceptabilă de supraviețuire [73, 74, 75].

De obicei pacienții aflați în SI cu indicație de TH au scor MELD scăzut, ceea ce le reduce prioritatea pentru alocarea grefei. Pentru escaladarea acestui defect al sistemului de alocare, Eurotransplant accepta diagnosticul de CHC pe baza criteriilor Milano ca o excepție standard, pacienții primind puncte adiționale pe baza așa-numitului scor lab-MELD. Numărul de puncte adăugate crește cu fiecare 3 luni pe lista de așteptare, pentru a ajusta scorul real MELD al pacientului la riscul crescut de metastazare. Multe clinici au adoptat strategii terapeutice locale până la efectuarea TH, cum ar fi TACE imediat ce pacientul intră pe lista de așteptare [77].

În ciuda eforturilor de asigurare a transplantabilității pentru pacienții cu CHC, conform criteriilor Milano și extinderea acestor parametri la UCSF, deficitul de donatori și creșterea numărului de pacienți pe lista de așteptare, impune ca pacienții să fie supuși altor modalități de tratament [78]. În conformitate cu principiul utilității, ablația și rezecția în tumorile  $\leq 2$  cm evită transplant inutil la acești pacienți. Pacienții cu tumori  $\leq 2$  cm sunt considerați „prea devreme” pentru transplant și nu pot fi enumerați cu puncte de excepție. Totodată, TH va fi prioritar la pacienți cu CHC în SFI recidivant. Această strategie se numește transplantul de salvare [76]. În practica reală aplicabilitatea acestei politici este scăzută, la doar 10%-20% din cazuri. Cauzele

principale fiind recidivarea non-transplantabilă, progresia bolii în timpul de așteptare sau complicațiile CH. Rezultatele transplantului de salvare este similară cu TH primar.

### **1.5. Tratament chirurgical al metastazelor hepatice a cancerului colorectal**

Ficatul este locul cel mai frecvent și adesea unic al metastazelor la pacienți cu cancer colorectal, atât la momentul diagnosticului (20-25% – sincrone), cât și după o intervenție chirurgicală aparent radicală asupra tumorii primare (40% din cazuri – metacrone) [79].

Toți pacienții cu MHCCR sunt clasificați în stadiul IV în clasificarea TNM, acordată UICC/AJCC, dar ele formează o grupă foarte heterogenă (Mts sincrone și metacrone, adenopatie pozitivă și negativă, unilobară și bilobară, răspândire extrahepatică) și la un termen lung, rezultatele pot varia foarte mult [80]. Cu toate acestea, rata de mortalitate a scăzut dramatic în țările occidentale, ce rezultă de îmbunătățirea tratamentului și depistare precoce [82].

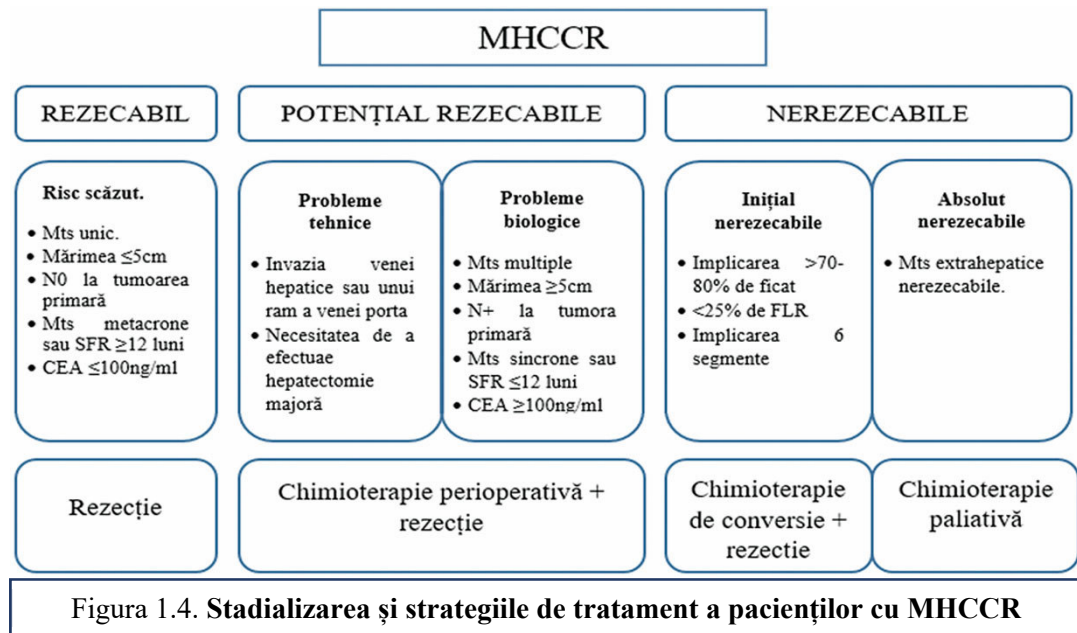
Rezeția chirurgicală este considerată singura opțiune de tratament potențial curativ în metastaze hepatice rezecabile. 5 ani de SG a crescut de la 8%, folosind chimioterapia paliativă, la 25-40%, folosind managementul multimodal, inclusiv chimioterapia și chirurgie [81]. MHCCR sunt inițial rezecabile în doar 15% din cazuri, alții nu sunt eligibili pentru o intervenție chirurgicală din cauza amplasării, mărimii, numărul de metastaze hepatice, volumul ficatul rezidual și boală hepatică existentă [82]. După intervenția chirurgicală primară, rata de recidiva este mare. Acest lucru a condus la evaluarea rolului chimioterapiei neoadjuvante și adjuvante în gestionarea acestor pacienți. Mai mult decât atât, neoadjuvantul este tot mai mult utilizat pentru a reduce dimensiunile MHCCR și reîntorc pacienți inițial inoperabil în 10% până la 30% cazuri potențial rezecabili [83].

**Sistema de stadializare.** Noua sistemă de stadializare de la European Colorectal Metastases Treatment Group (ECMTG), subdivizează **M** din clasificarea TNM în 4 grupe [84]:

- \*M0: absența metastazelor.
- \*M1a: MHCCR rezecabile.
- \*M1b: MHCCR potențial resecabile.
- \*M1c: MHCCR nerezecabile.

Pentru grupele M1a și M1b rezeția chirurgicală împreună cu terapia sistemică oferă o posibilitate de vindecare. În grupul M1c rezeția chirurgicală nu poate fi exclusă. Există cel puțin trei categorii de pacienți cu MHCCR [85] (fig. 1.4).

1. Leziunea hepatică este în mod clar la rezecabilă la momentul prezentării.
2. Leziunea hepatică este nerezecabilă la prezentare, dar potențial convertibilă în rezecabilă după chimioterapie primară, numită chimioterapie de conversie.
3. Tumora este nerezecabilă și puțin probabil să devină rezecabilă, cu chimioterapie eficace, dar posibil de convertit și prin metode chirurgicale.



**Diagnosticul MHCCR.** Se bazează, în principal, pe studii imagistice. Anamneza, examenul fizic și seric joacă un rol secundar. Detectarea precisă a MHCCR are un rol important, deoarece metastazele hepatice netratate au un prognostic nefavorabil (supraviețuire la 5 ani de 0-3%), în timp ce rezecția cu scop curativ oferă o supraviețuire mult mai bună (la 5 ani de la 35% la 58%) [82]. Imagistica Mts, este necesară pentru o selecție atentă preoperatorie a pacienților și ar trebui să evalueze numărul lor, mărimea și amplasarea segmentară, diagnosticul diferențial, afectarea ganglionilor limfatici hilari, evaluarea invaziei vasculare, volumul ficatului și prezența Mts extrahepatice (carcinomatozei peritoneale). Specificitatea studiului imagistic în detectarea MHCCR este mai mare de 85%, iar sensibilitatea este în creștere progresivă de la USG, CT, IRM și PET) [86]. PET și CT pot fi combinate pentru a oferi imagini fuzionate, realizând o rezoluție spațială înaltă și informații funcționale în aceleași imagini (FDG PET/CT).

Biopsia MHCCR suspectate, de obicei nu se face la pacienții cu boala potențial rezecabilă, deoarece studiile imagistice sunt în general suficiente, la fel poate fi asociată cu diseminarea extrahepatică. CT rămâne metoda dominantă pentru detectarea și planificarea rezecției preoperator, precum și pentru monitorizarea tratamentului și supravegherii posttratament. [87].

*Ultrasonografia:* este o metodă rapidă și non-invazivă pentru screening-ul pacienților cu Mts hepatice suspectate. Este mai dependentă de operator decât alte studii imagistice, sensibilitatea (50-70%), dar specificitatea este depășită de alte metode imagistice. USG cu contrast (CEUS) mărește sensibilitatea, comparativ cu sonografia convențională. Metastazele prezintă imagini caracteristice în faza arterială, portală și întârziată, crescând astfel sensibilitatea, specificitatea și se apropie de CT și IRM [83]. CEUS poate fi suboptimală în vizualizarea anumitor părți ale ficatului, în special la pacienții obezi și/sau în cazuri de steatoză este dificil să se diferențieze metastazele hipervasculare de la hemangioame, chisturi mici [88].

*Tomografie computerizata.* Sensibilitatea și specificitatea este 70-85% și respectiv 90%, în special în cazul tumorilor mai mari de 1,5-2 cm. CT – multislice permite detectarea leziunilor de 0,5 cm în dimensiune. Este utilizată pentru evaluarea tumorilor, parenchimul hepatic și vaselor hepatice în aceeași ședință cu vizualizarea 3-D, ceea ce îmbunătățește imagistica multiplanară cu anatomia vasculară și caracterul tumorilor în raport cu structurile anatomice. CT-Angio a vaselor hepatice și mezenterici, necesară la pacienți care au suferit RH, TACE sau radioembolizare. CT-Venograma este utilă în evaluarea sistemului portal, pentru a crea hărți vasculare portale și drenaj venos hepatic, care sunt necesare în evaluarea fezabilității hepatectomiilor majore [89].

*Imagistică prin rezonanță magnetică (IRM).* Cu toate că CT este de obicei preferată datorită disponibilității sale și a bunei examinări a organelor abdominale extrahepatice, IRM-ul are un avantaj în caracterizarea tumorilor focale. De asemenea este utilizată la pacienții care nu pot primi substanțe de contrast sau există riscul de radiație în expunerea repetată. Sensibilitatea și specificitatea 85-90% respectiv, este mai mare decât la CT, dar această comparație trebuie să fie reevaluată periodic, datorită evoluției rapide a ambelor tehnologii [90].

*PET FDG.* Sensibilitatea și specificitate FDG PET sunt înalte (92-100% și respectiv, 85-100%). Dar, rezultate fals pozitive și fals negative pentru MHCCR nu sunt neglijabile, iar valoarea sa predictivă pozitivă nu este mare [91]. În cadrul Mts FDG PET/CT poate evita o intervenție chirurgicală inutilă, când detectează focare extrahepatice, care nu sunt descrise prin alte metode și există o probabilitate mică de laparotomie non-terapeutică, reflectând astfel o mai bună selecție. Ca un dezavantaj, această tehnologie nu este potrivită pentru planificarea rezecției hepatice [93].

*Ultrasonografia intraoperatorie (USIO).* Palparea bimanuală și USIO este utilizată la fiecare intervenție chirurgicală. Această metodă determină Mts suplimentare la 33% dintre pacienți diagnosticați preoperator și noi MHCCR la 5% dintre pacienți. USIO are o sensibilitate mai mare (98%) decât USG transabdominal, CT sau IRM, specificitatea este de 95% permite detectarea leziunilor de 0,5 cm și definește relația dintre tumoare, vase și structurile biliare. Este considerat standardul de aur în detectarea leziunilor hepatice și este privit ca o investigație de rutină, deoarece modifică strategia chirurgicală planificată în 18-30% [93].

**Tratament chirurgical.** *Criteriile de rezecabilitate:* Există 3 criterii fundamentali, care necesită o respectare strictă pentru a fi supuși rezecției chirurgicale, elaborate de AHPBA din 2006 [94].

1. Posibilitatea de a efectua rezecția R0.
2. De a păstra două segmente adiacente integral, cu vascularizare și drenaj biliar îndemn.
3. Volumul și funcția ficatului rezidual necesar.

Numărul de Mts nu este un factor de risc pentru supraviețuirea pe termen lung, cu condiția rezecției R0 (planificarea rezecției ar trebui să vizeze o margine optimă, adică mai mult de 1 cm)

[95]. Mts extrahepatice, carcinomatoză peritoneală, ganglioni limfatici parahilari sunt considerați ca o contraindicație pentru rezecție, dar poate fi luată în considerare la pacienți chimioceptivi, atunci când o rezecție R0 este realizabilă [95, 97]. Ca urmare, MHCCR sunt considerate rezecabile atunci, când pot fi rezecate complet cu marginea de rezecție negativă, două segmente hepatice adiacente pot fi păstrate în timp ce susțin fluxul și evacuare vasculară și drenaj biliar, iar VFR este adecvat (cel puțin 25% din VTF pentru ficat cu parenchimul normal, 30-40% pentru ficat postchimioterapie, steatoza sau hepatita, 40-50% pentru ficat cirotic) [96].

**MHCCR Sincrone.** Dacă în ceea ce privește MHCCR metacrone, rezecția hepatică este indicată chiar din momentul diagnosticării (după efectuarea bilanțului preoperator), în cazul Mts sincrone există controverse referitoare la momentul optimal rezecției hepatice. Până în anii '80 s-a recomandat rezecția tumorii primare, urmând ca rezecția hepatică să se efectueze după un interval de supraveghere, în care pacientul efectua chimioterapie. Această atitudine era justificată prin faptul, că rezecția simultană a tumorii primare și a Mts hepatice era grevată de rate mari ale morbidității [97]. Ulterior, odată cu progrese importante în chirurgia hepatică, unii autori au recomandat, în cazuri selectate, efectuarea rezecției simultane în centre de chirurgie hepatică. S-a constatat că la acești pacienți ratele morbidității, mortalității și supraviețuirii au fost similare cu rezecție amânată, înregistrându-se chiar un ușor avantaj în privința supraviețuirii pentru rezecția simultană. O serie de condiții trebuie îndeplinite pentru a realiza rezecții simultane sigure [98]:

- a) „pregătirea preoperatorie a colonului trebuie să fie corect efectuată” [99].
- b) „calea de abord trebuie să fie confortabilă. Pentru tumorile la nivelul colonului drept se poate efectua o incizie bisubcostală (sau mediană/pararectală dreaptă). Pentru tumorile de colon stâng sau rect se utilizează o incizie mediană care poate fi branșată, la nevoie, subcostal drept” [99].
- c) „efectuarea rezecției și anastomozei colice/rectale anterior rezecției hepatice pentru a evita edemul peretelui colonic (produs prin eventuala clampare a pediculului hepatic) care ar stânjeni efectuarea anastomozei. În plus, o eventuală contaminare peritoneală masivă în cursul rezecției colorectale ar contraindica hepatectomia” [99].
- d) „datorită riscurilor mari, la care este expus pacientul, în cazul în care se intervine chirurgical în urgență pentru complicații ale tumorii primare (ocluzie, perforație), se recomandă efectuarea unei rezecții hepatice amânate” [99].

Contraindicații ale rezecției simultane sunt vârsta avansată și tarele asociate, precum și prezența unui parenchim hepatic patologic. Prezența unor factori de prognostic nefavorabil cum ar fi numărul mare de metastaze, prezența metastazelor extrahepatice asociate sau un nivel crescut al CEA poate reprezenta o contraindicație relativă a rezecției simultane [99].

Un alt argument în favoarea rezecției simultane este confortul pacientului, care în condițiile unor riscuri similare evită a doua intervenție chirurgicală. De aceea, decizia terapeutică trebuie să

se bazează exclusiv pe considerații legate de tehnica chirurgicală, rezecția simultană fiind recomandabilă ori de câte ori este posibil să se efectueze în condiții de siguranță (fig. 1.5) [101].

**Table 1. Potential risks and benefits of synchronous versus staged resection.**

Synchronous		Staged	
Benefit	Risk	Benefit	Risk
Reduced complications due to single operation	Increased infectious liver complications due to bacterial contamination from intestinal resection		Increased morbidity associated with multiple procedures
Reduced length of hospital stay	Risk of complications from unresected primary	Reduced complications from unresected primary	Risk of hepatotoxicity from chemotherapy given between colorectal and hepatic resections
	Increased anastomotic complications due to impaired liver function		
	Extent of hepatic resection limited due to concomitant intestinal resection	Larger hepatic resections may be performed without increased morbidity	
No delay in initiating systemic treatment	Chemotherapy-associated hepatotoxicity may limit extent of liver resection		Risk of complications following colorectal resection may delay chemotherapy prior to liver resection
Opportunity to observe tumor response to neoadjuvant chemotherapy	No opportunity to assess tumor response if resection precedes systemic therapy		

**Figura 1.5. Riscurile și beneficiile a rezecției simultane**

*Liver first approach.* Este utilă la pacienți cu tumoare rectală avansată și metastaze hepatice multiple sau voluminoase. În această strategie, chimioterapia neoadjuvantă este extrem de eficientă împotriva Mts hepatice și este efectuată în primul rând, după ce urmează chirurgia hepatică, chimioterapia perioperatorie, iar rezecția CCR este realizată ultima. Raționalitatea acestei strategii este controlul Mts, în același timp, se va micșora tumora primară. Ca concluzie „liver first approach” se realizează pentru a optimiza șansele unei RH curative sincrone cu tumori massive a rectului, pentru a permite un down-staging a tumorii primare nerezecabile [103]. De-a lungul ultimului deceniu, s-au înregistrat progrese în tratamentul chimioterapeutic, ce a îmbunătățit șansele de vindecare a pacienților cu cancer colorectal în stadiul IV. În timp ce tratamentul tradițional, folosind 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin (LV) au avut rate scăzute de răspuns (<25%), noi agenți, cum ar fi irinotecan sau oxaliplatină, un complex de platină non-nefrotoxice, s-au adăugat la 5-FU-LV (combinații FOLFIRI sau FOLFOX), a obținut un răspuns tumoral în până la 40-50% dintre pacienți [100]. Ratele de răspuns la 70% s-au obținut în 3 studii diferite și supraviețuirea globală mediană îmbunătățită la 26 de luni [102]. Dezvoltarea mai recentă a anticorpi monoclonali, cetuximab (Erbix®), anticorpi monoclonali împotriva receptorilor a factorului de creștere epidermic bevacizumab (Avastin®), un anticorp umanizat împotriva factorului de creștere al endoteliului vascular, a îmbunătățit ratele de răspuns și mai mult [102].

Argumente pro în „liver first approach” în CCR avansat cu Mts hepatice majore.

1. Rezecția primară a ficatului este un avantaj, deoarece după o intervenție chirurgicală rectală poate apărea o fistulă anastamotică, cauzată de radioterapie îndelungată sau alte complicații rectale locale, acest lucru va întârzia tratamentul Mts hepatice [104].
2. Un alt argument, este aplicarea chimioterapiei neoadjuvante, prin asta se va selecta pacienții la care tratamentul curativ ar trebui să fie continuat – independent de numărul și mărimea leziunilor hepatice și pentru a evita etapele ulterioare de tratament agresiv în care pacienții au răspuns sărac [105], care ar beneficia cel mai probabil numai de tratament paliativ.
3. În Mts hepatice bilaterale, care par să fie o limită pentru abordarea simultană, asocierea unei rezecții hepatice majore, cu o rezecție colorectală este legată de o rată de morbiditate și mortalitate mai mare. Pentru a depăși problema menționată, unii autori au propus un concept hibrid „two-staged hepatectomy” și rezecția tumorii primare. În prima ședință se va efectua hepatectomie minoră și colectomia, a doua etapă – hepatectomie majoră. [106].

**MHCCR inițial nerezecabile.** Cu toate că limitele rezecției hepatice s-au extins în cele două decenii anterioare, aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu MHCCR nu sunt eligibili pentru o rezecție hepatică potențial curativă (R0), după o evaluare preoperatorie [107, 108].

Factorii ce cauzează nerezecabilitatea MHCCR [109]:

1. O singură Mts hepatică, dar foarte mare, rezecția căruia nu ne-ar lăsa un volum suficient de parenchim hepatic, pentru a evita insuficiența hepatică postrezecție.
2. Multiple metastaze hepatice bilobare, rezecția completă cărora nu ar păstra un volum suficient de parenchim hepatic funcțional.
3. MHCCR care implică sau sunt situate în imediata apropiere, de bifurcația venei portă sau la confluența a trei vene hepatice cu vena cavă inferioară. În acest caz, rezecția metastazelor hepatice nu ar permite păstrarea minimum două segmente hepatice adiacente cu flux și drenaj vascular adecvat, la fel ca și evacuare biliară normală.

Cu toate că ratele de supraviețuire au crescut semnificativ odată cu apariția preparatelor noi chimioterapeutice (oxaliplatin, irinotecan, acidul folinic) și terapii specifice (Bevacizumab, Cetuximab și Panitumumab), ratele de supraviețuire curentă pentru aceste cazuri sunt încă modeste în comparație cu cele care pot fi atinse prin rezecție hepatică. Pentru a atinge acest scop, s-au propus mai multe strategii terapeutice, care au fost introduse pentru rezecție completă [109].

**Embolizarea/ligaturarea venei porta urmată de rezecția hepatică (PVE/PVL).** În anumite cazuri VFR după o rezecție hepatică nu este suficient pentru a evita IHPR – trisecționectomie dreapta sau hepatectomie dreapta cu un volum mic al lobului stâng (fig. 1.6, 1.7) [110].

Pentru a evita IHPR la acești pacienți, este recomandabil de crescut VFR înainte de RH. Acest obiectiv poate fi atins prin efectuarea PVE sau PVL. În cazul, în care VFR după PVE/PVL



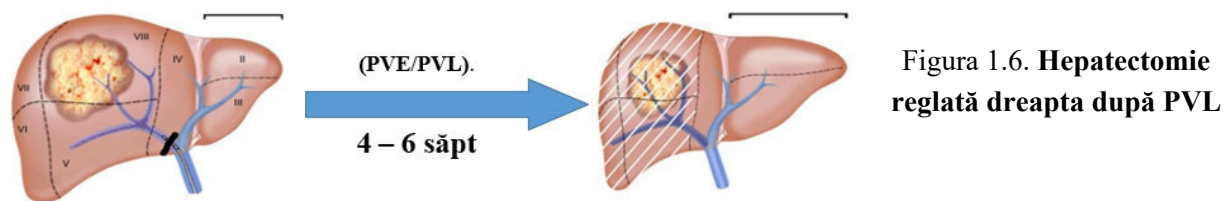
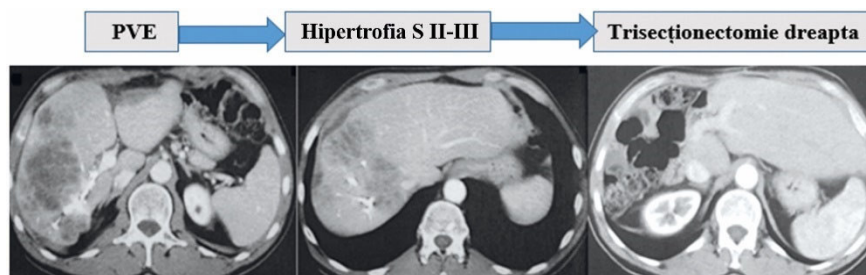


Figura 1.7. Mts SIV-V-VI-VII-VIII. PVE, hipertrofia S II-III, Trisecționectomie dreapta



nu crește suficient, RH trebuie efectuată mai târziu de 4-8 săptămâni. Această strategie terapeutică se bazează pe observația că o creștere VFR îmbunătățește și funcția parenchimului hepatic rezidual [111]. PVE/PVL induce un proces de hipertrofie a ficatului la pacienți cu CHC și MHCCR a căror VFR a fost insuficient pentru a evita IHPR [112, 113, 114]. Complicațiile PVE: hematom, abces hepatic, tromboza venei porta, HTP și colangită. Morbiditatea după PVE 2,2% [115]. Rata de rezecabilitate în urma PVE/PVL variază de la 60% la 88% [116]. Motivul eșecului de a efectua hepatectomie curativă nu este hipertrofia insuficientă a VFR, ci progresia bolii. Rata de morbiditate, mortalitate și supraviețuire la 5 ani, care au fost observate în urma hepatectomiei curative după PVE/PVL au fost de 35%, 4% și aproximativ 38% [117, 118].

Two-stage hepatectomy. La pacienți cu Mts în VFR, nu este recomandată PVE/PVL, din cauza riscului de creștere rapidă a acestora. Astfel de pacienți ar trebui să fie supuși unei „two-stage hepatectomy” pentru a rezeca Mts în viitorul ficat rezidual înainte de PVL. Această modalitate de a reîntoarce MHCCR primar nerezecabile la una rezecabilă a fost propusă de R. Adam în 2000 [119] și este utilizată în MHCCR bilobare multiple, la care rezecția nu va lăsa o cantitate suficientă de parenchim hepatic. Acești pacienți necesită, de obicei, o hepatectomie dreaptă sau o trisecționectomie dreaptă, împreună cu rezecția metastazelor care sunt localizate în hemifunicul stâng sau în secțiunea laterală stânga (figura 1.8) [120].

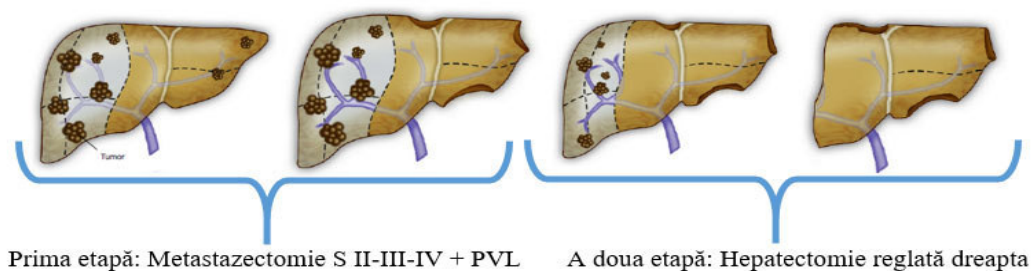


Figura 1.8. „Two-stage hepatectomy”

În prima etapă, se va efectua o rezecție limitată a metastazelor din hemificatul stâng (viitor ficat rezidual) și ligatura ramului portal drept. În etapa a doua, se va rezeca cea mai mare parte de ficat cu Mts (hepatectomie sau triseccionectomie dreapta). Pentru a evita progresia bolii între prima și cea de a doua intervenție, poate fi utilă chimioterapia. Pentru a minimiza efectele inhibitoare ale chimioterapiei în regenerarea ficatului, ea ar trebui să fie începută la trei săptămâni după prima hepatectomie [121]. Rata de supraviețuire la 3 ani a acestor pacienți a variat de la 35% până la 54%, cu o valoare de supraviețuire 44 luni [122].

Hepatectomie ghidată US (Tailoring Hepatectomy). USIO permite detectarea Mts suplimentare, care nu au fost dezvoltate prin metode imagistice preoperatorii și este tehnica cea mai precisă pentru detectarea tumorilor hepatice [123]. Cu toate acestea, USIO standardă nu întotdeauna determină leziuni mai mici de 1 cm, în special la pacienții, care au suportat chimioterapie preoperatorie, a căror Mts prezintă un eco-model similar cu cel al parenchimului hepatic din jur. Utilizarea USIO cu contrast îmbunătățește detectarea Mts și este metoda cea mai sensibilă și specifică pentru diagnostic [124]. USIO permite dirijarea planului de rezecție hepatică în dependență de invazie vasculară a tumorii (figura 1.9) [123]. Această tehnică este recomandată la pacienți cu MHCCR bilobare, masive, reducând cerința pentru rezecții hepatice majore, înlăturând necesitatea de ocluzia venei porte înainte de rezecție hepatică și/sau necesitatea unei „two-stage hepatectomy” la pacienți selectați.

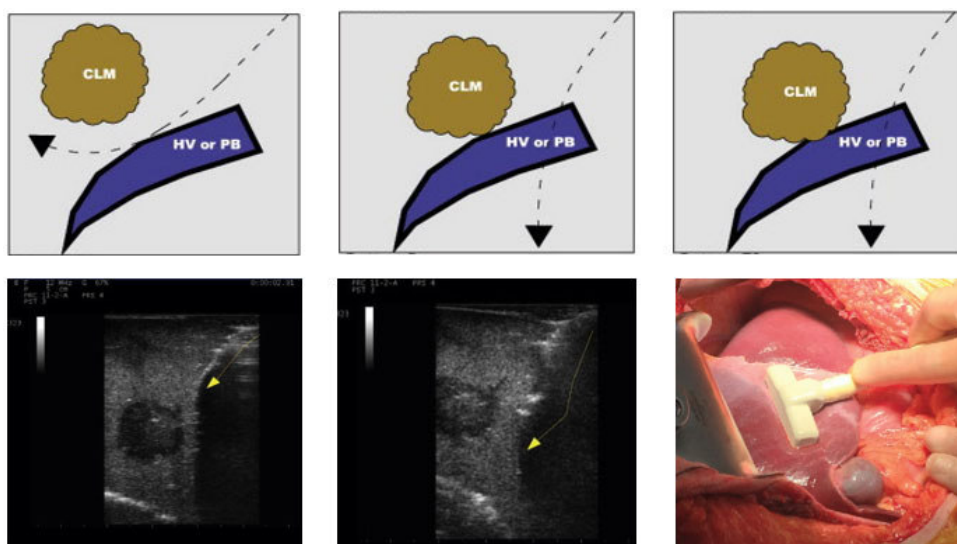


Figura 1.9. USIO. Planul de rezecție (indicat cu săgeată) în dependență de invazie vasculară

**Chimioterapie de conversie** (Downsizing Chemotherapy). Scopul acestei abordări este reducerea dimensiunilor MHCCR nerezecabile într-o măsură, care să permită rezecția lor completă. Prin urmare, o șansă unei rezecții hepatice potențial curative la pacienți, care altfel ar fi beneficiat numai de tratament paliativ. Ratele de răspuns, care au fost realizate de regimuri FOLFOX și FOLFIRI, variază de la 40% până la 56% [125]. S-a observat o corelație între ratele

de răspuns și ratele de rezecție a Mts inițial nerezecabili, corespunzător, mai mulți pacienți au devenit rezecabili în urma așa-numitei chimioterapiei de conversie [126].

Mai multe aspecte ar trebui avute în vedere, când se decide această abordare terapeutică.

1. Răspunsul la chimioterapie nu poate să fie persistent. Mts, care au devenit rezecabile după mai multe cicluri de chimioterapie pot din nou să devină inoperabile, închizând „fereastra de oportunitate” [127]. RH trebuie programată imediat ce metastaze devin rezecabile.
2. În cazul, în care chimioterapia este continuată când Mts devin rezecabile, este posibil, că ele vor deveni mai mici și nu vor mai fi vizibile la imagistică. Din păcate, acest „răspuns complet radiologic” devine un „răspuns complet patologic” numai în mai puțin de 20% din cazuri [128]. Astfel de Mts sunt denumite „invizibile”. La o  $\frac{1}{3}$  din pacienții cu răspuns complet radiologic, laparotomia poate dezvălui metastaze mici, care au fost ratate prin metode imagistice, rezecția cărora ar dezvălui celulele tumorale viabile. Din aceste motive, laparotomia este obligatorie la pacienți cu Mts stopate, cu scopul de a rezeca țesutului metastatic rezidual sau locul lor („rezecție oarbă”). Rezecția locurilor de Mts este o operație foarte solicitantă, mai ales la pacienți cu metastaze localizate adânc în ficat. În astfel de cazuri, planificarea chirurgiei virtuale este foarte utilă, fuzionarea datelor pre- și postchimioterapie la tomografie computerizată [130].
3. Tratamentul cu chimioterapie induce modificări ale parenchimului hepatic nontumoral, cu un impact potențial asupra rezultatelor rezecției hepatice. Utilizarea Irinotecanului provoacă SHNA [130]. Oxaliplatina este asociată cu dilatarea sinusoidală și congestie, pelioză și boala veno-ocluzivă a ficatului cu o incidență mai mare, a complicațiilor postoperatorii la pacienți, care au suferit o hepatectomie după chimioterapie preoperatorie, în comparație cu pacienții care au fost supuși unei rezecții hepatice similare fără chimioterapie preoperatorie [131].

### **1.6. Managementul pacienților supuși rezecției hepatice**

Atunci când se planifică o rezecție hepatică, volumul și rezerva funcțională a ficatului rezidual sunt cruciali pentru operație în condiții de siguranță. Cât de suficient este ficatul rezidual întrebarea-cheie, în special în ficat compromis. În cazul în care ficatul rezidual va a fi prea mic, se practică PVE/PVL, ce este o opțiune viabilă pentru a mări VFR neafectat.

**Volumul hepatic rezidual necesar.** Progresele în tehnica chirurgicală și optimizarea criteriilor de selecție a pacienților, au mărit numărul de pacienți care ar putea suferi hepatectomii majore sau extinse cu scop curativ [132]. Mărirea numărului de rezecții extinse, crește și riscul de IHPR, care este asociat cu o frecvență ridicată de morbiditate, mortalitate [133]. Volumul minim de ficat rezidual depinde de funcția și prezența bolii hepatice existente. Evaluarea preoperatorie a limitei de rezecției hepatice sigure, se bazează pe volumul VFR și a funcției hepatice (fig. 1.10).

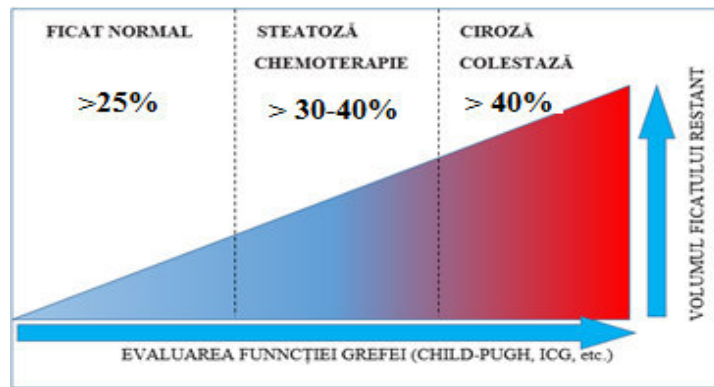


Figura 1.10. **Limita rezecției hepatice de siguranță**

*Volumetria hepatică.* VFR în rezecții hepatice majore este un factor critic pentru estimarea rezultatelor postoperatorii. Odată cu introducerea CT, măsurarea volumului ficatului poate estima cu precizie VFR, care se exprimă ca raportul dintre VFR și volumul total de ficat funcțional (VTF) – volumul tumoral (sau volumul ficatului care necesită să fie rezecat) [134]. Evaluarea VFR este necesară și semnificativă, deoarece există o variație în volumul segmentelor hepatice. La majoritatea pacienților hemifecatul drept reprezintă >50% din VTF cu o largă variație (45-80%).

De asemenea, volumul ficatului stâng este variabil: 15-45% din VTF. Au fost introduse diferite tehnici de estimare a VTF, dar cel mai frecvent utilizate sunt: Volumul ficatului efectiv poate fi calculat prin tehnici CT sau RMN, atât VTF cât și VFR, sunt conturate, iar suma este calculată cu software integrat [135, 136]. Această tehnică a demonstrat precizia în

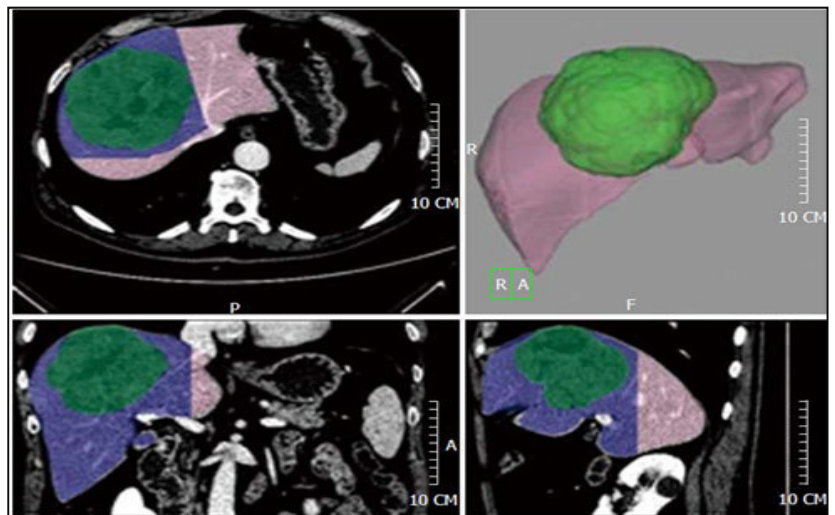


Figura 1.11. **Volumetria hepatică. CHC a S IV-V-VIII.**  
Cu roz este marcat volumul ficatului restant,  
cu albastru zona de rezecție

estimarea volumului total și sănătos a ficatului înainte de rezecție (fig. 1.11) [137].

*Testele funcționale hepatice.* Volumetria hepatică poate induce eroare la pacienți cu funcția hepatică compromisă, deoarece VFR nu reflectă funcția ficatului rez. Este important să se identifice pacienții cu un ficat compromis pentru a interpreta corect rezultatele volumetriei [138]. Acest lucru a devenit și mai important, deoarece mulți pacienți se prezintă pentru rezecție după hipertrofie indusă sau chimioterapie neoadjuvantă, prin care parenchimul hepatic poate fi afectat de steatoza postchimioterapică sau boala venoocluzivă [139]. Funcția hepatică poate fi definită ca un spectru de procese, care pot fi împărțite în patru categorii: absorbție, sinteză, biotransformare și excreție. Testele

funcționale hepatice pot fi împărțite în: analize de laborator, teste cantitative (evaluarea metabolismului sau cclearensului diferitor substanțe în ficat) și scoruri de predicție (tab. 1.4).

<b>Tabulul 1.4. Teste funcționale hepatice</b>	
Teste convenționale (analize de laborator)	ALT, AST, GGTP, FA, Albumina, Proteina, Protrombina, INR, Bilirubina, Glicemia, Trombocite etc.
Scoruri de predicție	Child-Pugh, MELD.
Teste cantitative (dinamice)	Cuantificarea absorbției: <sup>99m</sup> Tc-GSA scintigrafie, Cuantificarea cclearensului: ICG test Cuantificarea metabolismului: test cu inspirul aminopirinei, eliminarea galactozei, LiMAX, MEGX.

Teste convenționale de laborator des sunt utilizate în practica clinică de zi cu zi. Toate acestea teste într-o măsură oare care arată funcția ficatului, deoarece sunt produsele metabolismului hepatic. Acești parametri pot fi analizați separat, dar și în diferite scoruri de evaluare, cum: CPT, MELD. Rezultatele obținute pot fi determinate și de alte procese patologice din organism (processe inflamatorii acute sau cronice, boli renale, malnutriție, enteropatie etc.).

Teste cantitative hepatice. Se bazează pe capacitatea ficatului de a elimina un agent administrat sistematic, care este metabolizat în cea mai mare parte sau în mod exclusiv de ficat. Au un caracter neinvaziv și ușor de efectuat. Sunt destinate de a evalua funcțiile hepatice preoperatorie și mai ales la pacienți cu afecțiuni hepatice subiacente.

Cel mai frecvent utilizat la nivel mondial, este testul cclearensul ICG. Acesta este un colorant anionic solubil în apă și puternic legat de proteinele plasmei. Conform protocolului se introduce 0,5mg/kg intravenos pe nemâncate, cclearencul ICG este măsurat peste 15 min în serul pacientului prin densitometrie. Rezultatele sunt exprimate prin determinarea procentului rezidual (neconjugat) al ICG peste 15 min (ICG – R15), limita valorilor normale fiind 14-20% [140]. ICG-R15 este un component a unui algoritm, împreună cu bilirubina și ascită, pentru predicția RH, în special la pacienți cu boală hepatică cronică (anexa 3) [141]. ICG se leagă de același transportator la hepatocite ca și bilirubina conjugată, așadar, are loc o inhibare competitivă. La pacienți cu icter, hiperbilirubinemia este independentă de rezerva funcțională a ficatului și ca urmare această metodă nu este validă. Pentru această categorie poate fi utilizată Scintigrafia cu <sup>99m</sup>Tc-GSA, un test dinamic, care oferă informații despre densitatea de receptori specifici de pe membrana hepatocitelor, iar această reflectă direct funcționarea masei hepatice [143].

**LiMax test** (Liver MAximum capacity) – testul de inspir cu <sup>13</sup>C-Methacetin. Principiul testului se bazează pe activitatea sistemului citocrom P450 1A2 (CYP1A2), sistem enzimatic exprimat în ficat. Activitatea acestui sistem este redus la pacienții cu boală hepatică cronică severă, indiferent de colestază [144]. <sup>13</sup>C-methacetin, este introdus intravenos și se metabolizează exclusiv de CYP1A2 în paracetamol și <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>, după care <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> se expiră. Asta cauzează diferența dintre



$^{12}\text{CO}_2$  inspirat și  $^{13}\text{CO}_2$  expirat ( $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ ). În acest mod, testul furnizează informații cantitative asupra funcției hepatice (fig. 1.12). Este măsurată rata de bază între  $^{13}\text{O}_2/^{12}\text{CO}_2$  în aerul expirat, apoi se introduce intravenos 2 mg/kg de  $^{13}\text{C}$ -Methacetin.

Modificările în raportul de  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  este analizat cu ajutorul unui dispozitiv, bazat pe spectroscopie timp de 60 de minute după injectarea agentului. Rezultatele sunt exprimate în pg/kg/h [145]. Testul LiMax este un test neinvaziv și ușor de efectuat. Valorile normale LiMax sunt 311-575 pg/kg/h. LiMAX evaluează capacitatea funcțională totală a ficatului, testul poate fi utilizat pentru a măsura funcția VFR prin combinarea cu analiza volumetrică [144].

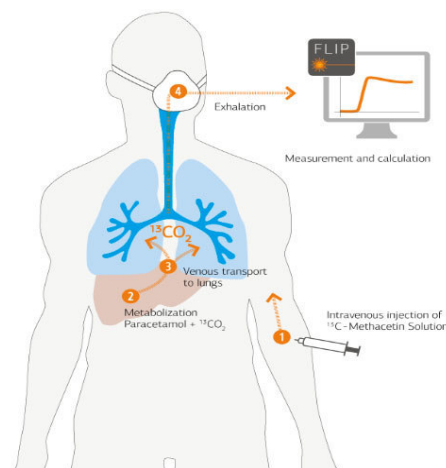


Figura 1.12. LiMAX

**Optimizarea factorilor de risc.** Evaluarea precoce a riscului pe perioada p/o, permite o predicție a rezultatelor după RH. Volumul rezeceției, funcția și evenimentele intraoperatorii, ajuta identificarea pacienților, care necesita tratament intensiv [146].

Evaluarea riscurilor preoperator:

1. Starea morfofuncțională a ficatului – steatoză, fibroză, ciroză, chimioterapie etc.
2. Comorbiditățile pacientului – diabet, boli renale, cardiovasculare, pulmonare.
3. Caracteristicile individuale – consum de alcool, ICM, vârsta.
4. Determinarea volumul ficatului rezidual.
5. Evaluarea funcției hepatice.

Există factori de risc care nu pot fi influențați cum este vârsta, sexul, ciroza sau fibroza, diagnosticul pacientului. Dar, există posibilități de a îmbunătăți starea generală a pacientului și de a reduce factorii de risc pentru complicații postoperatorii.

Optimizarea stării generale a pacientului. Candiții pentru RH trebuie să îndeplinească criteriile de operabilitate. Comorbiditățile trebuie tratate înainte de intervenția chirurgicală, cât mai mult posibil. Obezitatea și invers statutul nutrițional rău cresc riscul complicațiilor postoperatorii [147]. Îndepărtarea colestazei nu este o garanție că IHPR va fi evitată, dar diferite studii arată un avantaj la pacienții cu drenaj transhepatic înainte de intervenția chirurgicală [148].

Optimizarea volumului și funcției hepatice. Pacienții cu parenchim hepatic normal au nevoie de 25% – 30% VFR pentru funcție hepatică adecvată p/o. Strategiile preoperatorie pentru a mări dimensiunea VFR reprezintă un instrument util în prevenirea IHPR. PVE/PVL oferă o creștere a VFR de la 28% la 46%, în dependență de boală hepatică pre-existentă [149].

*Volumul ficatului rezidual în ficat normal.* Volumul critic hepatic rezidual pentru pacienți fără boli hepatice, capabile să prezică disfuncția hepatică p/o este între 25 și 30% [150]. Vauthey

[169] a descris un de VFR minim în condiții de siguranță de 25%, Kishi [151] a analizat apariția IHPR și decesului de insuficiență hepatică în funcție de volumul de VFR <20%, 20.1-30.0, și >30.0% din VTF, a identificat o creștere semnificativă a frecvenței de insuficiență hepatică și deces la pacienții cu VFR <20% (34% și 11%), comparativ cu VFR de 20-30% (10 și 3%). Autorii autohtoni precizează o rată VFR sigură, cu o mortalitate 2,3% de IHPR de 30% [152].

*Volumul ficatului rezidual în ciroză hepatică.* La acești pacienți volumul este determinat de gradul disfuncției hepatice, datorită bolii hepatice subiacente. Unii autori au propus o abordare chirurgicală diferită în funcție de ICG R15, variind de la enucleație simplă la hepatectomie majore (anexa 2) [152]. Guidlinurile contemporane nu recomandă VFR mai mic de 40% la pacienți cu ciroză hepatică, cu condiția că funcția hepatică este la limitele normei [153].

*Volumul ficatului rezidual în coleastăz.* Complicațiile postoperatorii rămân o problemă majoră în RH la pacienții cu icter sau coleastăz, mai ales pacienții cu colangiocarcinom, care sunt frecvent supuși rezecției hepatice extinse, pentru rezecție radicală. Rezerva funcțională a unui ficat cu icter obstructiv, supus decompresiei prin drenaj biliar este mult mai gravă în comparație cu un ficat normal și este al doilea factor de ijurie hepatică după ciroză [153]. La acești pacienți, frecvență disfuncției hepatice p/o ajunge la 40% când VFR între 30 și 35% față de 0% în grupul cu ficat normal. VFR critic pentru a evita disfuncții hepatice este de 35-40% din VTF [154]. Suda a ajuns la concluzie că volumul hepatic, care poate fi rezecat în condiții de siguranță este limitat, în cazul ficatului colestatic (chiar și după ce această condiție a fost înlăturată). Punctul critic pentru disfuncții hepatice postoperatorii este mai mic de 40% [157]. Celălalt factor critic pentru a prezice IHPR este gradul de disfuncție hepatică din cauza daunelor de obstrucție biliare cronice. Testul cu ICG 15 nu poate fi utilizat în hiperbilirubinemie.

*Volumul ficatului rezidual în steatoză și SHNA.* Steatoza hepatică este o constatare tot mai frecventă, fie din cauza unor factori legați de stilul de viață sau ca o asociere la chimioterapie. Steatoza provoacă o întârziere în regenerare și crește prejudiciului de ischemie/reperfuție, mărește riscul de traumatism și hemoragii în timpul hepatectomiei [170]. Hipertrofia hepatică la pacienții cu steatoză este semnificativ mai mică. Conform acestor rezultate, steatoza, care este indusă de chimioterapie agresivă, a împiedicat regenerarea ficatului în grupurile care au suferit PVE sau hepatectomie [157]. Unii autori au raportat că rezecția hepatică la pacienții cu steatoză este asociată cu un risc crescut de mortalitate perioperatorie în comparație cu pacienții cu ficat normal (49% vs. 2%) [158, 159]. S-a demonstrat că prezența steatozei moderate (<30%) este asociată cu un risc semnificativ mai mare de complicații în comparație cu pacienții fără steatoză și încă mai mare la pacienții cu steatoză severă (>30%). Așadar, limitele de siguranță pentru pacienții cu steatoză ușoară ar trebui să fie 30-35%, în timp ce pentru pacienții cu steatoză severă limita este de 40%.

HTP este definită ca un gradient între vena porta și vena hepatică (HVPG) > 5 mmHg. Pentru pacienții supuși rezecției hepatice, HTP este un factor asociat cu un curs postoperatoriu afectat, incluzând rate mai mari de disfuncție hepatică p/o, ascită și mortalitate crescută, precum și o perioadă mai lungă de spitalizare. Determinarea HTP se efectuează prin calcul raportului între volumul hepatic și a splinei la CT. Un anumit grad de HTP poate fi tolerat pentru pacienții cu teste normale ale funcției hepatice care necesită rezecții minore, apariția lor este adesea reprezentativă pentru modificările fibrotice parenchimotoase avansate, care sunt în mod clar asociate cu afectarea funcției hepatice și scăderea capacităților regenerative. La fel, cu o prudență maximă sunt evaluați numărul de trombocite, care la rândul lor poate prezenta un grad anumit de HTP. Un număr scăzut de trombocite (<100/ml), este asociat HTP, afectează regenerarea ficatului și crește ratele complicațiilor majore, IHPH și mortalitatea după rezecție. Nivelul seric de bilirubină la fel este un factor de predicția a funcției hepatice și prezenței HTP, precum și joacă un rol prognostic pentru apariția morbidității și mortalității p/o. Ascita este prezentă la toți pacienții cu HTP cu un grad avansat, de aceea prezența ei este considerată fiind contraindicație pentru rezecție.

*Optimizarea tehnicii operatorie.* Hemoragie excesivă intraoperator este un factor de risc pentru IHPR, îmbunătățirea tehnologiilor de transecțiune hepatică, în ultimii ani, a dus la o scădere volumului pierderii de sânge și a îmbunătățit rezultatele postoperatorii [160].

### 1.7. Complicațiile rezecției hepatice

Cu toate că rata mortalității după RH s-a redus la câteva procente, rata morbidității generale este raportată în intervalul de la 4,1% până la 47,7%. Clasificarea Clavien-Dindo (CD) a complicațiilor postoperatorii este larg acceptată internațional dar, este greu aplicată la unele complicații posthepatectomie, deoarece definițiile de consens a ISGLS sunt incompatibile cu clasificarea CD, pentru IHPR și a fistulei biliare. Așadar, ISGL a stabilit o clasificare unificată a complicațiilor post-rezecție, pentru comparații între rapoarte academice (tab. 1.5) [161].

<b>Tabelul 1.5. Comparație între sistema modificată de ISGLS și clasificarea Clavien-Dindo</b>		
Gradul modificat	Gradul CD	Complicațiile
Gradul A	I	Orice deviație de la evoluția p/o normală, care nu necesită un tratament special
	II	Cazurile care necesită tratament farmacologic
Gradul B	IIIa	Necesitatea intervenției chirurgicale sau radiologice, fără anestezie generală
Gradul C	IIIb	Necesitatea intervenției chirurgicale sau radiologice, cu anestezie generală
	IVa	Pun în pericol viața și implică disfuncția unui singur organ
	IVb	Pun în pericol viața și implică disfuncția multiorgană
Gradul D	V	Cazurile care au dus la deces

*Hemoragie p/o.* Factorii de coagulare și cele anti coagulare sunt sintetizate de ficat, precum și capacitatea de a sintetiza acești factori se deteriorează rapid după RH la pacienții cu ciroză hepatică. La fel, se întâlnește des și trombocitopenia din cauza HTP. Prin urmare, un timp prelungit de trombină, valori crescute ale produșilor de degradare a fibrinogenului și un număr redus de



trombocite sunt caracteristice la acești pacienți după rezecție hepatică [162]. Patru cauze ale tulburărilor de coagulare asociate cu hepatectomia sunt:

1. Insuficiența funcțională hepatică, datorată ischemiei prelungite, mai ales în prezența cirozei;
2. Sângerare intraoperatorie masivă, sau transfuzii de sânge de mai mult de 1000 ml;
3. Consumul de factori de coagulare și trombocite din cauza infecții severe;
4. Supradozaj de heparină în reconstrucții vasculare, cateterizarea venei portă [163].

Timpul de coagulare, protrombină, numărul de trombocite și nivelul de fibrinogenă trebuie testați, pentru stabilirea diagnosticului. Extinderea volumului de sânge circulant și transfuzie de sânge proaspăt ar trebui să fie efectuate o dată ce tulburările de coagulare sunt confirmate, la fel ca și administrarea fibrinogenului, protrombinei, trombocite proaspete, plasmă [164, 165].

Hemoragie post hepatectomie (HPH). Hemoragie din tranșa hepatică, chiar cu utilizarea diferitor instrumente pentru transecție hepatică, este o problemă majoră în chirurgia hepatică și rămâne o cauză importantă de morbiditate și mortalitate p/o. Incidența raportată a HPH variază considerabil în studiile publicate 1-8% [166].

Clasificarea HPH. Gradul A: HPH poate fi gestionată cu cerințe minime de transfuzie de concentrat eritrocitar (CE). Pierderea de sânge la acești pacienți are ca rezultat o scădere limitată a Hb și sunt tratați prin: întreruperea tranzitorie terapiei cu anticoagulante, infuzii și CE (tab. 1.6).

<b>Tab. 1.6. Caracteristicile clinice ale pacienților diagnosticați cu diferite grade de HPH</b>		
Definiția HPH:	o scădere Hb >3 g/dl, după intervenția chirurgicală, și/sau orice transfuzie p/o a CE, necesitatea de reintervenție (embolizarea sau relaparotomie) pentru hemostază. Diagnosticul se bazează pe nivelul de Hb în lichidul din drenaj >3 g/dl, detectarea unui hematoc intraabdominal sau hemoragiei active prin imagistica (US, CT, angiografie)	
Gradul	A	HPH necesită transfuzia ≤ 2 unități de CE
	B	HPH necesită transfuzia > 2 unități de CE, fără intervenție invazivă
	C	HPH necesită tratament intervențional (embolizare, relaparotomie)

Gradul B. Este definit ca hemoragie, care necesită transfuzie de mai mult de 2 unități de CE cu întreruperea anticoagulantelor și inițierea tratamentului cu procoagulante (plasmă, trombocite etc.). Scăderea nivelului Hb, este mai mare de 3 mg/dl. Acești pacienți dezvoltă simptome de hipovolemie, cum ar fi hipotensiune arterială și tahicardie. Se determină lichid liber/sânge intraabdominal sau hematoc la imagistica. Este prezentă eliminarea sângelui prin tuburi de dren.

Pacienții, care au dezvoltat HPH grad C sunt într-o stare gravă, ce pune viața în pericol și necesită tratament intervențional (embolizarea) sau relaparotomie pentru hemostază. Prezentarea clinică include eliminarea sângelui prin drenuri, în combinație cu o scădere a nivelului Hb >3 mg/dl, de asemenea, prezenta dureri abdominale sau distensie. Pacienții necesită tratament hemodinamic cu vasopresore, se dezvoltă insuficiență multiorgană și șoc hipovolemic.

Fistula biliară (FB) este o complicație majoră în RH și afectează grav calitatea vieții. Incidența FB este raportată de la 4,0% la 17% [167]. Cauzele cele mai frecvente de FB sunt:

1. Trunchierea unui canal biliar distal pe suprafața tranșei de rezecție (cea mai frecventă cauză).
2. Scurgeri la anastomoza biliojejunală sau sutura incompletă în jurul drenului coledocian;
3. Lezarea canalului biliar prin tehnica chirurgicala necorespunzătoare.

Factorii de risc: vârsta, ficatul prejudiciat (ciroză, chimioterapie, steatoză), hepatectomie majoră, diabetul, hepatectomii repetate, hemoragie intraoperatorie, TACE [168].

Diagnosticul FB se va face conform datelor clinice (dureri în regiunea subbordului costal drept, semne peritoneale, febră, eliminarea bilei pe drenuri) și paraclinice (ERCP, IRM și CT), puncția ecoghidată cu determinarea lichidului bilios în cavitatea peritoneală (fig. 1.13).

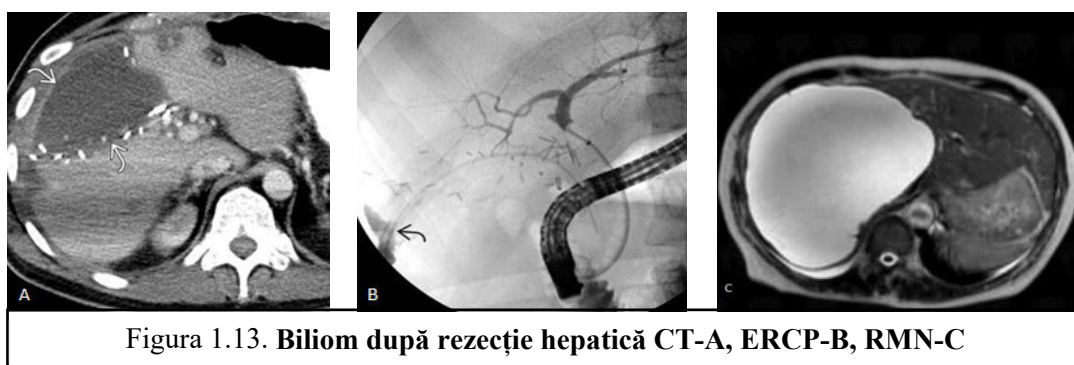


Figura 1.13. Biliom după rezecție hepatică CT-A, ERCP-B, RMN-C

Pentru a evita FB, intraoperator este necesar de a efectua unele teste: acoperirea tranșei hepatice cu o meșă de tifon sau adeziv biologic pentru determinarea fistulei biliare, introducerea prin bontul ductului cistic soluții diferite, cum ar fi soluție salină, albastru de metilen, indocianina verde, emulsie lipidică (tab. 1.7). La fel, pot fi utilizate și colangiografie intraoperatorie, introducerea aerului în ductul cistic cu USG [169].

Tabelul 1.7. Teste de prevenire a fistulei biliare. Avantajele și dezavantajele		
Testul	Avantajele	Dezavantajele
Soluție salină	Bună disponibilitate Efecte toxice absente Pot fi repetate de mai multe ori	Soluția transparentă provoacă dificultăți în determinarea defectului (mai ales în microfistule)
Albastru de metilen	Bună disponibilitate Determinare exacta locului de FB	Colorația albastră se revarsă pe toată suprafața tranșei hepatice și ascunde alte FB Nu se spală; Nu poate fi repetată
Indocianina verde	Bună disponibilitate Determinare exacta locului de FB	Colorația verde se revarsă pe toată suprafața tranșei hepatice și ascunde alte FB Nu se spală; Nu poate fi repetată
„White test” Emulsie lipidică	Bună disponibilitate Efecte toxice absente Pot fi repetate de mai multe ori Determinare exacta locului de FB	
Colangiografie intraoperatorie	Validare documentală	Dificultate logistică; 2- Dimensional Radiație; Consum de timp

Managementul FB. Drenaj prelungit și tratamentul cu antibiotice în caz de febră persistentă, constituie tratamentul inițial, plus, drenajul percutan, este efectivă în cazul colecției biliare intraabdominale, care este identificată prin USG și/sau CT. În cazul persistenței FB va fi necesară ERCP cu STE și plasarea unui stent în CBP. Când tratamentul non-chirurgical nu este eficace,

situația clinică a pacientului se înrăutățește sau se dezvoltă peritonită biliară, este necesară o relaparotomie cu drenaj al FB/bilioma (tab. 1.8) [170].

Tabelul 1.8. Gradul și managementul corespunzător a FB (ISGLS)		
Gradul	Definiția	Managementul
A	Drenaj simplu prelungit fără nici o schimbare în managementul postoperator	Drenaj prelungit până la 7 zile Antibioticoterapie
B	Necesită proceduri intervenționale	Drenaj prelungit mai mult de 7 zile Drenare ghidată transcutană PSTER+/- stentare
C	Semne peritoneale, MODS	Relaparotomie

*Insuficiență hepatică postrezeție (IHPR)*. Este cea mai gravă complicație după RH, ce pune în pericol viața pacientului [171]. Incidența este raportată de 0,7–9,1% [172], cu o frecvență de 5% la pacienți fără boală hepatică cronică, în timp ce la pacienții cu boală hepatică cronică sau ciroză, apariția IHPR poate ajunge la 20% [173]. În ultimul deceniu, mortalitatea după hepatectomie a variat între 0 și 5%, deși cauza este multifactorială, dar IHPR rămâne cauza predominantă a mortalității [174]. IHPR este legată de volumul și funcția ficatului rezidual, aceste două variabile sunt principalii factori ce determină caracterul adecvat al VFR [175]. La pacienți cu funcția hepatică normală, VFR mai mic poate fi adecvat pentru o recuperare rapidă după rezeție. În contrast, în ficatul bolnav (hepatita cronică, ciroză, colestaza, steatoza și chimioterapie), este necesar de un volum mai mare de ficat rezidual pentru a evita o IHPR.

Printre câteva definiții ale IHPR, cele mai utilizate pe scară largă în practica clinică sunt:

1. Combinația dintre protrombina scăzută și mărirea bilirubinemiei totale asociată cu encefalopatie hepatică și/sau ascită în timpul perioadei postoperatorii.
2. Mai frecvent utilizată în practica clinică este criteriile „50-50”, caracterizată prin combinarea indicelui protrombinei <50% (egal cu – INR 1,7) și bilirubinemia totală > 50 μmol/l (>2,9 mg/dl) în ziua a 5 postoperator. Acești pacienții au un risc de 50% de mortalitate [176].
3. IHPR este eșecul al unei sau mai multor funcții sintetice și excretorii ale ficatului, care includ hiperbilirubinemie, hipoalbuminemie, scăderea protrombinei, lactacidemiei ridicate și diferite grade de encefalopatie hepatică [177].
4. ISGLS a propus definiție standardă cu gradarea severității (tab. 1.9). O deteriorare dobândită postoperator a capacității ficatului de a menține funcția sa sintetică, excretorie și detoxifiantă, caracterizată prin creșterea INR și bilirubinei după a 5-a zi postoperator [173].

Tabelul 1.9. Severitatea IHPR conform ISGLS		
Gradul	Mortalitatea	
A	0%	Parametrii anormali de laborator, dar nu necesită nici o schimbare în managementul clinic al pacientului
B	12%	Deviere de la managementul clinic regulat, dar gestionabil, fără tratament invaziv (plasmă proaspătă congelată, albumină, diuretice de zi cu zi, ventilație neinvazivă)
C	54%	O deviere de la managementul clinic normal și care necesită tratament invaziv (medicamente vasoactive, infuzie de glucoză, hemodializa, intubație și ventilație mecanică, suport hepatic extracorporal, hepatectomie și transplant de salvare)

*Patogeneza IHPR.* Când masa ficatul rezidual se micșorează, are loc două procese: regenerarea hepatocitelor și moartea lor. Capacitatea ficatului rezidual de a depăși efectul hepatectomiei depinde de capacitatea sa de a limita moartea hepatocitelor și a conserva sau de a recupera o funcție sintetică, sporind regenerarea [179]. Factorii, ce limitează regenerarea:

*Factorii dependenți de pacient.* Studiind expresia factorii implicați în regenerarea ficatului, îmbătrânirea reduce capacitatea proliferativă a hepatocitelor. De asemenea, diabetul este asociat cu un risc mai mare de mortalitate p/o legată de IHPR. S-a raportat o rată de mortalitate p/o la pacienții diabetici și nediabetici de 8% și respectiv 2% [180]. Excesul de greutate (IMC 25.0-29.9) și obezitate (IMC >30.0) desigur sunt predictorii semnificativi nefavorabili postoperator, cu o rată de morbiditate crescută după rezecție hepatică la 31-75 și 42-80%, respectiv [181].

*Factorii dependenți de starea morfofuncțională a ficatului.* Ciroza, colestaza, steatoza, chimioterapia sunt cele mai importante condiții preoperatorii care afectează regenerarea și cresc riscul de IHPR. Ficatul cirotic demonstrează un nivel scăzut al factorului de creștere a hepatocitelor și altor factori de transcripție, și corespunzător, volume mai mici de ficat regenerat [182]. În 1980, mortalitatea p/o după hepatectomie majoră în rândul pacienților cu ciroza hepatică a fost la nivel de 32%; în anii 2000 rata de mortalitate a scăzut la 5-6.5%. Hepatectomia în prezența colestazei inhibă semnificativ regenerarea ficatului prin inhibarea factorilor de transcripție, implicați în proliferarea hepatocitelor [183]. Dilatarea tractului biliar, comprimă elementele vasculare hepatice și conduce la reducerea fluxului portal, însoțit de o creștere a fluxului arterial. Această reducere a fluxului portal este agravată și mai mult de hepatectomie, ceea ce contribuie la afectarea regenerării [184]. Pacienții colestatici, care au urmat rezecția hepatică, au un risc crescut de complicații postoperatorii, morbiditatea raportată în literatura este 50%, IHPR este de 5-17% [187]. Steatoza hepatică este cauzată de factori legați de stilul de viață sau ca o complicație a chemoterapiei neoadjuvante [186] și este asociată cu regenerare întârziată, sensibilitate la ischemie-reperfuzie și un risc crescut de sângerare în urma hepatectomiei. În studiile clinice, steatoza a fost asociată cu o rată crescută de morbiditate și mortalitate după hepatectomie, comparativ cu pacienții cu ficat normal (43 vs 26 și 9 vs 2%, respectiv) [183].

*Factorii dependenți de intervenția chirurgicală:* Hemoragie masivă intraoperatorie (>1000 ml) și necesitatea de hemotransfuzii, predispune pacientul la IHPR și crește morbiditatea

cu 37-43% și mortalitatea cu 7,5-9% [187]. Necesitatea de hemotransfuzie, cauzează inflamații sistemice, pierderea capacităților imunologice a organismului, cu risc sporit de infecții și sepsis [179]. La fel hemoragiile intraoperatorii provoacă dereglări în sistemul de coagulare ce duc la hemoragii p/o [188]. Injurie hepatică de tip „Ischemie-reperfuzie” apare în timpul hepatectomiei cu hemoragie masivă și hipotensiune ulterioară sau stoparea inflow-ului sau outflow-ului hepatic [189]. Ischemia hepatică și reperfuzia activează o reacție inflamatorie mediată de citokine (IL-6, TNF-a) și celule (Kupffer, neutrofile), activarea necontrolată devine distructivă și induce la apoptoza și necroza hepatocitelor [190]. În urma pierderii masei hepatice, devin dereglări al capacității vasculare hepatice, crește rezistența arterei hepatice și crește presiunea în vena portă. Mărirea tensiunii în vena portă duce la colaps microcirculator, leziuni endoteliale sinusoidale, lezarea celulelor Kupffer și lipsa ulterioară posibilității hepatocitare de regenerare până la atrofie hepatică [191]. Septicemia reprezintă un factor de risc în apariția IHPR, care afectează funcția hepatică p/o și regenerarea în mai multe moduri diferite. În plus, septicemia afectează negativ funcționarea celulei Kupffer, deoarece crește concentrația de citokine hepatice toxice și endotoxine bacteriene și au o acțiune inhibitorie asupra proliferării hepatocitare [192, 193].

*Small-for-Size Syndrome.* Formulată pentru transplant hepatic cu ficat redus, dar este aplicabil și în rezecții hepatice majore. Este un sindrom clinic, care are loc în prezența unei mase reduse a ficatului, insuficientă pentru a menține funcția hepatică normală, caracterizată prin disfuncție hepatică p/o cu hiperbilirubinemie, protrombina scăzută, hipertensiune portală și ascită [194]. Masa inadecvată funcțională a ficatului, perfuzia excesivă portală și expunerea derivatelor endotoxinelor intestinale sunt implicate în patogeneza SFSS [195].

Tratamentul IHPR. Cu toate că tehnicile chirurgicale și de tratament postoperator s-au îmbunătățit în ultimii ani, tratamentul IHPR rămâne destul de dificil. Dacă IHPR este determinată la un pacient, ia trebuie marcată de sistemul ISGLS (tab. 1.10). Pentru tratamentul specific al insuficienței hepatice, există puține opțiuni. Sistemele de sprijin hepatic sunt disponibile:

- Molecular absorbent recirculating system (MARS®). Este o dializă extracorporeală a albuminei, în care sângele este dializat și îmbogățit cu albumină [196].

- Separarea fracționată a plasmei și adsorbție (Prometheus®). Sistemul Prometheus folosește ca principiu de asemenea dializa albuminei. Toxinele conjugate de albumina sunt eliminate printr-o membrană permeabilă și albumina curățată este returnat la un pacient [197].

- Dispozitiv – Ficat bioartificial și ficat extracorporal. Sistema de sprijin bioartificial pentru ficat folosește hepatocite xenogenice sau umane crioconservate. Pentru determinarea eficienței tuturor 3 metode de sprijin a funcției hepatice, necesită să fie studiate mai profund [198].

<b>Tabelul 1.10. Managementul IHPR conform ISGLS</b>			
	<b>Gradul A</b>	<b>Gradul B</b>	<b>Gradul C</b>
Tratament specific	Nu necesită	Plasmă proaspăt congelată Albumina Diuretice zilnice Ventilație neinvazivă Transfer în ICU	Transfer în ATI Suport circulator (vazoactiv) Hemodializă Intubație și ventilare mecanică Suport extracorporal hepatic Transplant hepatic de salvare
Funcția hepatică	Sistema de coagulare adecvată (INR < 1,5) Absența simptomelor neurologice	Sistema de coagulare neadecvată (INR >1,5<2) Debutul simptomelor neurologice (somniațență, confuzie)	Sistema de coagulare neadecvată (INR ≥2) Simptome neurologice severe/encefalopatie hepatică
Funcția renală	Diureza adecvată (≥0,5ml/kg/h) Azot ureic (BUN) <150mg/dl Absența simptomelor de uremie	Diureza neadecvată (≤0,5ml/kg/h) BUN <150mg/dl Absența simptomelor de uremie	Disfuncția renală, care necesită hemodializă. BUN ≥150mg/dl. Simptome de uremie
Funcția pulmonară	Saturația arterială cu oxigen ≥90% Necesită oxigenare prin canulă sau mască	Saturația arterială cu oxigen ≤90% Necesită oxigenare prin canulă sau mască	Hipoxemie severă refractară (Saturația arterială cu oxigen ≤85%). Necesită fracții majore de oxygen
Evaluare adițională	Nu necesită	USG/CT abdomen, Rgr toracică, analize sangvine, urină	USG/CT abdomen, Rgr toracică, analize sangvine, urină. CT cerebral, monitoring cu aparate în ATI

### **1.8. Concluzii la capitolul I**

Problema CHC a devenit o problemă majoră la nivel mondial, dar și în Republica Moldova, din cauza situației epidemiologice catastrofale de HBC și HCV, ocupând locul de frunte din lume în incidența și mortalitatea prin ciroză. La fel Republica Moldova ocupă locul întâi la nivel European în cea ce ține incidența CHC la bărbați și locul întâi la nivel mondial cu rata mortalității cauzată de CHC. Numărul de pacienți diagnosticați cu CHC în SFI și SI este în continuă creștere. Odată ce un pacient a fost diagnosticat în această condiție, strategiile de tratament ar trebui să includă rezecția hepatică, terapii ablative locale sau transplant hepatic. Decizia finală în privirea terapiei alese, depinde de starea generală a pacientului, starea morfofuncțională a ficatului și performanța clinicii. Tratamentul chirurgical al MHCCR este unicul tratament potențial curativ și în combinație cu chimioterapie modernă oferă o rată de supraviețuire generală de 30-40% la 5 ani la pacienți selectați în comparație cu doar 8% cu tratament paliativ și 0% fără tratament.

## **2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI A METODELOR DE CERCETARE**

### **2.1. Caracteristica generală a loturilor de cercetare și materialului de cercetare**

Pentru realizarea obiectivelor cercetării s-a efectuat un studiu de cohortă de pronostic (retrospectiv, prospectiv) și cuprinde pacienții cu carcinom hepatocelular și metastaze hepatice ale cancerului colorectal tratați în clinica de chirurgie 2 pe perioada anilor 2006-2018. Lucrarea a fost realizată la Catedra Chirurgie 2 și Laboratorul de cercetări științifice „Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv” a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Pe baza pacienților tematici internați în secția de Chirurgie hepatobiliopancreatică a SCR, la fel au fost analizate datele obținute în secțiile Chirurgie Viscerală-abdominală și endocrină, chirurgie colorectală, chirurgie endovasculară, laborator, morfopatologie, Catedra Morfopatologie, Radiologie și Imagistică a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Pentru a realiza scopul acestei lucrări au fost selectați 198 de pacienți cu carcinom hepatocelular și MHCCR. Dintre care, retrospectiv s-au analizat 92 de pacienți, care s-au tratat în perioada anilor 2006-2012 în clinica de chirurgie 2 (lotul de control) și prospectiv, alții 106 de pacienți tratați în aceeași clinică (lotul de cercetare) în perioada 2012-2018.

Managementul pacienților din lotul de cercetare a corespuns protocoalelor de diagnostic și tratament al CHC și cancerului hepatic metastatic utilizate la Catedra de Chirurgie 2, evaluate conform cerințelor a EASL (European Association for Study of the Liver), AASL (American Association for the Study of liver Disease), EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), ESOT (European Society for Organ Transplantation). Luând în considerație studiu de pronostic (retrospectiv și prospectiv) al studiului, s-au analizat rezultatele tratamentului aplicat în ambele grupe cu evaluarea metodelor mai eficiente, pentru aplicarea lor în managementul ulterior în practica clinică de zi cu zi.

Criteriile de includere în studiu:

1. Vârsta 18-75 ani.
2. Tumori primare hepatice grefate pe un ficat normal și pe un ficat cirotic.
3. Tumorile metastatice a ficatului.
4. Pacient care a semnat acordul informat sau reprezentantul legal al acestuia.

Criteriile de excludere au fost:

1. Pacienți, care au refuzat tratament chirurgical.
2. Pacienții, care au refuzat să fie înrolați în studiu.
3. Stadiu avansat și terminal al bolii.

În total, în studiu au fost incluși 198 de pacienți, internați în clinica de chirurgie 2 IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Lotul de control (92 pacienți) împărțit în 2 subgrupe: a) L<sub>0</sub>A Pacienți cu carcinoma hepatocelulă supuși tratamentului chirurgical cu CHC tratați prin rezecție 46 de cazuri, b) L<sub>0</sub>B Pacienți cu cancer hepatic metastatic MHCCR 46 de pacienți. Lotul de cercetare a inclus 106 pacienți, împărțit în 3 subgrupe: a) L<sub>c</sub>A cu CHC supuși rezecției – 46 pacienți, b) L<sub>c</sub>B cu cancer metastatic – 46 pacienți și L<sub>c</sub>C 14 pacienți transplantați (fig. 2.1).

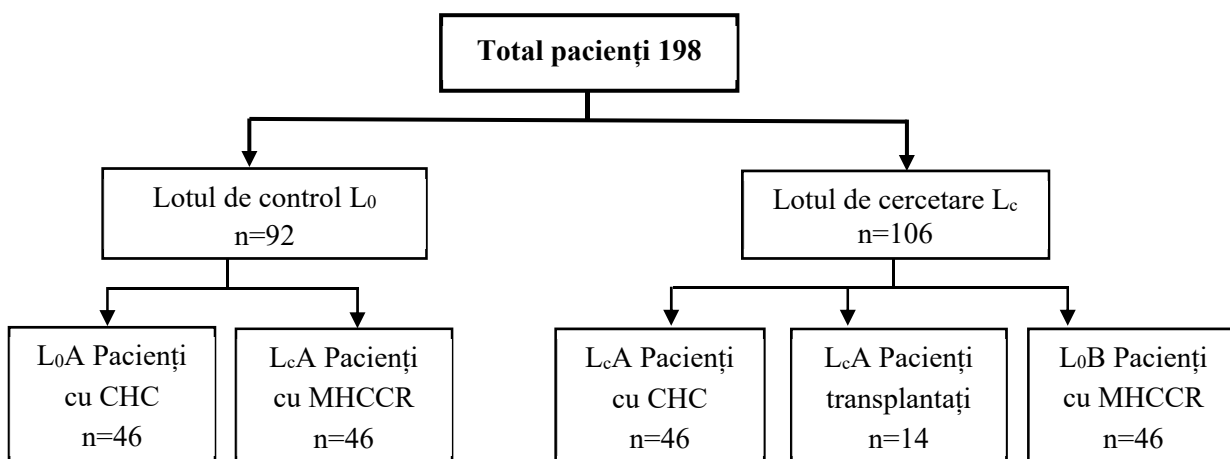


Figura 2.1. Design-ul cercetării

Au fost analizați mai mulți factori ce influențează în mod direct și indirect asupra apariției deciziilor de alegere a metodei optime de tratament, complicațiilor perioperatorii, morbiditatea și mortalitatea postoperatorie, supraviețuirea generală și fără recidivă la pacienți cu CHC și MHCCR, supuși rezecției. Acestea variabile includ: vârsta, factori de risc (HBV, HCV, steatoza, fibroza, ciroza hepatică), metodele de diagnostic, evaluarea indicilor de laborator și markerii tumorali (AFP, CEA), evaluarea morfologică (biopsia) a ficatului preoperator, imagistică, metode de tratament aplicat (tipul de rezecție, transplant), Tratament chirurgical în MHCCR cu complicațiile survenite la fiecare metodă. Morbiditatea (complicațiile intra- și p/o) și mortalitatea. Recidivarea, supraviețuirea generală în fiecare subgrupă și la fiecare metodă de tratament.

Raport femeii/bărbați (fig. 2.2) în ambele loturi de studii a constituit 94:104, cu un număr semnificativ mai mare de bărbați în

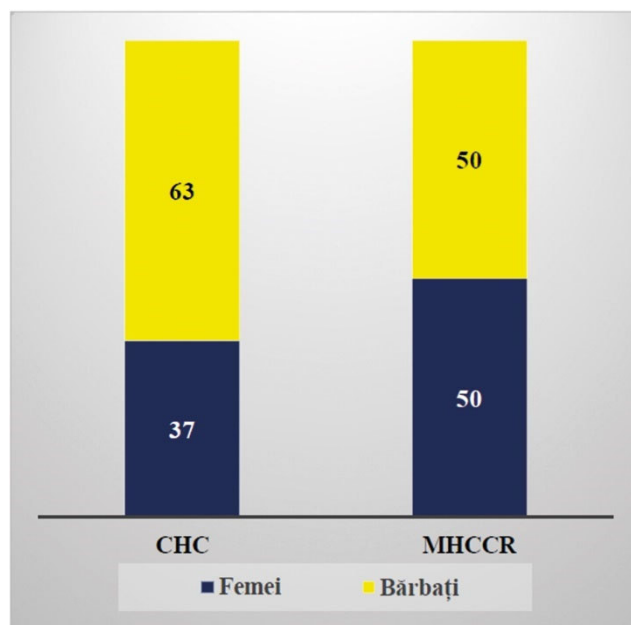


Figura 2.2. Structura loturilor de cercetare în funcție de sex (%)



grupul de pacienți cu CHC (30 femei și 76 bărbați), ce corespunde statisticii la nivel Republican, unde incidența CHC la bărbați 17,7, dar la femei constituie 7,8. În grupul de pacienți cu MHCCR diferențe statistice între femei și bărbați nu s-au observat 46 femei/46 bărbați.

Vârsta medie a tuturor pacienților incluși în studiu constituie 55,9±6,2 ani (tab 2.1). Numărul 62,2% de cazuri de CHC, la pacienți supuși unui tratament, este înregistrată la vârsta 40-69 de ani și un număr de mai mult de 64% de cazuri de rezecții hepatice la pacienți cu MHCCR la vârsta cuprinsă între 59-69 ani (Î 95% -9.8802%-13.9478% P = 0.7702).

<b>Tabelul 2.1. Mediile comparative a vârstei în loturi de cercetare (ani)</b>				
	CHC		MHCCR	
	VM±DS V <sub>min</sub> -V <sub>max</sub>	95% Î, t, p	VM±DS V <sub>min</sub> -V <sub>max</sub>	95% Î, t, p
Lotul de cercetare	52.80±12,94 (20-75)	-3.0125 până 3.1925 t-statistic= 0.057 P = 0.9545	54,86±10,5 (33-74)	-2.1858 până 3.2858 t-statistic =0.396 P = 0.6926
Lotul de control	52.89±13,24 (21-75)		55,41±12,5 (26-84)	
VM – Valorile medii. DS – Deviere Standard, Î – intervalul de încredere				

<b>Tabelul 2.2. Mediile comparative a duratei diagnosticului pozitiv în loturi de cercetare (luni)</b>				
	CHC		MHCCR	
	VM±DS V <sub>min</sub> -V <sub>max</sub>	95% Î, t, p	VM±DS V <sub>min</sub> -V <sub>max</sub>	95% Î, t, p
Lotul de cercetare	2,20±1,81 (1-12)	-0.2893 până 1.0693 t-statistic= 1.141 P= 0.2571	1,65±0,9 (1-5)	-0.1487 până 0.5887 t-statistic =1.185 P = 0.2390
Lotul de control	2,59±1,45 (1-6)		1,87±0,88 (1-4)	
VM – Valorile medii. DS/ES – Deviere Standard/Eroare Standard, Î – intervalul de încredere				

Durata diagnosticului pozitiv al cancerului hepatic primar și metastatic (de la momentul depistării unei tumori în ficat până la tratament chirurgical) în mod direct influențează asupra alegerii metodelor corecte de tratament, conform stadiului bolii. Ambele grupe de cercetare nu au demonstrat nici-o diferență semnificativ statistică în cea ce ține de durata diagnosticului pozitiv, cea ce ne permite de a primi rezultate mai veridice în studierea metodelor de tratament în fiecare grupă cu analiza morbidității și mortalității postoperatorie, SG și SFR. Durata medie de la stabilirea diagnosticului de CHC până la tratament a constituit 2,59 de luni în lotul de control și 2,2 în lotul de cercetare, la fel durata medie de la stabilirea diagnosticului de MHCCR până la tratament chirurgical a fost de 1,87 luni în lotul de control și 1,65 în lotul de cercetare.

## **2.2. Evaluarea marcherilor virali ca factor etiologic și de predicție în dezvoltarea CHC**

Din 106 de pacienți cu CHC, analiza seropozitivă la HCV sau HBV a fost demonstrată în 104 de cazuri ce constituie 96,7%, ca monoinfecție sau în combinație. CHC s-a dezvoltat la 50 (47,1%) pacienți cu serologie pozitivă la HBV, 26 (24,5%) pacienți cu HCV pozitiv și la 28 (26,33%) din cazuri s-a determinat co-infecție a virusului hepatitei B și C. Așadar, incidența

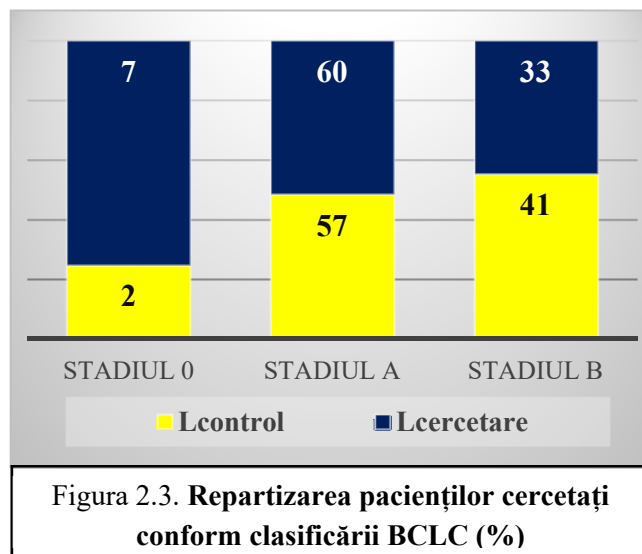
cumulativă (73,43%) este semnificativ mai mare la pacienți HBV pozitivi, fie ca monoinfecție sau combinată cu HCV. De asemenea, un risc major de apariția CHC la pacienții cu hepatită cronică sau ciroză cauzată de HCV. Totodată ar trebui de remarcat că în monoinfecție cu HCV carcinomul hepatocelular se întâlnește doar pe fondalul unei ciroze hepatice (tab 2.3).

<b>Tabelul 2.3. Marcherii virali la pacienți cu CHC incluși în studiu</b>							
	Hepatită cronică		Ciroză hepatică		Ficat normal		<b>95% ÎI, <math>\chi^2</math>, gl=1, p</b>
	n	%	n	%	n	%	
HBV	44	<b>41,5</b>	6	<b>5,6</b>	-	-	-6.1011% până 51.4491% $\chi^2=2.855$ P = 0.09112.
HBV+HCV	18	<b>16,9</b>	10	<b>9,43</b>	-	-	-24.7753% până 31.3653% $\chi^2=0.283$ P = 0.5945
HCV	0	<b>0</b>	26	<b>24,5</b>	-	-	9.92% până 45.20% z-st=12.043 P < 0.0001
Abs march virali	-	-	-	-	2	<b>2,07</b>	0.00% până 85.22% z-st=0.152 P = 0.8791

$\chi^2$  – csi pătrat, ÎI – intervalul de încredere

### 2.3. Clasificarea și stadializarea pacienților cu cancer hepatic primar

În lotul de control (clasificarea BCLC), care include 46 de pacienți cu CHC, doar un pacient (2,17%) a îndeplinit criteriile stadiului foarte incipient (stadiul 0), 26 (56,52%) pacienți au corespuns stadiului incipient și au fost supuși unui tratament potențial curativ – rezecției hepatice, în stadiul intermediar (stadiul B) au fost repartizați 19 (41,31%). În lotul de cercetare, care include 60 pacienți cu CHC stadiul 0 a fost determinați 4 (6,6%) pacienți și stadiul A la 36 (60,0%). Din acest lot încă 14 pacienți din stadiul A au suportat transplant de ficat, alții 22 a fost supuși rezecției hepatice, restul 20 (33,4%) pacienți au fost clasificați în stadiul intermediar (fig. 2.3).



Ambele loturi au fost reprezentate în toate stadiile aproximativ totuna, dar cu o diferență statistică considerabilă în stadiul 0. Pentru a determina prezența cazurilor de întâmplare în distribuția pacienților în stadii de boală conform BCLC, s-a utilizat calcularea testului de independență în distribuire  $\chi^2$  test Pearson și este egală cu 15,69, unde semnificația asimptomatică este egală cu ,008, cu o rată de probabilitate 17,74 (semnificația asimptomatică, 003). Luând în considerație datele obținute putem constata, că repartizarea în grupe a fost efectuată conform stadiului bolii cu posibilitatea de a obține rezultate statistic veridice în fiecare subgrupă.

## 2.4. Clasificarea și stadializarea pacienților cu MHCCR supuși tratamentului chirurgical

Pentru acest studiu am selectat pacienți cu MHCCR, care au fost supuși rezecției de ficat. În total în studiu au fost incluși 92 de pacienți. Fiecare lot câte 46 de pacienți, toți fiind supuși rezecției chirurgicale a metastazelor hepatice. Am analizat evoluția pre-și p/o a bolii, ducând contul de focarul primar, dar fără a stratifica statistic reușitele operațiilor la focarul primar (fig. 2.4).

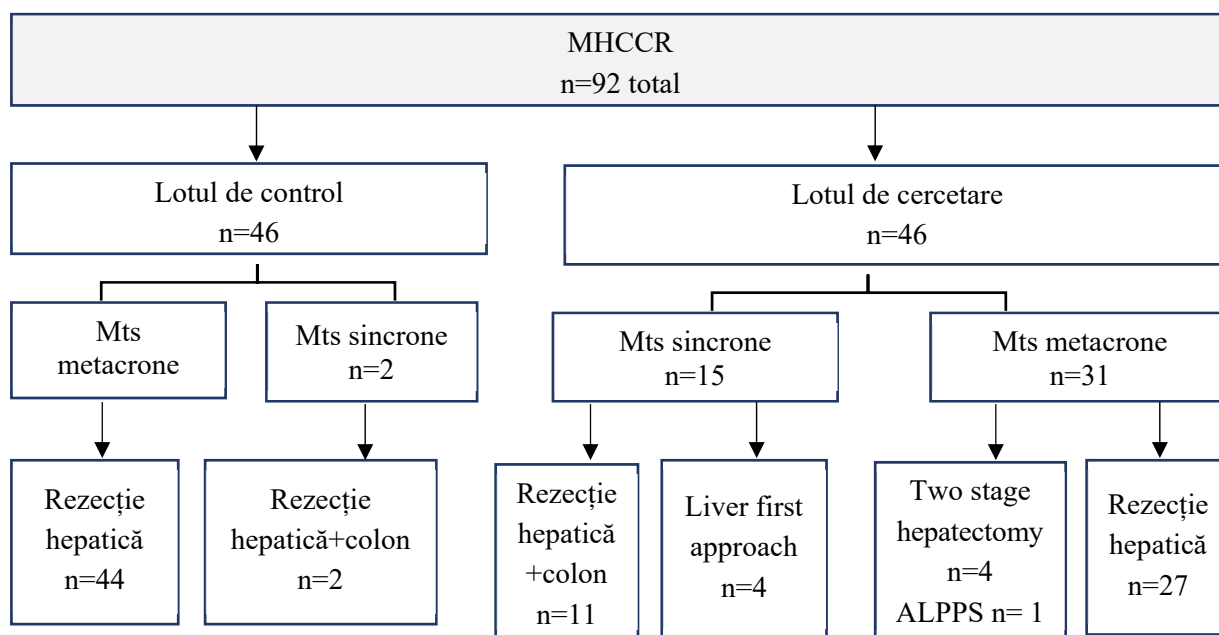


Figura 2.4. Structura MCCR în loturi

Toate metastazele, din ambele loturi s-au determinat sincron cu tumora primară sau metacrone peste un oarecare timp după înlăturarea cancerului colorectal. În grupa de control rezecția hepatică pentru Mts metacrone s-a efectuat în 44 (95,7%) cazuri și în 2 (4,7%) cazuri pentru metastaze sincrone, efectuând simultan rezecția hepatică și colonică. În lotul de cercetare Mts metacrone au fost rezecate în 31 (67,4%) cazuri, iar rezecția metastazelor simultane s-a efectuat la 15 (32,6%) pacienți (tab. 2.4). Metastazele simultane, până nu demult a fost considerate ca o contraindicație pentru rezecție hepatică. Dar datorită performanței considerabile în domeniul chimioterapiei și progrese importante în chirurgia hepatică, abordarea chirurgicală a metastazelor sincrone, a dovedit să fie rațională, din punct de vedere a supraviețuirii mult mai îndelungate la pacienți supuși unui tratament combinat. Pe durata anilor de cercetare, s-au lărgit și criteriile de tratament chirurgical, cum ar fi: număr nelimitat de Mts sau afecțiune bilobară, la fel ca și dimensiunile tumorii. Acești criterii nu pot fi depășite prin abordarea clasică și din aceste motive în practica clinică s-au introdus diferite modalități de abordare chirurgicală, cum ar fi: „Liver first approach”, sau „Two-stage hepatectomy” în cazul metastazelor bilobare, ALPPS procedure

în cazul tumorilor voluminoase. Datorită faptului de extindere a criteriilor de rezecabilitate 4 pacienți (6,0%) au beneficiat de „liver first approach” cu înlăturarea primară a metastazelor, pentru a controla boala metastatică și rezecția focarului primar în a 2-a etapă. Alții 4 (6,0%) pacienți au fost supuși unor rezecții hepatice etapizate, așa numite „two-stage hepatectomy”, pentru a avea posibilitate de a înlătura toate metastazele, ce ocupau un volum major a ficatului funcțional.

	Rezeecție sincronă		Rezeecție Mts metacrone		Liver first approach		Two-stage hepatectomy		ALPPS
Lotul de cercetare	11	23,9%	26	56,7%	4	8,7%	4	8,7%	1 (2%)
Lotul de control	2	4,3%	44	95,7%	0	0%	0	0%	0
<b>95% ÎÎ, x<sup>2</sup>, gl=1, p</b>	-46.6670% până 49.3788% x <sup>2</sup> =0.363 P = 0.5467		19.0789% până 57.9250% x <sup>2</sup> =16.060 P = 0.0001		0.00% până 68.47% z-st 1.548 P = 0.121795		0.00% până 68.47% z-st 1.548 P = 0.121795		0.00% până 97.73% z-st 0.101 P = 0.9199

*x<sup>2</sup> – csi pătrat, ÎÎ – intervalul de încredere*

Operabilitatea și rezecabilitatea MHCCR. Când vorbim de operabilitatea pacientului, ne referim la capacitatea unui pacient de a tolera o rezecție hepatică și include următorii factori, cum ar fi: comorbiditățile și starea generală de performanță. Rezecabilitatea unei tumori include factorii atât tehnici cât și oncologici. Tumorile sunt rezecabile din punct de vedere tehnic, atunci când toate metastazele pot fi îndepărtate cu margini negative, care economisesc cel puțin două segmente adiacente ale ficatului și cu păstrarea fluxului adecvat de sânge și de drenaj biliar cu un parenchim hepatic rezidual adecvat, pentru a menține toate funcțiile hepatice. Sistemă de stadializare de la European Colorectal Metastases Treatment Group (ECMTG), subdivizează \*M din clasificarea TNM în M1a: MHCCR rezecabile, M1b: MHCCR potențial rezecabile, M1c: MHCCR inițial nerezecabile. Luând în considerație datele clinice și paraclice, toți pacienții au fost grupați în 3 grupe, din punct de vedere a rezecabilității metastazelor hepatice (tab. 2.5), (fig. 2.5).

1. M1a – Mts rezecabile – Lotul de cercetare 35, lotul de control 40.
2. M1b – Mts potențial rezecabile – Lotul de cercetare 6, lotul de control 3.
3. M1c – Mts inițial nerezecabile – Lotul de cercetare 5, lotul de control 3.

	Lotul de cercetare		Lotul de control		<b>95% ÎÎ, x<sup>2</sup>, gl=1, p</b>
	%	N	%	n	
M1a – Mts rezecabile	<b>67,4%</b>	35	<b>90,78%</b>	40	5.0132% până 40.8978% x <sup>2</sup> =6.262 P = 0.0123
M1b – Mts potențial rezecabile	<b>10,8%</b>	6	<b>4,61%</b>	3	-50.0289% până 46.4397% x <sup>2</sup> =0.085 P = 0.7701
M1c – Mts inițial nerezecabile	<b>21,8%</b>	5	<b>4,61%</b>	3	-40.9629% până 59.5239% x <sup>2</sup> =0.373 P = 0.5414

*x<sup>2</sup> – csi pătrat, ÎÎ – intervalul de încredere*

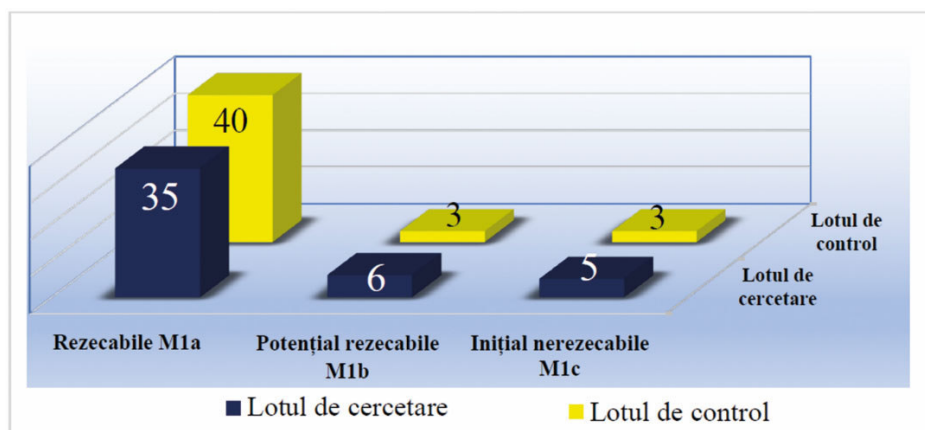


Figura 2.5. Ponderea pacienților conform ECMTG în loturi

Sporirea numărului pacienților cu MHCCR potențial rezecabili în lotul de cercetare a fost determinată de revizuirea atitudinii de abordare a pacienților cu Mts hepatice multiple și masive, ce necesitau hepatectomii majore și în unele cazuri etapizate. Conform datelor obținute preoperator (imagistic, laborator, morfologic), în unele cazuri, s-a acceptat o tactică chirurgicală agresivă, fără un risc mai mare de complicații severe (hemoragie i/o, IHPH) cu obținerea unei supraviețuiri generale aproximativ egale în comparație cu pacienții operați în stadiul M1a. Toți pacienții în stadiul M1b și M1c au fost supuși chimioterapiei neoadjuvante pentru a micșora volumul tumoral, corespunzător s-a mărit volumul hepatic funcțional cu scopul de conversie a tumorii inițial nerezecabile și potențial rezecabile în tumori rezecabile cu obținerea criteriilor de rezecabilitate.

## 2.5. Explorarea funcțională a ficatului

Perioperator, pentru a identifica starea funcțională hepatică, sindromal sunt expuse, argumentate și evaluate: sdm citolitic, excreto-biliar, hepatopriv (anexa 3).

Am analizat diferența valorilor medii în ambele loturi, pentru a exprima prezența și evoluția sindroamelor de injurie hepatică pre- și p/o în 1 și a 5 zi p/o. Sindromul de citoliză prezent în ambele loturi, dar în valori minimale de creștere a ALT (45,67 și 43,23) și AST (50 și 52) în valori medie corespunzător în lotul de cercetare și în lotul de control. Așadar, putem constata absența diferenței statistice la internare între loturi. Prin urmare sindromul de citoliză este prezent în valori egale și nu au influențat asupra nivelului acestor valori în perioada p/o. Putem determina unele valori crescute ale ALT în lotul de control față de lotul de cercetare la 1 (182 vs 146) și a 5 zi p/o (130 vs 180), la fel ca și AST la 1 (223 și 187) și 5 zi p/o (144 și 143).

## 2.6. Evaluarea markerilor tumorali ca indice diagnostic a tumorilor hepatice primare

Conduita optimală a pacienților cu cancer hepatic primar sau metastatic, necesită evaluarea biomarkerilor tumorali (oncomarkerilor). Markerii tumorali sunt importanți pentru diagnosticul,

stadializarea, monitorizarea tratamentului și detectarea recurenței în multe tipuri de cancer. Aceste cunoștințe sunt cruciale în interpretarea zilnică a imaginilor pacienților oncologici și non-oncologici. Cu toate acestea, radiologii ar trebui să fie, de asemenea, conștienți de limitările celor mai frecvent utilizați markeri tumorali și nu ar trebui să fie utilizați exclusiv, ci interpretați împreună cu imagistica de diagnostic, istoricul clinic și examenul fizic care vor ajuta la optimizarea îngrijirii și managementului multidisciplinar al pacienților oncologici.

Markerul tumoral AFP la pacienți cu carcinom hepatocelular s-a efectuat în 100% de cazuri, având un rol diagnostic, de estimarea metodei de tratament, la fel ca și un rol de pronostic. Rezultate adevărat pozitive – 100 și cele fals negative – 6, Sensibilitatea AFP la pacienți cu CHC în lotul de control și cel de cercetare este relatat în tabelul 2.6.

Statistica	Valoarea		95% Î	
	L control	L cercetare	L control	L cercetare
Sensibilitatea	<b>86.96%</b>	<b>94.34%</b>	78.32% până 93.07%	88.09% până 97.89%
Specificitatea	<b>93.48%</b>	<b>96.30%</b>	86.34% până 97.57%	90.79% până 98.98%
Valoarea Predictivă	87.76%	96.15%	80.83% până 92.41%	90.52% până 98.50%
Acuratețe	90.22%	95.33%	84.98% până 94.10%	91.57% până 97.74%

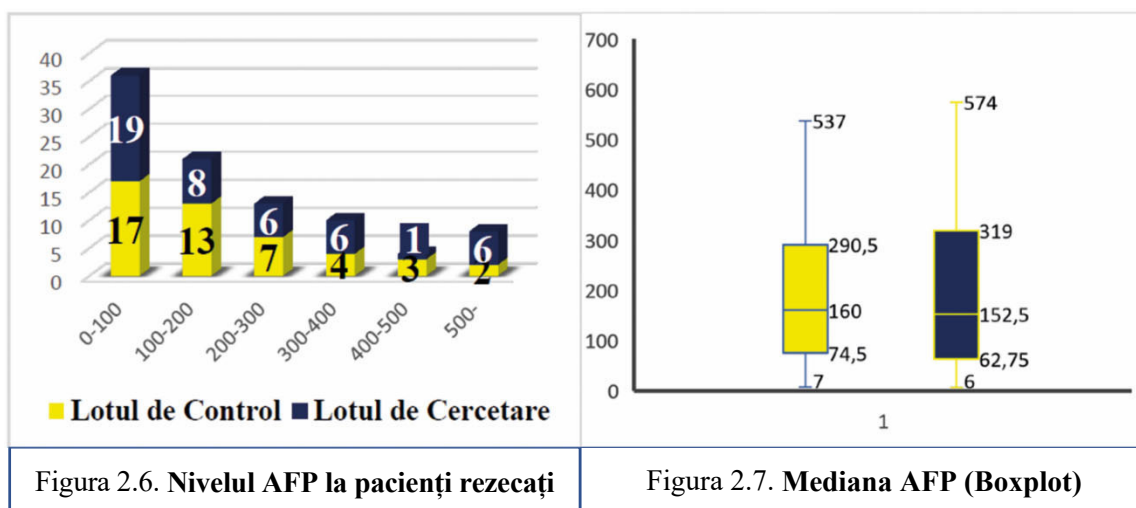
Valoarea minimală de AFP în lotul de cercetare a constituit 1 U/ml, dar valoarea maximă 935 U/ml, rată medie de 243,8 U/ml cu o eroare standard a valorilor medii de 20,142. Valoarea minimală de AFP în lotul de control 1 U/ml, valoarea maximă 845 U/ml, rată medie fiind de 204,14 U/ml, cu o deviere standard 17,74 U/ml (tab. 2.7)

	CHC Rezeție	
	VM±DS V <sub>min</sub> -V <sub>max</sub>	95% Î, t,p
Lotul de cercetare	<b>217,9±214,6 (1-935)</b>	-97.7298 până 47.7298 t-statistic=0.682 P = 0.4970
Lotul de control	<b>192,9±143,4 (9-596)</b>	

VM – Valorile medii. DS – Deviere Standard, Î – intervalul de încredere

Valorile medii a AFP mai mari în lotul de cercetare sunt explicate prin extinderea indicațiilor pentru tratament chirurgical a CHC. De asemenea, valorile medii crescute a nivelului de AFP în grupul de CHC supuși rezeției chirurgicale de 217,9 în lotul de cercetare față de 192,2 în lotul de control au fost determinate de gradul mai avansat a tumorii. Valoarea predictivă a nivelului de AFP este demonstrată prin nivelul sporit a valorilor medii la pacienți supuși rezeției 152,2 în lotul de cercetare vs 160 în lotul de control (fig. 2.6-2.7).

Pentru a verifica gradul în care valorile reale, empirice ale AFP se abat de la valorile teoretice, determinate în general cu ajutorul mediilor sau al ecuațiilor de regresie, am utilizat metoda analizei dispersionale unifactoriale a AFP în fiecare subgrupă de cercetare în ambele loturi. Datele, privind analiza predicției a nivelului mediu de AFP asupra metodei de tratament sunt



reflectate în anexa 4.  $F$  calculat este mai mic decât  $F_{critic}$  și se acceptă ipoteză nulă ( $H_0$ ), deci mediile a AFP din grupe nu diferă semnificativ unele de altele, iar eventualele diferențe care apar pot fi puse pe seama întâmplării. În acest caz, AFP este independentă de factorul de grupare (*subgrupa* de rezecție hepatică). Așadar, analiza dispersională este punctul final al analizei și putem constata, că nivelul mediu de AFP de 205,4 U/ml, în afară de rol diagnostic are și un rol de predicție a metodei de tratament cu rezultate corespunzătoare la distanță (anexa 4).

Luând în considerație specificitatea AFP de 96%, putem constata nivelul mărit ca o metodă certă de diagnostic primar și recidiva de CHC. Dar prezența rezultatelor fals pozitive în hepatite toxice, insuficiență hepatică, ciroză, la fel ca și prezența rezultatelor fals negativ de AFP în CHC, ne impune să interpretăm diagnosticul pozitiv doar în combinație cu altă metodă de diagnostic, iar titrarea doar AFP ca o metodă de screening, dar și nu de supraveghere a pacienților cu un risc înalt de apariție CHC în perioada p/o.

În perioada postoperatorie, nivelul seric de CEA se mărește inițial până la aprecierea recidivei la CT, RMN sau ultrasonografie. Din acest motiv, toți pacienții sunt monitorizați fiecare 3 luni primii 5 ani. Un nivel mai ridicat de CEA poate fi la fumători, cancer gastric, hepatic, pancreatic, unele tumori benigne, inflamații cronice ale tractului digestiv (pancreatită, colită, ciroză hepatică). Rezultate adevărat pozitive – 44 și cele fals negative – 2 au fost în lotul de cercetare și adevărat pozitive – 41 și cele fals negative – 5 Sensibilitatea CEA la pacienți cu CHC în lotul de control și cel de control este relatat în tabelul 2.8.

<b>Tabelul 2.8. Sensibilitatea și specificitatea CEA la pacienți cercetați cu MHCCR</b>				
Statistica	Valoarea		95% ÎI	
	L control	L cercetare	L control	L cercetare
Sensibilitatea	89.13%	95.65%	76.43% până 96.38%	85.16% până 99.47%
Specificitatea	86.96%	93.48%	73.74% până 95.06%	82.10% până 98.63%
Valoarea Predictivă	87.23%	93.62%	76.29% până 93.55%	83.06% până 97.77%
Acuratețe	88.04%	94.57%	74.31% până 90.27%	87.77% până 98.21%

Valoarea minimală de CEA în lotul de cercetare a constituit 2 ng/ml, dar valoarea maximă 542 ng/ml, rată medie de 183,7 ng/ml cu o eroare standard a valorilor medii de 20,7. Valoarea minimală de CEA în lotul de control 6 ng/ml, valoarea maximă 469 ng/ml, rată medie fiind de 170,6 ng/ml, cu o deviere standard 17,2 ng/ml (tab 2.9).

Tabelul 2.9. Mediile comparative a CEA în loturi de cercetare (ng/ml)		
	VM±DS V <sub>min</sub> -V <sub>max</sub>	95% ÎĪ, t,p
Lotul de cercetare	<b>183,73±141 (2-542)</b>	-239.1397 to 212.8797 t-statistic = -0.115 P = 0.9089
Lotul de control	<b>170,6±117,1 (6-469)</b>	

Valorile medii a CEA în lotul de cercetare (187,73 ng/ml) sunt mai mare cu 7,1% decât valorile medii a CEA în lotul de control (170,6 ng/ml), pot fi explicate prin extinderea indicațiilor de tratament chirurgical a metastazelor multiple, bilobare, la fel ca și a metastazelor inițial nerezecabile convertite în potențial rezecabile. Totuși calculând eroarea medie de 3,78 la fiecare lot cu P = 0.9089, putem constata o diferență nesemnificativă statistic a valorilor medii a CEA. Prin analiza mediilor comparative în ambele loturi de cercetare am determinat o variație majoră de nivelul de CEA de la 2 ng/ml până la 542 ng/ml, dar cu valoare medie mai mică de trei ori decât cea maximală. Prin aceste date controversate putem remarca, că nivelul seric de CEA nu poate prezice rezecabilitatea tumorii hepatice. Pentru a determina valoarea predictivă a nivelului mediu de CEA în loturi am evaluat valoarea medie de 177,1 prin analiza dispersională unifactorială. F calculat este mai mic decât F<sub>critic</sub> și se acceptă ipoteză nulă (H0), deci mediile a CEA din grupe nu diferă semnificativ unele de altele, iar eventualele diferențe care apar, pot fi puse pe seama întâmplării. În acest caz nivelul mediu de 177 ng/ml poate fi considerat ca un predictor a rezecțiilor hepatice a pacienților cu metastaze hepatice a cancerului colorectal (anexa 4). Nivelul CEA în ambele loturi de cercetare se determină mai des la nivelul până la 100 ng/ml în 38,04%, urmează 25% în grupul de pacienți cu nivelul de CEA de la 100-200 ng/ml (fig. 2.8, 2.9).

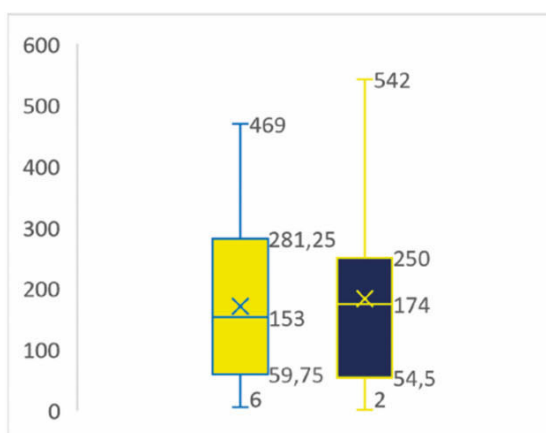


Figura 2.8. Mediana nivelului CEA la pacienți cu MHCCR

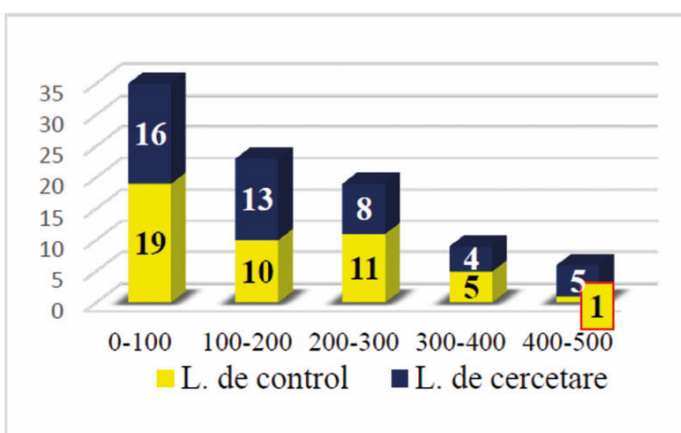


Figura 2.9. Nivelul CEA în loturi de cercetare



Datele evaluate la pacienți din ambele loturi pare de a fi dovadă unei corelații între nivelul de CEA și nivelul de dezvoltare a MHCCR în dimensiuni, și mai ales în numărul nodurilor, dar relația cauza-efect între acestea două variabile nu a fost demonstrată statistic (tab. 2.10).

Nr Mts	CEA 0-100		CEA 100-200		CEA 200-300		CEA 300-500	
	n (%)	95% ÎÎ, x <sup>2</sup> , gl=1, p	n (%)	95% ÎÎ, x <sup>2</sup> , gl=1, p	n (%)	95% ÎÎ, x <sup>2</sup> , gl=1, p	n (%)	95% ÎÎ, x <sup>2</sup> , gl=1, p
1	19 (20,6)	-24.1436% până	14 (15,2)	-28.6026% până	6 (6,5)	-33.6220% până	8 (8,7)	-36.5748% până
2 și mai mult	16 (17,4)	28.1024% 0.049 P = 0.8250	9 (9,8)	32.4329% 0.134 P = 0.7140	13 (14,1)	34.9709% 0.217 P = 0.6410	7 (7,7)	35.9823% 0.005 P = 0.9459

x<sup>2</sup> – csi pătrat, ÎÎ – intervalul de încredere

Determinările seriate a CEA pot fi utilizate cu scop de a evalua apariția recidivei locale sau prezența metastazelor a cancerului colorectal, la fel putem accepta faptul că, producția și excreția CEA de celule tumorale este liniară în funcția de numărul și volumul tumorii, este un factor de predicție de rezecabilitatea tumorii. Tot din acestea considerente, pe viitor, poate fi posibilă evaluarea nivelului de CEA în perioada postoperatorie pentru determinarea distrugerii complete a metastazelor, la fel ca și apariția tumorii „de novo”. Nivelul CEA în perioada postoperatorie, comparativ cu cea din perioada preoperatorie, va servi faptul de alegerea terapiei adjuvante.

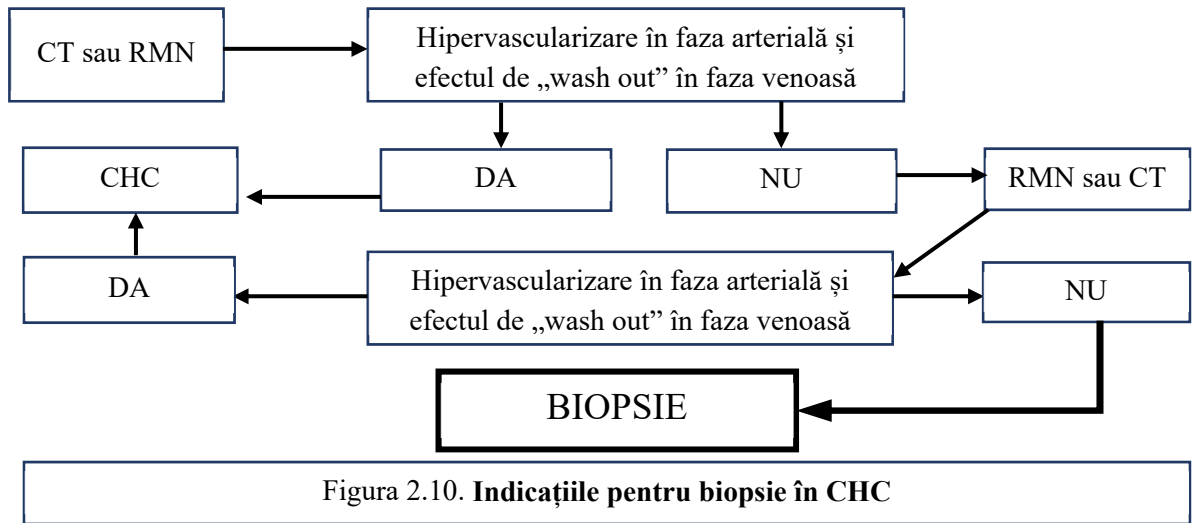
## **2.7. Evaluarea morfologică a țesutului tumoral și hepatic ca o metodă de diagnostic și elaborarea planului de tratament**

Biopsia hepatică mult timp a fost considerată o componentă integrantă a diagnosticului. Cu toate că evaluarea histologică a ficatului este importantă în evaluarea prognosticului și în tactica de tratament, tehnicile non-invazive (de exemplu, imagistica) pot înlocui utilizarea biopsiei hepatice în acest context, în special evaluarea fibrozei hepatice. Datorită prezentării imagistice complexe a cirozei, diagnosticul de CHC pe fondul fibrozei extensive, cu formarea unor noduli de regenerare și modificări morfologice ale ficatului prezintă o provocare. Ca rezultat, evaluarea histologică este necesară pentru a face un diagnostic definitiv. Cu toate acestea, biopsia a unui CHC suspectat nu este lipsită de riscuri. În primul rând, o biopsie este o procedură invazivă, care poate provoca durere și disconfort, și poate necesita sedare pentru a efectua în mod satisfăcător. În rândul doi, crește potențialul de a crea o sursă de infecții, sau provoacă leziuni vasculare, ceea ce poate duce la hemoragie. Și, în rândul trei, cea mai gravă complicație, care poate apărea, este diseminarea procesului tumoral pe traiectul dispozitivului de biopsie.

Biopsia hepatică are trei indicații principale:

1. Evaluarea diagnostică a formațiunii tumorale hepatice.
2. Stadializarea bolii.
3. Ajustarea deciziei în managementul terapeutic.

Evaluarea diagnostică a tumorii hepatice va fi efectuată atunci, când diagnosticul imagistic repetat nu oferă date certe de CHC sau metastaze hepatice (fig. 2.10).



La fel ca diagnosticul unei formațiuni de volum, biopsia hepatică permite evaluarea ficatului „sănătos” cu diagnosticarea altor boli hepatice coexistente: hepatită cronică virală, autoimună, ciroză hepatică, steatoză hepatică (fig. 2.11, 2.12, 2.13, 2.14, 2.15).

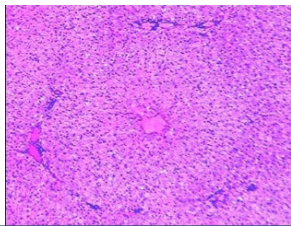


Figura 2.11. Ficat normal

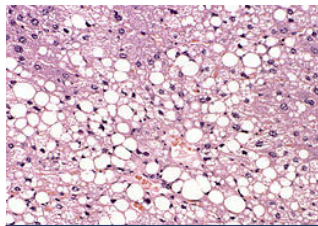


Figura 2.12. Steatoză

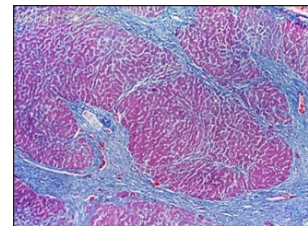


Figura 2.13. Ciroză hepatică

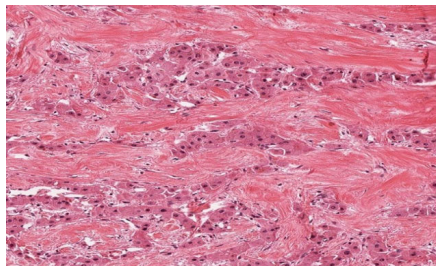


Figura 2.14. CHC, forma fibrolamelară.  
Colorația HE x10

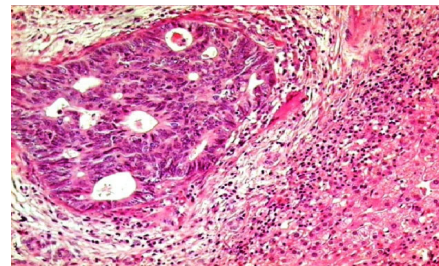


Figura 2.15. Mts hepatice a cancerului  
colorectal. Colorația HE

Utilizarea biopsiei hepatice pentru evaluarea tumorii hepatice în clinica de chirurgie 2 este controversată și foarte variabilă. În plus, utilizarea biopsiei hepatice depinde aproape întotdeauna de scenariul clinic specific. De exemplu, evaluarea leziunilor tumorale necesită luarea în considerare prezența unei boli hepatice cunoscute, sau necunoscute, care stă la baza tumorii hepatice. Biopsie transcutanată ghidată imagistic este o metodă acceptată ca metodă standard pentru prelevarea unui fragment de ficat și țesut tumoral, considerată în prezent modalitate

rentabilă. Biopsia ghidată la CT, este utilizată, în risc de traumatism a venelor hepatice, când tumora hepatică a fost plasată în S IV și S VIII hepatic pe venele hepatice.

Biopsia transcutanată ghidată sonografic (fig. 2.16) a fost efectuată în 25 cazuri, din care la 15 de pacienți din grupul de control și 10 cazuri din grupa de cercetare. În marea majoritatea cazurilor indicația pentru biopsie hepatică transcutanată, necesitatea de a confirma diagnosticul de CHC – 10 în lotul de control și 5 în lotul de cercetare (tab 2.11).



Figura 2.16. Biopsie hepatică transcutană ghidată sonografic

<b>Tabelul 2.11. Tipurile de biopsii efectuate în grupuri de cercetare</b>					
	Lotul de control		Lotul de cercetare		
	CHC Rezeție	MHCCR	CHC Rezeție	MHCCR	
Biopsie transcutană ghidată sonografic	n=10 (21%)	n=5 (11%)	n=5 (15%)	n=5 (17%)	25
Biopsie transcutană ghidată CT	-		n=1 (2%)	n=1 (2%)	2
Biopsie prin laparoscopie	n=9 (19%)	n=2 (4%)	n=3 (6%)	n=2 (4%)	16
<b>Total</b>	19	7	11	11	

Îmbunătățirea semnificativă a sensibilității și specificității metodelor ne invazive de diagnostic al CHC și al MHCCR, a determinat micșorarea necesității de biopsie diagnostică, mai ales, în cazuri tumorilor rezecabile. Dar în multe cazuri rămâne necesitatea de a analiza țesutul hepatic rezidual, pentru determinarea stării morfologice, care va permite de a efectua rezeții hepatice voluminoase, cu asigurarea unui volum de ficat funcțional necesar. Biopsia hepatică, ghidată imagistic pentru a evalua gradul de steatoză a fost efectuată în 22 de cazuri, din care 7 în grupul de control și 15 în grupul de cercetare.

Biopsie transcutanată sub ghidaj imagistic micșorează riscul de pneumotorax, traumatismul vezicii biliare sau a altor viscere, deoarece pista acului este vizualizată direct de organe. Durerea este mai frecventă complicație, până la 75% dintre pacienți suferă de disconfort după biopsie, în 61% au apărut în primele 2 ore după biopsie, 82% în primele 10 ore, iar 96% în primele 24 de ore. Ca urmare, este necesară observație strictă în primele 24 de ore după biopsie.

Hemoragia după biopsie hepatică, a fost determinată în 2 cazuri, diagnosticate prin semne peritoneale pozitive și sonografic – Doppler color de extravazare a sângelui, ambele cazuri a necesitat laparoscopie diagnostică și curativ hemostatică. Pentru a evita asemenea situații, toți pacienții în clinică de chirurgie 2 sunt supuși managementului pre-biopsie: tratamentul anti agregant se întrerupe cu 10 zile înainte de biopsie, heparina și compusele conexe ar trebui să fie întrerupte cu 24 de ore, dar warfarina și analogii ei cu 5 zile. Toate terapiile anticoagulante pot fi reluate peste 24 de ore după intervenție chirurgicală. De aceea, date patologice de protrombină, INR, trombocitopenie sunt contraindicații pentru biopsie percutanată.

Biopsie laparoscopică s-a efectuat în 16 cazuri. Metoda dată are o serie de avantaje esențiale: determinarea exactă a volumului și localizării tumorii, cu o analiză macroscopică a tumorii și locul de unde s-a prelevat biopsia, la fel este controlată hemoragia post procedurală. Un alt avantaj remarcabil, este determinarea volumului și tacticii corecte de tratament chirurgical (sau non chirurgical). Cu toate acestea, biopsia hepatică prin metoda laparoscopică are și un șir de dezavantaje esențiale, ce restrânge considerabil numărul de proceduri efectuate (anestezie generală și dispozitive specializate). Cu toate acestea din totalul lotului de pacienți, la care s-a efectuat biopsie hepatică prin metoda laparoscopică, complicații precoce și tardive nu s-au determinat. Această metodă per general este potrivită pacienților, care au nevoie de un diagnostic patologic, determinarea macroscopică și microscopică morfologiei hepatice.

Aspectul critic cu privire la managementul complicațiilor, cum ar fi hemoragii, pneumotorax, perforație etc, este recunoașterea unei dintre aceste probleme (tab. 2.12).

Dureri în hipocondriul drept	96%
Complicații hemoragice	Hematoma subcapsulară, intrahepatică: 1% Hemoragie intraperitoneală: 0.8% Hemobilie: 0.5%
Bacteriemia	0.8%
Peritonită biliară	0.5%
Pneumothorax	0.8%
Emfizemă subcutanată	0.8%

Biopsia hepatică trebuie luată în considerare la pacienți la care diagnosticul se pune în discuție, precum și atunci când diagnosticul exact modifică considerabil planul de management. Analiza histologică a ficatului este un adjuvant important în tratamentul pacienților cu boli hepatice, în special, în situații când este necesară informația privind stadiul fibrozei sau gradul steatozei și poate ghida tratamentul (prognostic) ulterior; decizia de a efectua biopsie hepatică în aceste situații ar trebui să fie strâns corijată cu riscurile și beneficiile procedurii.

## 2.8. Diagnosticul imagistic ca metodă esențială în managementul cancerului hepatic primar și metastatic

În cazul pacienților la care s-a suspectat diagnosticul de cancer hepatic primar și metastatic, s-a efectuat un bilanț clinic, biologic, morfologic și oncologic amănunțit.

Diagnosticul imagistic noninvasiv a devenit standardul mondial în diagnosticul tumorilor hepatice (primare și metastatice). Reieșind din acestea, strategia imagisticii hepatice trebuie să includă caracteristica tumorii, la fel ca și determinarea stării restului ficat, aprecierea anatomiei vasculare hepatice, în cazul tumorilor hepatice masive, este necesară și determinarea volumului hepatic rezidual. Există câteva modalități de diagnostic acestor leziuni și pe baza cărora se stabilește diagnosticul și tactica de tratament, acestea sunt: ecografia, CT și RMN cu contrast. Imagistica cu contrast dinamic prin CT sau RMN demonstrează nu numai hiperperfuzie arterială, ci și un fenomen wash-out crescut în faza venoasă (semnele cheie ale CHC), comparativ cu țesutul hepatic. Un model de hiperperfuzie arterială și cu fenomenul de wash-out are o specificitate de aproape 100%, pentru CHC care se determină în noduli de CHC de la 2 cm (fig. 2.17-2.21).

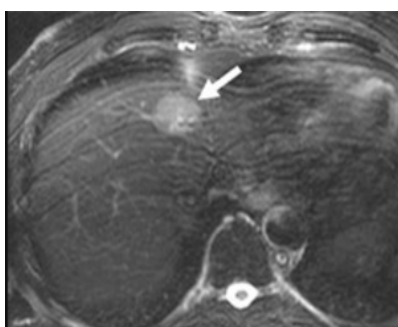


Figura 2.17. RMN a ficatului

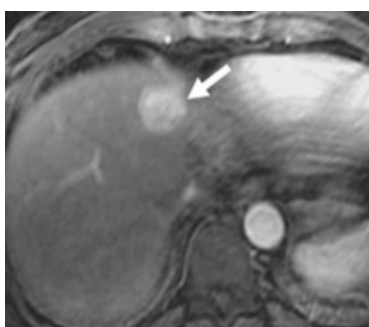


Figura 2.18. RMN cu contrast. Faza arterială

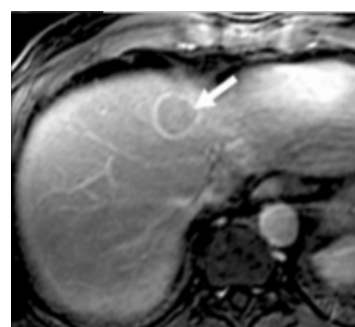


Figura 2.19. RMN cu contrast. Faza venoasă

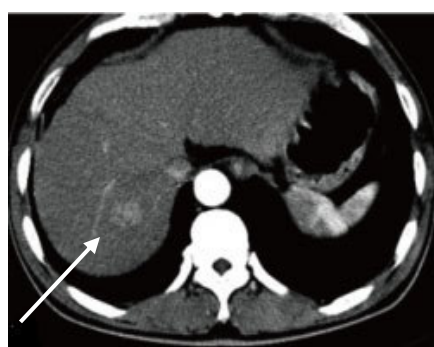


Figura 2.20. CT cu contrast. Faza arterială

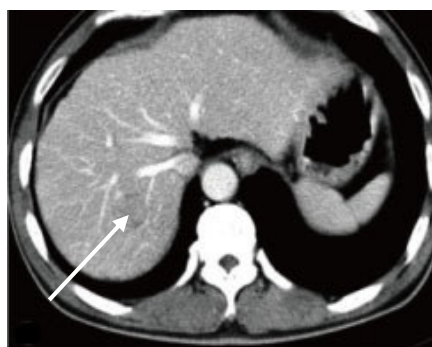


Figura 2.21. CT cu contrast. Faza venoasă

Toți pacienții spitalizați în clinică de chirurgie 2 au efectuat USG ambulatorie, unde a fost determinată tumora hepatică de diferite dimensiuni, dar aceasta este efectuată pentru a determina prezența formațiunii cu o orientare preventivă cea ce ține de diagnosticul și metoda de tratament.

Dar decizia finală referitor de managementul chirurgical, este luată doar pe baza CT/RMN cu contrast a ficatului și a abdomenului.

În total au fost cercetați 106 de pacienți diagnosticați cu CHC. Din ei, în lotul de cercetare, la 48 (80%) s-a efectuat CT și la 12 (20%) pacienți RMN; în lotul de control din 46 de pacienți, la 41 (91,3%) s-a efectuat CT și la 5 (8,7%) RMN.

Sensibilitatea CT/RMN pentru CHC – demonstrează raportul dintre pacienți cu rezultat pozitiv și pacienți total examenați (rezultate adevărat pozitive și fals negative). Luând în considerație sensibilitate și specificitate egală în ambele metode de cercetare (CT și RMN), la fel ca și semnele imagistice (din datele de literatură), pe baza căruia se stabilește diagnosticul de CHC, am combinat pacienții supuși ambelor metode. Așadar, în grupa de cercetare diagnosticul de CHC la CT/RMN s-a stabilit în 56 cazuri, fals negative – 4, dar în grupa de control diagnosticul de CHC preoperator a fost stabilit în 39 și 7 cazuri de rezultate fals negative (tab. 2.13).

<b>Tabelul 2.13. Sensibilitatea diagnostică a CT/RMN la pacienți cu CHC</b>				
<b>Statistica</b>	<b>Valoarea</b>		<b>95% ÎI</b>	
	<b>L control</b>	<b>L cercetare</b>	<b>L control</b>	<b>L cercetare</b>
Sensibilitatea	84.78%	92.45%	75.79% până 91.42%	85.67% până 96.69%
Specificitatea	89.13%	97.17%	80.92% până 94.66%	91.95% până 99.41%
Valoarea Predictivă	88.64%	97.03%	81.19% până 93.37%	91.45% până 99.01%
Acuratețe	86.96%	94.81%	81.22% până 91.46%	90.91% până 97.38%

Sensibilitatea mai mare în lotul de cercetare (92,45%) decât cea din lotul de control (84,78%), este explicată prin 2 factori importanți: Modernizarea aparatajului imagistic. Centralizarea diagnosticării imagistice CT/RMN tumorilor hepatice (majoritatea pacienților sunt investigați într-un centru imagistic).

În lotul de cercetare au fost studiați 46 de pacienți diagnosticați cu MHCCR. Din ei la 38 s-a efectuat CT și la 8 pacienți RMN; în lotul de control din 46 de pacienți, la 40 – s-a efectuat CT și la 6 – RMN. Luând în considerație sensibilitate și specificitate egală în ambele metode de cercetare, la fel ca și semnele imagistice, pe baza căruia se stabilește diagnosticul de MHCCR, am combinat pacienții supuși ambelor metode de cercetare. Așadar, în lotul de cercetare diagnosticul de MHCCR la CT/RMN s-a stabilit în 42 cazuri, dar în grupa de control diagnosticul de MHCCR preoperator a fost stabilit în 25.

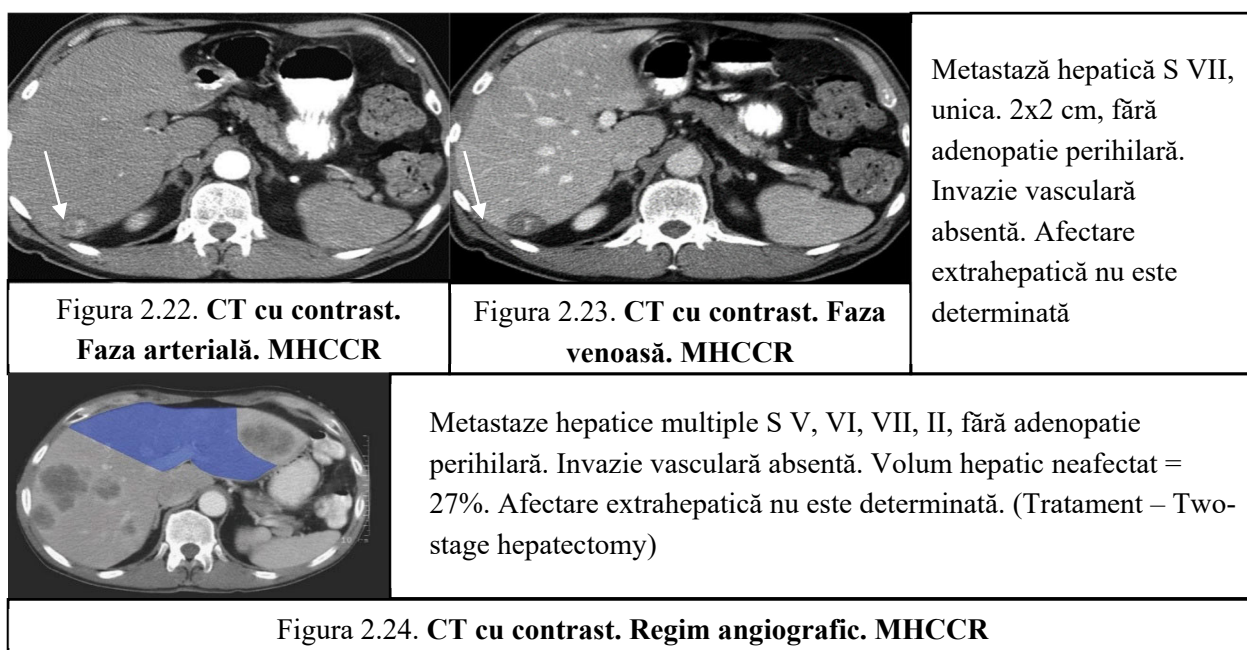
Sensibilitatea CT/RMN în determinarea MHCCR la fel ca și în diagnosticul de CHC – desemnează raportul dintre numărul de pacienți cu rezultat pozitiv și numărul de pacienți la care a fost efectuat testul (acest număr cuprinde pe cei cu rezultate adevărat pozitive și cele fals negative); prin pacienți se înțelege persoane cu MHCCR. În lotul de control numărul rezultatelor adevărat pozitive a fost 34 și 12 – de cazuri fals negative (tab. 2.14).



<b>Tabelul 2.14. Sensibilitatea diagnostică a CT/RMN la pacienți cu MHCCR</b>				
Statistica	Valoarea		95% Î	
	L control	L cercetare	L control	L cercetare
Sensibilitatea	73.91%	91.30%	58.87% până 85.73%	79.21% până 97.58%
Specificitatea	79.55%	95.65%	64.70% până 90.20%	85.16% până 99.47%
Valoarea Predictivă	79.07%	95.45%	67.30% până 87.40%	84.37% până 98.79%
Acuratețe	76.67%	93.48%	66.57% până 84.94%	86.34% până 97.57%

Numărul rezultatelor fals negative a scăzut considerabil în lotul de cercetare – 4 cazuri. Acest fapt este explicat prin asocierea mai mulți factori: modernizarea aparatajului de diagnosticare, centralizarea rezultatelor imagistice, colaborare între medic imagist și chirurg.

Prin analiza multifactorială a rezultatelor tratamentului chirurgical a MHCCR, am determinat 5 factori primordiali în evaluarea imagistică (fig. 2.22 – 2.24).



1. *Evaluarea metastazelor hepatice.* Trebuie să fie determinat: numărul, mărimea și localizarea segmentară al tumorilor, precum și diagnosticul lor diferențial cu leziuni benigne.

2. *Afectarea posibilă a ganglionilor parahilari.* Are un prognostic nefavorabil asupra recidivării și supraviețuirii.

3. *Invazie vasculară.* În mod evident, evaluarea invaziei vasculare este esențială atunci când se decide strategia chirurgicală adecvată.

4. *Volumetrie hepatică.* Determinarea volumului hepatic rezidual devine o problemă principală în rezecții extinse.

5. *Prezența afectării extrahepatice.* De obicei se diagnostică ușor, mai dificil se determină carcinomatoza peritoneală.

Volumetria hepatică. Valoarea VFR este fundamentală pentru chirurgia hepatică, ceea ce reprezintă un factor de risc important în dezvoltarea insuficienței hepatice post-hepatectomie.

Evaluarea preoperatorie a volumului hepatic, împreună cu o identificare precisă a anatomiei și a variantelor vasculare și biliare, sunt necesare pentru a reduce complicații chirurgicale, în special în rezecții extinse, mai ales la pacienții cu ciroză sau steatoză hepatică. Volumetria hepatică am efectuat-o la pacienții programați la intervenții chirurgicale pentru tumori hepatice primare și metastatice. Volumul total hepatic am calculat în faza arterială, volumul lobului drept și stâng s-a calculat în faza venoasă limita între ele fiind vena hepatică medie. În total, în ambele loturi de cercetare am efectuat 27 de volumetrii hepatice, 16 din ele la pacienți cu CHC și 11 la pacienți cu MHCCR. Volumul mediu estimat al ficatului cu metoda manuală a fost de  $1337,1 \text{ cm}^3 \pm 301,3$  (Interval  $786,2-1709,5 \text{ cm}^3$ ). Raportul dintre volumul estimat prin metoda manuală și cu standardul de referință a arătat o corelație puternică ( $y = 1,01x$ ,  $r = 0,899$ ,  $P \leq .001$ ). Eroarea medie între volum estimată prin metoda manuală și standardul de referință a fost  $< 0,024 \pm 0,157$  (CI 95%: $> 0,080, 0,032$ ) (fig. 2.25 – 2.28).



Figura 2.25. CT Volumetrie CHC multinodular S II-II-IV. Volumul restant 39%



Figura 2.26. CT Volumetrie. CHC difuz. S IV-V-VI-VII-VIII.

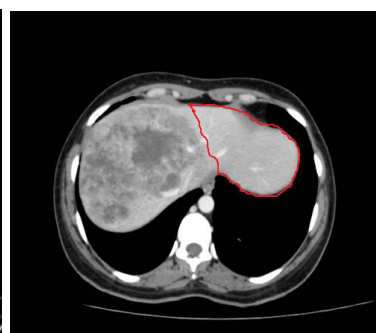


Figura 2.27. Mts masiv în lobul drept hepatic. Volumul restant 28%

VOI	1	VOI	1
Volume [cm <sup>3</sup> ]	1411.46	Volume [cm <sup>3</sup> ]	494.89
Height [cm]	21.15	Height [cm]	13.45
Mean [HU]	101.4	Mean [HU]	72.3
SD [HU]	31.1	SD [HU]	18.9
L Threshold [HU]	---	L Threshold [HU]	---
U Threshold [HU]	---	U Threshold [HU]	---
L Eval Limit [HU]	20	L Eval Limit [HU]	10
U Eval Limit [HU]	200	U Eval Limit [HU]	200

Figura 2.28. Protocolul de volumetrie hepatică. Volumul total hepatic  $1411.46 \text{ cm}^3$ . Volumul restant estimat  $494.89 \text{ cm}^3 = 35\%$

Volumul hepatic rezidual estimat mediu  $\pm$  SD a fost de  $697 \text{ cm}^3 \pm 317$  (interval:  $320-1,122 \text{ cm}^3$ ). Volumul mediu de parenchim hepatic rezidual corespunzător volumului total hepatic  $\pm$  SD a fost  $36\% \pm 18\%$  (interval  $24-42\%$ ). Calculat prin formula:

$$\text{Volumul hepatic \%} = \frac{\text{Volumul hepatic restant}}{\text{Volumul hepatic total}} * 100$$



## 2.9. Proiectare eşantionului, prelucrarea statistică și interpretarea rezultatelor

Folosind metoda interviuării standard, analiza matematică și statistică, am prelucrat statistic datele obținute. Am utilizat indicatorii relativi, media și marja de eroare. Toate rezultatele obținute am analizat statistic cu o cercetare selectivă, evaluând mediile și erorile.

Pentru realizarea obiectivelor cercetării este planificat un studiu de cohortă de pronostic (retrospectiv, prospectiv). Numărul necesar de pacienți pentru a determina eficacitatea metodei noi de diagnostic în comparație cu metoda tradițională este utilizată următoarea formula:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \cdot (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot P \cdot (1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad \text{unde:}$$

$P_0$  = Proporția pacienților cu cancerul hepatic. Conform datelor bibliografice [5,12] la pacienți tratați prin metoda tradițională complicații în mediu în 35.0%, ( $P_0=0.35$ ).

$P_1$  = Numărul bolnavilor cu CHC, investigați și tratați prin metoda inovativă la care complicații vor apărea în 10.0% de cazuri ( $P_1=0.10$ ).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.225$$

$Z_{\alpha}$  – valoarea tabelară. Când „ $\alpha$ ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul  $Z_{\alpha} = 1.96$ ,

$Z_{\beta}$  – valoarea tabelară. Când „ $\beta$ ” – puterea statistică a comparației este aproximativ 10.0%, atunci coeficientul  $Z_{\beta} = 1.28$

$f$  = Proporția subiecților care să așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite de efectul investigat  $q = 1/(1-f)$ ,  $f=10,0\%$  (0,1).

Introducând datele în formulă am obținut

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2 \cdot (1.96 + 1.28)^2 \cdot 0.225 \cdot 0.775}{(0.35 - 0.10)^2} = 46$$

Așadar, pentru a optimiza diagnosticul și tratamentul tumorilor hepatice primare și metastatice în fiecare subgrupă de tratament este necesar de comparat managementul acestor pacienți după modelul vechi (lotul retrospectiv,  $n=46$ ), cu modelul contemporan, prin examinarea țesutului hepatic, teste funcționale hepatice (lotul prospectiv,  $n=46$ ), pentru fiecare metodă de tratament.

Pentru determinarea corectă a eşantionului reprezentativ am respectat următoarele reguli:

1. Rezultatele obținute privitoare la studiul trebuie să fie reprezentative pentru întreaga totalitate statistică.
2. Studiul realizat și rezultatele, obținute de noi, să nu le repete pe celea deja existente.
3. Pentru determinarea volumului eşantionului a fost utilizată formula irevocabilității selective.

Aplicarea formulelor de determinare a volumului eşantionului reprezentativ, necesită respectarea unor cerințe de către fiecare cercetător individual. Pentru că eşantionul reprezentativ să fie „optim”, trebuie ca volumul să nu fie nici prea mare și nici prea mic.

Se cunoaște că:

- Un eşantion prea voluminos are, în general, o precizie foarte bună, dar poate fi prea costisitor sub aspect financiar, al timpului, al cercetării, al modului de selecție a pacienților.
- Un eşantion de volum prea mic este mai eficient economic, dar poate avea o rezonanță negativă în sinteza rezultatelor, de o precizie mai mica pe care noi nu le putem accepta.

Reieșind din cele expuse, menționăm, că în orice problemă de calcul al volumului eşantionului, este nevoie de acceptarea unui compromis care face obiectul atât al numărului de pacienți, cât și volumului de studio efectuat.

Pentru realizarea unui eşantion reprezentativ maximal veridic, trebuie abordată o schema de eşantionaj foarte complexă și cât mai adecvată modului de structurare a pacienților în conformitate cu scopul studiului. Structurarea pacienților se va efectua după diferite criterii care vor ajuta obținerii unei precizii foarte bune.

## **2.10. Metodologia cercetării supraviețuirii**

Calcululele statistice au fost realizate prin IBM SPSS 23.0 pentru Windows. Analiza Ci-pătrat Pearson sau testul exact Fisher a fost efectuat pentru a compara variabile categorice, în timp ce Mann-Whitney U-testul a fost utilizat pentru variabile continue. Rata de recurență cumulativă sau ratele de supraviețuire generală au fost estimate prin metoda Kaplan-Meier și comparată prin testul log-rank sau model de risc proporțional Cox. Au fost prezentate variabile cu semnificație statistică ( $p < .05$ ), sau în apropierea acesteia ( $P < .1$ ) în analiza univariată pentru analiza multivariată cu utilizarea unui model de regresie logistică. O valoare  $P < .05$  a fost considerată semnificativă statistic.

Prognosticul evoluției CHC în primul rând se bazează pe răspândirea formațiunii. Dimensiunile focarului primar, afectarea ganglionilor limfatici regionali, invazia vasculară, și nu în ultimul rând ciroza hepatică influențează de asemenea la prognosticul bolii. Complicațiile ei devine un factor independent asociat cu supraviețuirea generală. Acești doi factori în general determină tactica de tratament și prognosticul pacientului tratat prin diferite metode. În literatura este larg descrisă corelarea diferitor parametri, precum: dimensiunile tumorii, localizarea acesteia, forma creșterii, răspândirea procesului, structura histologică și gradul malignității.

În cercetarea noastră am studiat SG cât și SFR la pacienți cu CHC și MHCCR după rezecții hepatice, transplant hepatic. S-au analizat aceste date în dependență de diferite interacțiuni a celor

mai importanți factori de prognostic (ciroza hepatică, stadiul BCLC, volumul ficatului rezidual, numărul tumorilor).

## **2.11. Concluzii la capitolul 2**

1. Pentru realizarea obiectivelor cercetării este necesar de un studiu de cohortă de pronostic (retrospectiv, prospectiv), bazat pe analiza multifactorială a rezultatelor în urma unui algoritm de investigare și cercetare științifică a 290 de pacienți cu tumori hepatice primare și metastatice, care au format lotul de control și lotul de cercetare. Analiza datelor a fost realizată, utilizând programele statistice, SPSS, MEDCALC, t-Student, Excel, STATISTICA. Prin metoda de comparație, calculând eroarea standard pentru valorile relative și medii, au fost evaluate diferențele dintre loturile după criteriile t-Student și pragul de semnificație „P” calculate în MEDCALC Software. Design-ul studiului a oferit posibilitate de efectuare a monitorizării prospective a rezultatelor tratamentului chirurgical, cu evaluarea pacienților în perioada p/o precoce și tardivă, luând în considerație principali indicatori (morbiditatea și mortalitatea postoperatorie, supraviețuirea generală și cea fără recidivă).

2. Analiza cazului de tumoră hepatică este multifactorială și include un șir de investigații paraclinice, având ca scop obținerea și confirmarea diagnosticului pozitiv. La fel, pentru a realiza un tratament complex, combinând o rezecție hepatică de siguranță oncologică cu rezecții extinse cu marginile rezecției R0, trebuie să ținem cont de volumul și funcția ficatului rezidual, cu scopul de a evita complicațiile posibile. Luând în considerație, că tumorile hepatice, în majoritate cazurilor apar pe fondal unui ficat compromis, cu deteriorarea funcțiilor hepatice principale, analiza multifactorială a fiecărui caz este o condiție strictă în tratamentul acestor pacienți.

3. Progresele recente în imagistica medicală ne oferă o sensibilitate și specificitate înaltă în diagnosticul CHC și a metastazelor hepatice. În corelație cu nivelul mărit de biomarkerii tumorali (AFP sau CEA), cu certitudine poate fi stabilit diagnosticul de CHC sau Mts hepatice cu planificarea tacticii de tratament. În aceste condiții biopsia transcutană a tumorii cu scop diagnostic își pierde valoarea diagnostică, deoarece este o metodă invazivă cu un șir de complicații (principala fiind – răspândirea celulelor canceroase pe traiectul acului). Biopsia hepatică, tot mai des, este necesară pentru evaluarea țesutului hepatic neafectat pentru aprecia, în ansamblu cu datele funcționale, prezența injuriei hepatice.

4. Tactica și modalitatea tratamentului CHC și a MHCCR este determinată de o serie de factori, care necesită de a fi strict analizate. Principalele din ele sunt: stadializarea bolii, aprecierea morfofuncțională hepatică, biomarkerii tumorali, datele imagistice.

### 3. TRATAMENT CHIRURGICAL AL CANCERULUI HEPATIC PRIMAR ȘI METASTATIC

Am analizat 198 pacienți cu cancer hepatic primar și metastatic supuși tratamentului chirurgical (rezeecție, transplant) la catedra de chirurgie 2. Toți pacienții s-au repartizat în 2 loturi. Lotul de control a inclus 92 de pacienți supuși tratamentului corespunzător până în anul 2012. Alții 106 de pacienți au fost incluși în lotul de cercetare. Fiecare lot a inclus două subgrupe (pacienți cu CHC și pacienții cu MHCCR tratați prin rezeecție chirurgicală, lotul de cercetare a inclus și grupa pacienților cu CHC supuși transplantului de ficat).

În toate timpurile RH a fost asociată cu o rată mare de complicații intraoperatorii, morbiditate și mortalitate p/o. Hemoragia intra- și p/o, biliografia, IHPR, sepsisul sunt principalele probleme pentru rezeecție hepatică de succes. Pentru a atinge rezultatele semnificativ mai bune, am modificat tehnica operatorie, utilizând transecția hepatică prin utilizarea aparatelor CUSA®, Ligasure™, Harmonic Scalpel™ și selectarea corespunzătoare a pacienților.

#### 3.1. Rezeecția chirurgicală tumorilor hepatice

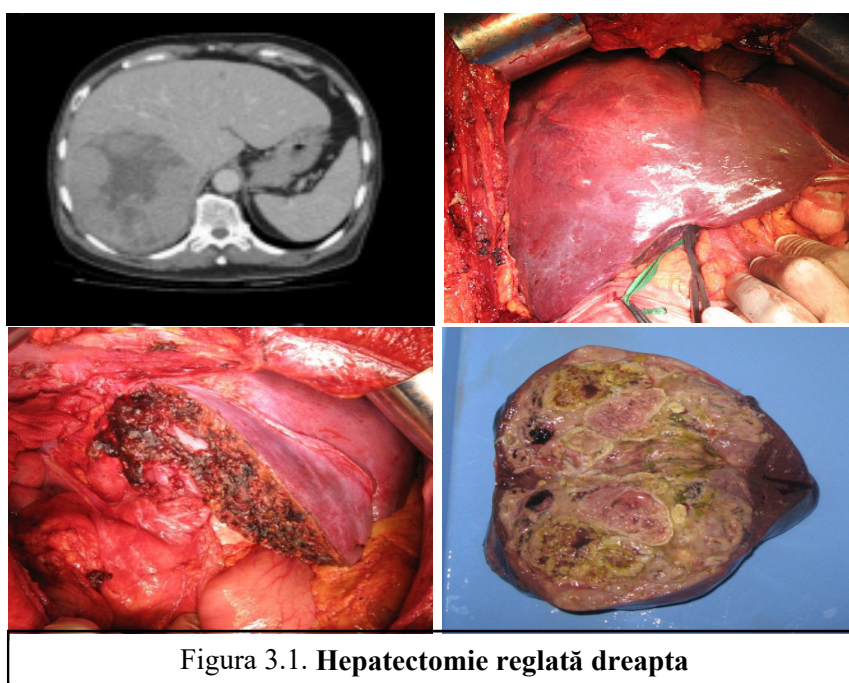
Rezeecția hepatică s-a efectuat în 184 de cazuri. Rezeecții anatomice – 76, non anatomice la 108, dintre care 70 – de metastazectomii. La 14 pacienți am realizat transplant de ficat (tab.3.1).

<b>Tabelul 3.1. Tipul rezeecțiilor hepatice în ambele loturi</b>					
	Lotul de cercetare		Lotul de control		<b>95% ÎI, <math>\chi^2</math>, gl=1, p</b>
	n	%	n	%	
Rezeecție hepatică anatomică	47	51,1	29	31,5	-3.2528% până 39.0653% $\chi^2$ - 2.765 P = 0.0964
Hepatectomie reglată dreapta	26		18		
Hepatectomie reglată stânga	9		11		
Secționectomie laterală stânga	3		0		
Secționectomie posterioară dreapta	9		0		
Rezeecție hepatică non-anatomică	13	14,1	25	27,2	-16.5672% până 35.5302% $\chi^2$ - 0.847 P = 0.3575
Metastazectomie	32	34,8	38	41,3	-15.8509% to 27.5980% $\chi^2$ - 0.306 P = 0.5801

Pentru a elimina toate tumorile intrahepatice cu marginele R0, tipul de rezeecție efectuată a depins de dimensiune, localizare, numărul de noduli și relația lor cu structurile vasculare și biliare. La pacienți cu metastaze hepatice, am preferat metastazectomii, dar uneori, în cazul tumorilor voluminoase, am recurs la hepatectomii anatomice. Luând în considerație principiile oncologice, la fel ca și evoluția CHC, în ultimii ani am preferat rezeecții anatomice în patologia dată și invers, ori de câte ori este posibil să efectuăm metastazectomie în cazul MHCCR. Invazia tumorală a vaselor hepatice magistrale este contraindicație pentru rezeecții non-anatomice. Procedurile operative în grupul rezeecțiilor anatomice au fost definite după terminologia Brisbane – hepatectomie reglată dreaptă, stângă, secționectomie, trisecționectomie. Deoarece MHCCR pot crește prin intersectarea

planurilor intersegmentare, îndepărtarea unui segment întreg nu este întotdeauna suficientă, dar îndepărtarea secțiunii hepatice nu este justificată oncologic, rezecția metastazelor a fost denumită de metastazectomia.

*Caz clinic.* Pacientul 56 ani. Internat în SCR secția chirurgie hepatobiliopancreatică. Acuze dureri moderate în regiunea sub rebordului costal drept, slăbăciuni generale. Depistat cu o tumoră hepatică timp de 3 luni. Concomitent suferă de hepatită cronică HCV. Testele funcționale hepatice în limitele normei. FEGDS fără particularități. Nivelul AFP – 263 U/ml. CT abdomen cu contrast: CHC lobul drept. 8×8 cm. Diagnosticul: CHC lobul drept, stadiul intermediar BCLC. Hepatită cronică HCV, activitate minimală. Pentru a determina tactica chirurgicală s-a efectuat volumetrie hepatică – lobul stâng 32%. Biopsia hepatică – steatoză 15%. Operația: Hepatectomie reglată dreapta. Perioada p/o favorabilă. Externat la a 17-a zi postoperator (fig. 3.1).



*Caz clinic.* Pacientul 46 ani. Acuze dureri în hipocondriul stâng, pierdere ponderală. La sonografie abdominală s-a depistat o formațiune tumorală 6×6 cm SII-III-IV hepatic. Din anamneza: pacientul cu 2 ani în urmă a suportat rezecția colonului sigmoid cu anastomoză primară. Postoperator a urmat 3 cure de chimioterapie. Testele funcționale hepatice în limitele normei, CEA – 183 ng/ml. Irigoscopia – date de recidivă absente. Rx torace – norma. CT abdomen: Metastaze hepatice S II-II-IV (3×3 cm; 5×5 cm; 5,5×6 cm), adenopatie perihilară prezentă (ganglion limfatic 1,5 cm retroportal). Diagnostic: metastaze hepatice S II-III-IV, metacrone a cancerului colonului sigmoid. După stabilirea diagnosticului, pacientul a urmat 2 cure de chimioterapie (FOLFOX) neoadjuvantă. Operația: Hepatectomie reglată stânga. Evidare limfoganglionară perihilară. Perioada postoperatorie favorabilă. Externat la a 12-a zi p/o (fig. 3.2).

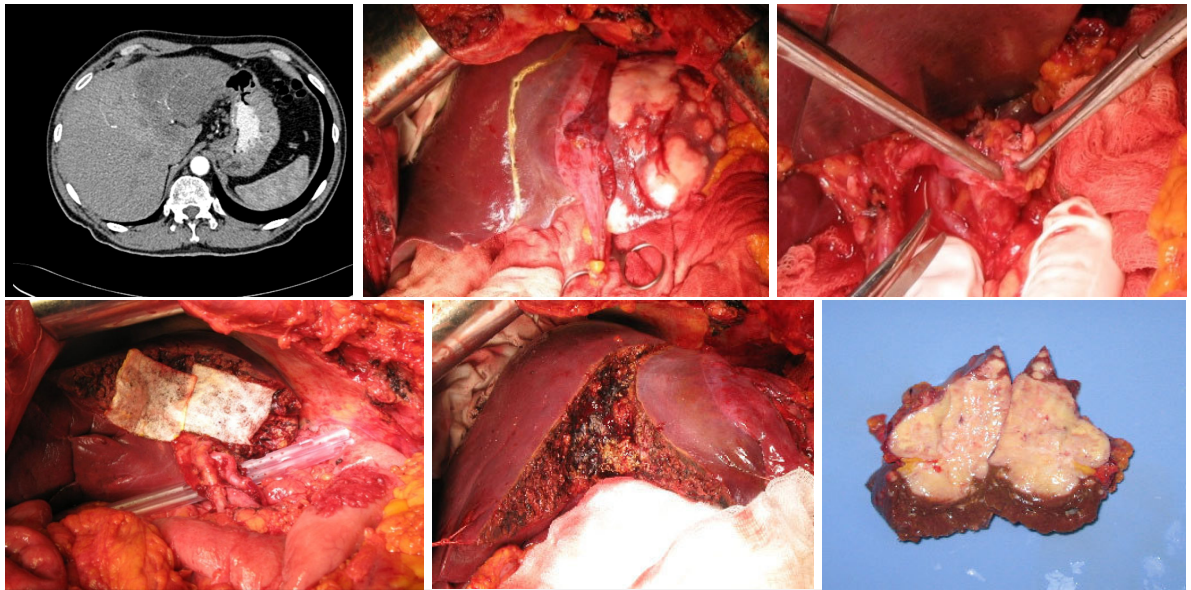


Figura 3.2. Hepatectomie reglată stânga. Evidare limfoganglionară perihilară

*Caz clinic.* Pacienta 62 ani. Acuze discomfort abdominal, slăbăciuni generale, pierdere ponderală. La USG s-a depistat o formațiune 4×4 cm. Pentru concretizarea diagnosticului trimis la CT abdomen cu contrast, unde s-a determinat CHC S VI-VII 4,8×4,7 cm. AFP – 89. Marcherii virali: HBV pozitiv. Testele funcționale hepatice în limitele normei. Diagnosticul: CHC S VI-VII. Operația: Secționectomie posterioară dreapta. Perioada postoperatorie favorabilă (fig. 3.3).

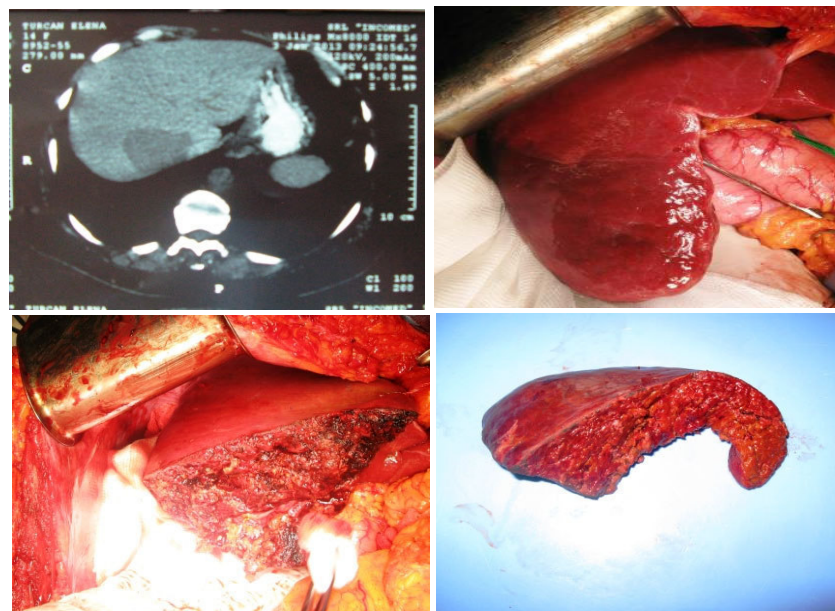


Figura 3.3. Secționectomie posterioară dreaptă

*Caz clinic.* Pacient 60 ani. Diagnosticul de Metastaze metacrone în ficat S V-VI, VII, VIII. Din anamneză: 13 luni în urmă a suportat rezecție anterioară a rectului cu anastamoză primară, pentru adenocarcinom a rectului superior. Polichimioterapie. CT abdominal: Mts hepatice S V-VI, VII, VIII, adenopatie absentă. Testele funcționale hepatice în limitele normei, Irigoscopie,



rectoromanoscopie – fără semne de recidivă. R-scopie toracică – norma. CEA – 463. Operația: Metastazectomie hepatică S V, VI, VII, VIII. Perioada postoperatorie favorabilă (fig. 3.4).

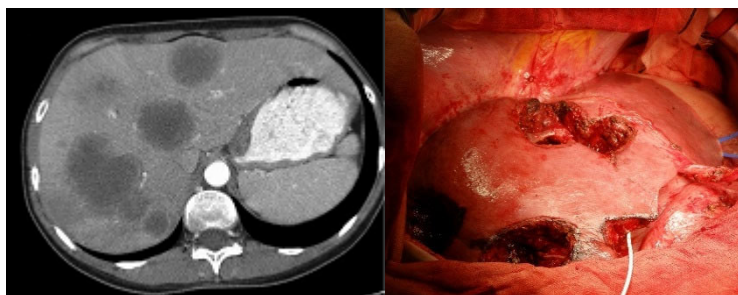


Figura 3.4. Metastazectomie S V, VI, VII, VIII

*Caz clinic.* Pacientul 44 ani. Internată în SCR, secția chirurgie HBP. Cu diagnosticul de Tumor hepatic S IV, determinată la USG. Acuze slabăciuni generale, pierdere ponderală. Din anamneză: suferă de hepatita cronică virală HBV de 10 ani. Testele hepatice în limitele normei. AFP – 82 U/ml. La CT abdomen cu contrast – CHC SIV, 6×6 cm. Diagnosticul: CHC SIV, stadiul intermediar BCLS. Hepatită cronică B. Operația: Rezeție atipică de ficat S IV. Perioada postoperatorie favorabilă. Externată la a 16-a zi postoperator (fig. 3.5).



Figura 3.5. Rezeție atipică de ficat SIV

Am efectuat o analiză univariată (în grupul hepatectomiilor pentru CHC și MHCCR și multivariată (în ambele grupe) pentru a studia complicațiile i/o, morbiditatea și mortalitatea p/o, SG și SFR, luând în considerație numărul, dimensiunea maximă a tumorii, marginea de rezeție. Pentru compararea datelor de grup a fost utilizat Testul Mann-Whitney *U*. Nivelul de semnificație a fost stabilit la  $P < 0,05$ . Rezeție anatomică în grupa cercetare am efectuat-o în 51,1% cazuri, dar rezeția non anatomică în 45 (48,9%), în grupa de control rezeții anatomice au fost 31,5%, iar non anatomice (inclusiv metastazectomii) – 63 (68,5%) (tabelul 3.2.)

<b>Tabelul 3.2. Repartașarea rezețiilor anatomice și non anatomice în studiu</b>					
	L de cercetare		L de control		<b>95% ÎÎ, <math>\chi^2</math>, <math>gI=1</math>, <math>p</math></b>
	n	%	n	%	
Rezeție hepatică anatomică	47	51,0	29	31,5	-3.3485% to 38.9710% $\chi^2 - 2.737 P = 0.0980$
Rezeție hepatică non-anatomică	45	48,9	63	68,5	0.9176% to 36.8222% $\chi^2 - 4.175 P = 0.0410$

Hemoragie intraoperatorie ( $\geq 1000$  ml) la rând cu hemoragia postoperatori și fistula biliară sunt considerate ca complicațiile tehnicii și/sau metodei operatorie. Realizând rezecțiile hepatice am obținut următoarele indice de morbiditate, asociată cu tactica operatorie realizată (tab. 3.3).

<b>Tabelul 3.3. Morbiditatea pacienților cu rezecții anatomice vs non anatomice</b>										
	Rezecție anatomică					Rezecție non-anatomică				
	L cercetare		L control		95% ÎI, $x^2$ , gl=1, p	L cercetare		L control		95% ÎI, $x^2$ , gl=1, p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Hemoragie i/o	3	6,3	5	17,2	-6.8233% până 60.5542% $x^2$ 2.512 P = 0.1130	1	2,1	11	17,4	-16.9644% până 43.8341% $x^2$ 1.093 P = 0.2958
Hemoragie p/o	1	2,1	3	10,7		2	4,4	3	4,6	
Fistulă biliară	4	8,5	7	25		6	13,3	11	17,1	
Total cazuri	47		29			45		63		
Morbiditatea	8	16,9	15	51,7		9	19,8	25	39,1	
Mortalitatea	1	2,1	4	13,8	-67.3514% până 59.4339% $x^2$ 0.086 P = 0.7689	2	4,4	3	4,6	-64.2319% până 55.7962% $x^2$ 0.000 P = 0.9925

Așadar, analizând rezultatele rezecțiilor hepatice anatomice comparativ cu celea non-anatomice se constată o diferență la toate parametrile morbidității și mortalității p/o cu rezultate mai bune în lotul de cercetare. Rezecția hepatică anatomică vs rezecție hepatică non anatomică, în ceea ce ține de rezultate postoperatorii precoce, reprezintă un echilibru între extinderea rezecției și conservarea funcției hepatice. Odată cu corelarea corectă a funcției hepatice cu determinarea volumului rezecției și perfecționarea tehnicii chirurgicale ne-a permis de a micșora rata morbidității intra- și p/o de la 51,7% până la 16,9% în rezecții anatomice și de 39,1% la 19,8% în rezecții non anatomice în lotul de cercetare.

### 3.2. Tehnica transecției hepatice

Transecția parenchimală este considerată etapa critică în timpul hepatectomiei și are un impact direct asupra sângerării excesive, precum și asupra complicațiilor postoperatorii. Tehnica de transecție hepatică în clinica de chirurgie 2 a evoluat de la digitoclazie (zdrobirea parenchimului hepatic cu degetul) și kellyclazie (cu pensa) la transecție hepatică cu ajutorul aparatului Harmonic Scalpel™, apoi Ligasure™ și CUSA®. Acestea strategii vizează controlul mai precis asupra hemoragiei intraoperatorie, controlului vascular, hemostazei.

Tehnica digitoclaziei sau kellyclaziei sunt asemănătoare și de aceea au o denumire comună – crush-clamp technique. După zdrobirea parenchimului hepatic vasele expuse și ducturile biliare sunt coagulate sau ligaturate (fig. 3.6). Această tehnică este simplă, rapidă și relativ eficientă. Din neajunsurile acestei metode putem remarca prezența hemoragiei mai masive, de aceea necesită asociere cu manevra Pringle, mai ales la pacienți cirofici. La fel punctul slab a acestei metode este leziunea parenchimului ficatului rezidual, cu necroza marginii de rezecție, ce



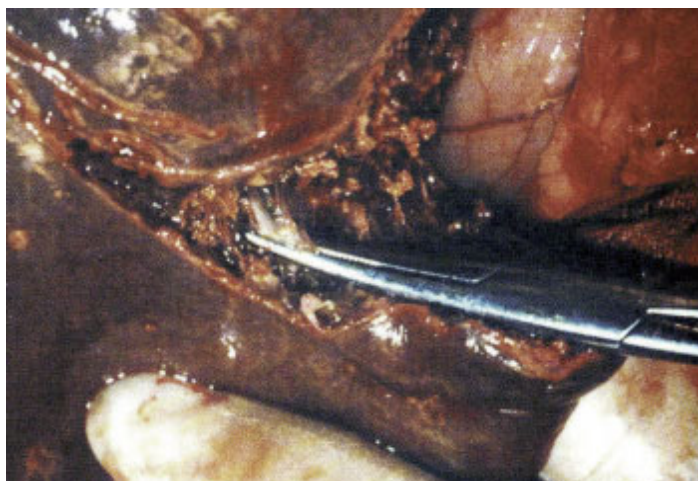


Figura 3.6. Crush-clamp technique

poate produce complicații septice. Această tehnică a fost realizată la 48 (26,03%) de pacienți, care 35 (19,53%) în lotul de control și 13 (6,5%) în lotul de cercetate (tab. 3.4).

<b>Tabelul 3.4. Transecția hepatică prin metoda Crush-clamp</b>							
Lotul de control			Lotul de cercetare				
CHC	MHCCR		95% ÎI, x <sup>2</sup> , gl=1, p	CHC	MHCCR		95% ÎI, x <sup>2</sup> , gl=1, p
19 (10,3 %)	17 (9,23%)		-22.1966% până 23.0353% x <sup>2</sup> 0.011 P=0.9153	9 (4,9%)	3 (1,6%)		-52.8091% până 34.7593% x <sup>2</sup> 0.057 P = 0.8106
RA*	RNA**	RA*		RNA**	RA*	RNA**	
3	16	4	13	3	6	0	4
<b>Total-48 pacienți (26,03%)</b>				*Rezecție anatomică		**Rezecție non-anatomică	

Putem remarca o rată sporită de complicații intra- și postoperatorii, folosind această metodă, cum ar fi hemoragia intraoperatorie (mai mult de 1000 ml) în 8 cazuri, hemoragie postoperatorie – 3 cazuri, fistulă biliară – 7 cazuri, IHPR – 2 cazuri. În total au survenit 20 complicații specifice rezecțiilor hepatice, ce constituie 10,85% (P<0,001) din numărul total de pacienți și 41,59% (P<0,001) din pacienți operați prin metoda crush-clamp (tab. 3.5).

<b>Tabelul 3.5. Morbiditatea la pacienți cu transecție hepatică prin metoda Crush-clamp</b>				
	Nr	% complicațiilor din pacienți operați cu metoda dată	% complicațiilor din numărul total de pacienți	95% ÎI, x <sup>2</sup> , gl=1, p
Hemoragie intraop	8	16,6	4,34	10.2436% până 60.2903% x <sup>2</sup> 6.939 P = 0.0084
Hemoragie postop	3	6,25	1,63	
Fistulă biliară	7	14,58	3,80	
IHPH	2	4,16	1,08	
Morbiditatea	20	<b>41,59</b>	<b>10,85</b>	

Rezultatele intervențiilor chirurgicale la pacienți supuși transecțiilor hepatice prin metoda „crush-clamp” sunt ilustrate în tabelul 3.6. Durata medie de intervenție chirurgicale este de 110 min și este relativ mai mică decât alte metode de rezecție chirurgicală, cu un volum mediu înalt de hemoragie intraoperatorie. Rata înaltă de morbiditate postoperatorie (s-au calculat doar

complicațiile specifice transecției hepatice) –10,85% nu permite utilizarea acelei metode pe scară largă, mai ales la pacienți cu o rezervă restrânsă de volum hepatic rezidual.

<b>Tabelul 3.6. Rezultatele chirurgicale la pacienți cu transecție hepatică prin metoda Crush-clamp</b>		
<i>Parametrii</i>	<i>Valoare n-48</i>	
	VM±DS (Vmin-Vmax)	95% Îĭ, t-st1, p
Durata de operație, minute	110±45 (50-380)	96.9334 până 123.0666; t-st 16.166; P < 0.0001
Hemoragie medie intraop., ml	650±390 (300-3800)	536.7558 până 763.2442; t-st 7.994; P < 0.0001
Morbiditatea postoperatorie	11,4%	4.05% până 23.89%; z-st 7.242; P < 0.0001
Mortalitatea postoperatorie	1,08 n-2	0.00% până 9.39%; z-st 0.056; P = 0.9556

Tehnica transecției hepatice cu aparatul Harmonic Scalpel™. Este un dispozitiv chirurgical, care folosește ultrasunetele pentru tăiere și coagulare (fig. 3.7). Utilizarea armonicului este asociată cu o rată de hemoragie intraoperatorie mai mică, corespunzător și cu o rată mai mică de hemotransfuzie. Această tehnică am realizat-o la 32 de pacienți, dintre care 24 au fost în lotul de control și 8 – în lotul de cercetate (tab. 3.7).



Figura 3.7. Harmonic Scalpel™

<b>Tabelul 3.7. Transecția hepatică cu aparatul Harmonic Scalpel™</b>					
Lotul de control			Lotul de cercetare		
CHC	MHCCR	95% Îĭ, x <sup>2</sup> , gl=1, p	CHC	MHCCR	95% Îĭ, x <sup>2</sup> , gl=1, p
11 (5,97%)	13 (7,06%)	-27.5053% până 27.0798% x <sup>2</sup> 0.011 P = 0.9162	6 (3,26%)	2 (1,08%)	-63.3093% până 41.7918% x <sup>2</sup> 0.024 P = 0.8779
RA*	RNA**		RA*	RNA**	
2	15		1	6	
<b>Total – 32 pacient (16,84%)</b> *Rezeecție anatomică **Rezeecție non-anatomică					

Rezeecția hepatică anatomică cu Harmonic Scalpel este dificilă tehnic și prin urmare, a fost soldată cu complicații în toate 4 cazuri. În toate cazurile a fost remarcate fistule biliare.

<b>Tabelul 3.8. Rezultatele chirurgicale la pacienți cu transecție hepatică cu Harmonic Scalpel™</b>		
<i>Parametrii</i>	<i>Valoare n-32</i>	
	VM±DS (Vmin-Vmax)	95% Îĭ, t-st1, p
Durata de operație, minute	190±80 (100-480)	161.1569 până 218.8431; t-st 7.071 P < 0.0001
Hemoragie medie intraop., ml	480±370 (300-2500)	346.6008 până 613.3992; t-st 7.950; P < 0.0001
Morbiditatea postoperatorie	10,85%	2.67% până 26.92%; z-st 5.600; P < 0.0001
Mortalitatea postoperatorie	2.17 % n-4	0.01% până 14.70%; z-st 0.665; P=0.5059

O rată extrem de mare de complicații intra și postoperatorii (62,46%) apărute folosind această metodă ne-a impus să ne refuzăm absolut de transecție hepatică cu ajutorul Harmonic

Scalpel, în rezecții hepatice anatomice. Utilizându-le doar în rezecție hepatică non-anatomică, combinată cu LigaSure pe cale laparoscopică. Fistulele biliare este principala cauză de sporirea duratei de spitalizare și relaparotomiilor. Durata medie de operație este mult mai mare, decât în alte metode. La fel ca și rata înaltă de morbiditate postoperatorie limitează utilizarea acestui dispozitiv pentru rezecții hepatice, pe scară largă.

<b>Tabelul 3.9. Morbiditatea la pacienți cu transecție hepatică cu Harmonic Scalpel™</b>				
	Nr	% complicațiilor din pacienți operați cu Harmonic Scalpel	% complicațiilor din numărul total de pacienți	95% ÎÎ, x <sup>2</sup> , gl=1, p
Hemoragie intraop	5	15,62	2,71	22.0090% până 70.7508% x <sup>2</sup> 11.185 P = 0.0008
Hemoragie postop	2	3,12	0,54	
Fistulă biliară	13	40,62	7,06	
IHPH	1	3,1	0,54	
Morbiditatea	20	<b>62,46</b>	<b>10,85</b>	

Transecția hepatică cu ajutorul aparatului **LigaSure®**. Sistemul de sudare a vaselor s-a introdus în practica chirurgicală în anii 2000 și a căpătat o popularitate în chirurgia hepatică. Utilizând energia radiofrecvenței bipolare, dispozitivul determină contracția colagenului și elastinei între pereții opuși a vaselor și ducturilor biliare mici și mijlocii (sudarea arterelor până la 7 mm și a venelor până la 12 mm (fig. 3.8) În acest studiu am acumulat experiența transecției hepatice cu

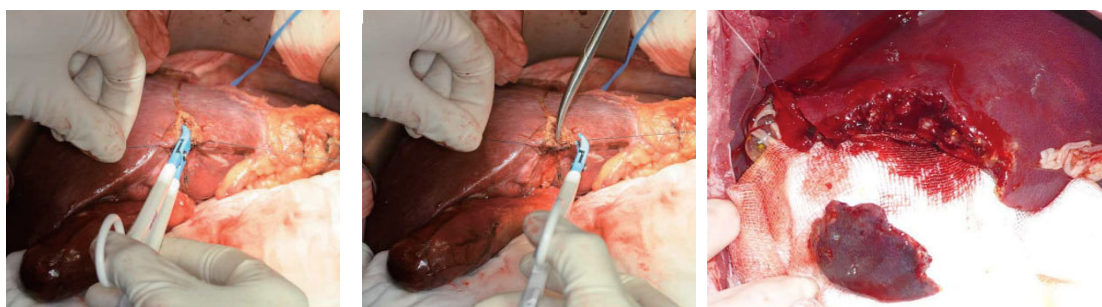


Figura 3.8. Rezecția hepatică cu dispozitivul **LigaSure®**

ajutorul dispozitivului **LigaSure®** la 40 de pacienți (tab. 3.10). Pe parcursul transecției hepatice vasele de diametru până la 5-6 mm au fost sudate cu aparatul, dar vasele de diametru mai mare au fost suturate. Luând în considerație că transecția pediculelor Glisonieni hepatice cu aparatul **LigaSure®** este neefectivă pentru hemo- și biliostaza, am fost nevoiți să combinăm metoda dată cu tehnica de Crush-clamp în rezecții majore. Indicații pentru rezecții hepatice au fost: 18 MHCCR și 22 cazuri

<b>Tabelul 3.10. Transecția hepatică cu dispozitivul <b>Ligasure®</b> 40 pacienți</b>					
Lotul de control			Lotul de cercetare		
CHC	MHCCR	95% ÎÎ, x <sup>2</sup> , gl=1, p	CHC	MHCCR	95% ÎÎ, x <sup>2</sup> , gl=1, p
4 (2,17%)	10 (5,43%)	-45.9627% până 32.8966% x <sup>2</sup> 0.066 P = 0.7978	14 (7,7%)	12 (6,6%)	-26.2800% până 26.2034% x <sup>2</sup> 0.011 P = 0.9155
RA* RNA**	RA* RNA**		RA* RNA**	RA* RNA**	
3 5	1 6		5 9	3 9	
<b>Total 40 pacienți (21,73%)</b> *RA – Rezecție anatomică, **Rezecție nonanatomică					

de CHC, dintre care în 6 cazuri au fost grefate pe ciroză. În toate cazurile de ciroză s-a remarcat hemoragie intraoperatorie, cauzată de ineficiența hemostazei, utilizând această metodă, pentru ce am abandonat transecția hepatică cu dispozitivul LigaSure® la pacienți cu ciroză hepatică.

Transecția hepatică cu ajutorul dispozitivului LigaSure® este relativ simplă tehnic în rezecții hepatice non anatomice, mai ales la pacienți cu MHCCR situate marginal. În acestea situații remarcăm o siguranță operatorie cu o rată de hemoragie intra și p/o mai mică, dar cu excepția rezecțiilor hepatice pe fundal unei ciroze, unde sudarea vaselor este inefficientă și rata de hemoragiilor i/o – 100%. Acesta împiedică utilizarea acestei metode la pacienți cirofici. Rata complicațiilor în grupa dată este înaltă – 32,5%, un indice care ne impune să modificăm tehnica RH cu acest dispozitiv, revizuirea indicațiilor de transecție hepatică cu LigaSure®.

Rezultatele chirurgicale obținute cu ajutorul LigaSure® (tab. 3.11 – 3.12). Durata medie de intervenție chirurgicală este 130 min, cu o hemoragie intraoperatorie de 400 ml. Morbiditatea postoperatorie este de 7% și este mai mică decât acelea, obținute prin metoda de transecțiune hepatică „Crush-clamp” și Harmonic Scalpel™. Prioritatea rezecțiilor hepatice cu Ligasure sunt pacienții cu tumori hepatice marginale pe fondal unui ficat sănătos. Pentru transecțiune parenchimului hepatic în rezecții anatomice și/sau la pacienți cu ciroză hepatică este necesară altă metodă, în dependență de posibilitățile curente.

	Nr	% complicațiilor din pacienți operați cu Ligasure	% complicațiilor din numărul total de pacienți	<b>95% ÎĪ, x<sup>2</sup>, gl=1, p</b>
Hemoragie i/o	5	12,5	2,71	-6.1004% până 52.8440% x <sup>2</sup> 2.564 P = 0.109
Hemorage p/o	2	5,0	1,08	
Fistulă biliară	4	10,0	2,17	
IHPH	2	5,0	1,08	
Morbiditate	13	<b>32,5</b>	<b>7,04</b>	

<b>Parametrii</b>	<b>Valoare n-40</b>	
	VM±DS (Vmin-Vmax)	<b>95% ÎĪ, t-st1, p</b>
Durata de operație, minute	160 ± 82 (60-420)	133.7751 până 186.2249 t-st 3.085 P = 0.0037
Hemoragie medie i/o ml	580± 412 (200-2200)	448.2360 până 711.7640 t-0.614 P = 0.5428
Morbiditatea p/o	7,04%	1.37% până 19.76% % z-st 3.839 P = 0.0001
Mortalitatea postoperatorie	1,63 % n-3	0.01% to 11.74% z-st 0.400 P = 0.6888

Rezecția hepatică cu ajutorul dispozitivului CUSA. Energia de ultrasunete cu aspirația pentru a divide parenchimul hepatic cu scheletizarea vaselor sanguine și biliare mai mari de 2mm. Unul din cele mai principale beneficii a CUSA, oferă un plan de transecție bine definit, care este util în situații de proximitate apropiată între tumorile și structurile vasculare majore. De asemenea, poate fi utilizat atât în ficat normal, cât și în ficat cirofic, și este asociat cu o pierdere scăzută a sângelui și un risc scăzut de bilioragie. Reieșind din particularitățile tehnicii de transecție hepatică

și asocierea cu o altă metodă suplimentară de clamparea vaselor, putem constata o durată mai lungă de operație, în comparație cu cele trei metode (fig. 3.9 – 3.10).

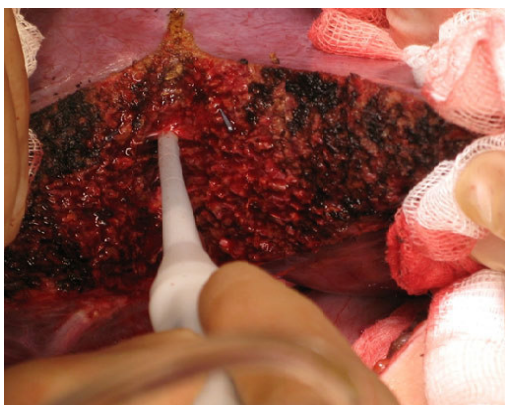


Figura 3.9. Transecția hepatică cu dispozitivul CUSA



Figura 3.10. Transecția hepatică cu dispozitivul CUSA și clemarea vaselor

<b>Tabelul 3.13. Transecția hepatică cu dispozitivul CUSA®</b>					
Lotul de control				Lotul de cercetare	
CHC		MHCCR		95% ÎÎ, $\chi^2$ , $gl=1$ , $p$	
12 (6,52%)		6 (3,3%)		-36.7693% până 30.0411% $\chi^2 0.076$ $P = 0.7827$	
RA*	RNA**	RA*	RNA**	17 (7,7%)	29 (9,23%)
3	5	1	6	5	9
				-20.9911% până 18.4093% $\chi^2 0.031$ $P = 0.8602$	
<b>Total pacienți – 64 (34,8%)</b> *Rezecție anatomică **Rezecție non-anatomică					

Transecția hepatică cu dispozitivul CUSA necesită o experiență acumulată a chirurgului, pentru a realiza funcția lui în mod deplin. De aceea și rezultatele depind de posibilitatea chirurgului operator de a manipula cu dispozitivul, la fel ca și reglarea corectă a funcțiilor lui, după cum sunt: volumul energiei ultrasunetului, aspirației și pulverizare în dependență de structura morfologică a parenchimului hepatic.

<b>Tabelul 3.14. Morbiditatea postoperatorie la pacienți cu transecție hepatică cu dispozitivul CUSA</b>				
	Nr	% complicațiilor din pacienți operați cu CUSA	% complicațiilor din numărul total de pacienți	95% ÎÎ, $\chi^2$ , $gl=1$ , $p$
Hemoragie intraop	2	3,12	1,08	2.6798% până 22.5364% $\chi^2 7.365$ $P = 0.0067$
Hemoragie postop	2	3,12	1,08	
Fistulă biliară	4	6,25	2,17	
IHPR	3	4,68	1,63	
Total	11	17,17	5,96	

Reieșind din datele reflectate în tabelele 3.12 – 3.13, putem remarca o rată relativ mică de complicații în grupa transecțiilor hepatice cu CUSA în comparație cu alte grupe de pacienți, la care s-a efectuat transecția hepatică cu alte metode, la fel și o rată mică de complicații analizând numărul total de pacienți. Putem remarca, în mod particular rata mică a hemoragiilor intraoperatorii și postoperatorii – 3,12% ambele. Acest factor ne impune să utilizăm metoda dată la pacienți cu un parenchim hepatic compromis, la fel ca și la pacienți cu tumori gigante și



localizate în vecinătate cu vase hepatice magistrale. Scheletizarea arborelui biliar ne permite țintit de a clampa vasele biliare și de a obține o rată mică de fistulă biliară postoperatorie – 6,25%.

Durata medie destul de lungă de 170 min, este compensată prin rata mica de complicații intra- și postoperatorii, ce formează cea mai mică rată de morbiditate postoperatorie – 5,96% și o mortalitate postoperatorie de 0,54% (tab. 3.15).

<i>Parametrii</i>	<i>Valoare</i>	
	VM±DS (V <sub>min</sub> -V <sub>max</sub> )	95% ÎÎ, t-st1, p
Durata de operație, minute	170±70 (100-490)	152.5145 până 187.4855; t-st14.857; P < 0.0001
Hemoragie medie i/op ml	400±310 (100-3200)	372.7617 până 427.2383; t-st 7.213; P < 0.0001
Morbiditatea postoperatorie	5,96%	1.58% până 14.85%; z-st 3.988; P = 0.0001
Mortalitatea postoperatorie	0,54% n-1	0.00% până 6.64%; z-st 0.370; P = 0.7115

Numărul pacienților operați cu ajutorul dispozitivului este cel mai mare și constituie 34,78% (n-64), comparativ cu metoda crush-clămp 26,08% (n-48), Harmonic Scalpel™ – 17,39% (n-32) și LigaSure® 21,73% (n-40). Cea mai mică rată de hemoragie intraoperatorie s-a constatat în grupa pacienților operați cu CUSA® 1,08%, dar cea mai mică rată de hemoragii p/o s-a remarcat în grupa pacienților operați cu dispozitivul Harmonic Scalpel™ – 1,08, dar cu o rată sporită de bilioragie p/o – 7,06%. Morbiditatea și mortalitatea p/o, ca factori esențiali în determinarea eficacității metodelor de tratament, este mai mică în grupa pacienților supuși transecției hepatice cu dispozitivul CUSA și constituie 5,96% și 0,54% corespunzător (tab. 3.16).

	Crush-clamp		Harmonic Scalpel™		LigaSure®		CUSA®	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Numărul total de pacienți	48	<b>26,08</b>	32	<b>17,39</b>	40	<b>21,73</b>	64	<b>34,8</b>
Hemoragie intraoperatorie	8	<b>4,34</b>	5	<b>2,71</b>	5	<b>2,67</b>	2	<b>1,08</b>
Hemoragie postoperatorie	3	<b>1,63</b>	2	<b>0,54</b>	1	<b>0,54</b>	2	<b>1,08</b>
Fistulă biliară	7	<b>3,80</b>	13	<b>7,06</b>	4	<b>2,17</b>	4	<b>2,17</b>
IHPH	2	<b>1,08</b>	1	<b>0,54</b>	2	<b>1,08</b>	3	<b>1,63</b>
Morbiditatea postoperatorie	21	<b>10,85</b>	20	<b>10,85</b>	14	<b>7,04</b>	12	<b>5,96</b>
Mortalitatea postoperatorie	3	<b>1,63</b>	4	<b>2,17</b>	3	<b>1,63</b>	1	<b>0,54</b>
Durata medie de operație, min	110		190		130		170	
Hemoragie medie i/o, ml	650		480		400		200	

### **3.3. Rezecția hepatică în Carcinomul hepatocelular**

Planificarea operației de rezecție hepatică impune o analiză multivariată a pacientului, care include o serie de variabile, fiecare din ele necesită o structurare și apreciere corectă în complexitate. Principalele din ele sunt: clasificarea CHC (prioritară fiind clasificare BCLC), ce include dimensiunea tumorii, starea morfologică și funcțională a ficatului, prezența HTP. Volumul ficatului rezidual poate fi un factor principal în determinarea metodei și tipul rezecției hepatice.

Starea generală afectată a pacientului și comorbiditățile existente deseori exclud pacienții eligibili pentru rezecție hepatică. Odată cu determinarea volumului tumoral, se atestă și prezența Mts intra hepatice și invazie vasculară tumorală.

Conform clasificării BCLC am obținut (tab. 3.17): Lotul de cercetare: stadiul 0 (până la 2 cm) – 4 (8,7%), stadiul A (un nodul până la 5 cm sau trei noduli până la 3 cm) – 26 (56,6%), stadiul B – 16 (34,7%). Lotul de control: stadiul 0 – 1 (2,1%), stadiul A – 22 (46,8%), stadiul B (nodul mai mare de 5 cm sau multinodular) – 24 (51,1%).

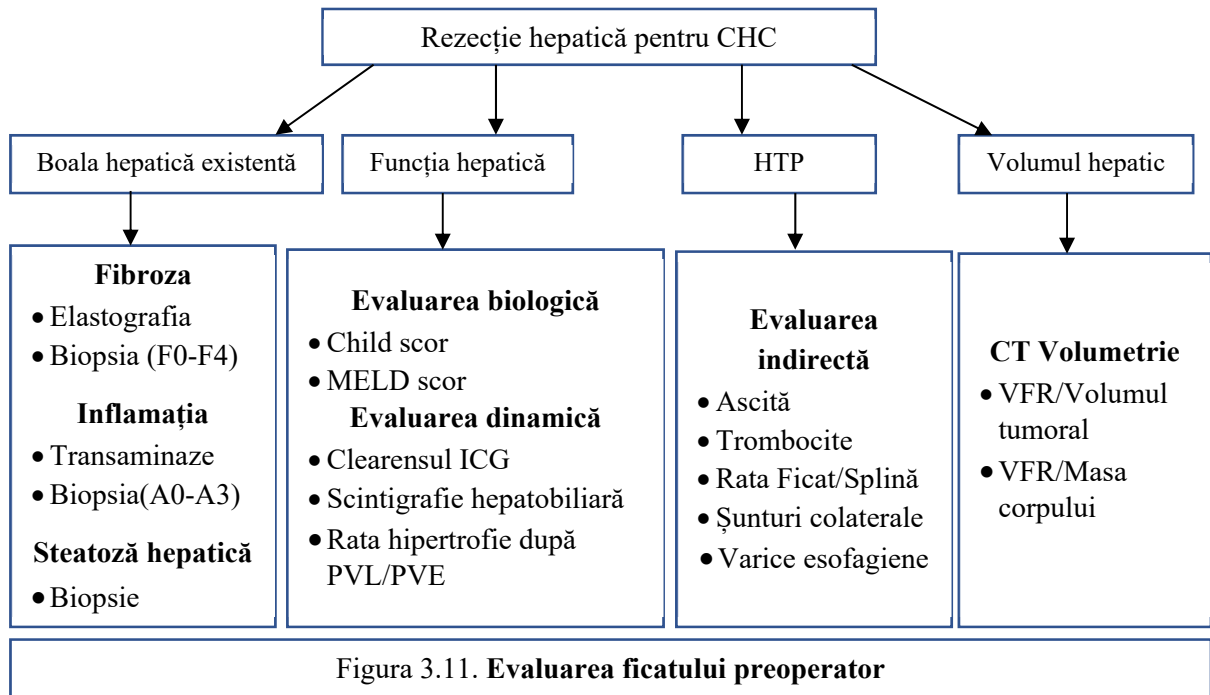
<b>Tabelul 3.17. Repartizarea pacienților conform clasificării BCLC</b>									
	Stadiul 0		95% $\hat{II}$ , $x^2$ , gl=1, p 71.9124% până 55.1348% $x^2$ 0.041 P = 0.8400	Stadiul A		95% $\hat{II}$ , $x^2$ , gl=1, p -17.3438% până 35.0916% $x^2$ 0.449 P = 0.5028	Stadiul B		95% $\hat{II}$ , $x^2$ , gl=1, p -14.1291% până 42.2864% $x^2$ 1.019 P=0.3127
	n	%		n	%		n	%	
L control	1	2,1		22	46,8		24	51,1	
L cercetare	4	8,7		26	56,6		16	34,7	

Alegerea metodei de tratament pentru pacienții cu CHC fără ciroză trebuie să se bazeze pe următorii factori, precum prezența manifestărilor extrahepatice a tumorii, dimensiunea tumorii, numărul și distribuția nodulilor. La acești pacienți, rezecția curativă ar trebui luată în considerare ori de câte ori este posibil. Majoritatea pacienților din ambele loturi, care au fost supuși rezecției hepatice au avut un nodul unic de diferite dimensiuni. În lotul de control doar doi pacienți au prezentat 2 noduli, dar în lotul de cercetare au fost 4 pacienți cu CHC multinodular, situat într-un lob hepatic și toți supuși rezecției chirurgicale. Evaluând aceste date am obținut  $\chi^2$  *Pirson* 90.000 și nu este exactă pentru o anumită valoare a variației unui eșantion distribuit în mod normal, pe baza variației de eșantionare.

Rezecția hepatică la pacienți cu CHC trebuie să urmărească două obiective contradictorii:

- să fie curativă, din punctul de vedere a siguranței oncologice, cu excizia maximală a teritoriului vascular tumoral, asigurând rezecția R0.
- să păstreze cât mai mult parenchim hepatic sănătos, pentru a preveni IHPH.

Existența CHC pe un ficat compromis scade dramatic indicațiile și posibilitățile rezecției hepatice, mai ales la pacienți cu tumori voluminoase (fig. 3.11). Ficatul este caracterizat prin capacitatea sa de a asigura funcția hepatică aparentă normală, cu un volum funcțional redus, dar și de capacitatea sa unică de regenerare. La pacienții cu CHC, pot fi observate mai multe tipuri de modificări ale parenchimului hepatic, fiecare asociat cu diferite grade de severitate și care influențează considerabil atât indicația, cât și amploarea rezecției hepatice. În acest context, evaluarea preoperatorie a tipului afecțiunilor hepatice subiacente, precum și evaluarea exactă a funcției hepatice și a HTP este crucială pentru planificarea procedurii chirurgicale optime. Această evaluare necesită mai multe instrumente biologice, morfologice, histologice și hemodinamici, iar



rezultatele ar trebui interpretate în comun (anexa 6). La pacienți care necesită rezeție hepatică majoră, indicația chirurgicală a fost adaptată în funcție de existența factorilor legați de pacient și de ficat, asociate cu creșterea riscului operativ. În acest context, în timp ce un anumit grad de toleranță ar putea fi acceptat pentru pacienții care necesită rezeție hepatică majoră stângă, procesul de selecție ar trebui să fie mai strict pentru cei care necesită hepatectomii majore pe partea dreaptă (tab. 3.18).

<b>Tabelul 3.18. Contraindicații absolute și relative pentru rezeții hepatice majore în ciroză</b>		
	Hepatectomie reglată dreapta	Hepatectomie reglată stânga
<b>Caracteristica pacienților</b>		
Vârsta	>70 ani	>70-75 ani
ASA scor	>2-3	>3
<b>Statutul ficatului</b>		
Fibroză	F4	F4
Steatoză	>30%	>60%
Inflamație	AST ori ALT >2N	AST ori ALT >2N
<b>Funcția hepatică</b>		
Child	B sau C	C
Bilirubina	>17 mmol/l (1 mg/dl)	>17 mmol/l (1 mg/dl)
Protrombina	<70%	<70%
Clearensul ICG15	>10%	>10-12%
<b>HTP</b>		
Gradientul portohepatic	>5 mmHg	>5-7 mmHg
Trombocite	≤150 000	≤100 000
Varice esofagiene	Prezente	Prezente
<b>Volumul hepatic</b>		
VHR/VHT	<50%	<40%
Hipertrofie indusă PVE/PVL	<5%	-

*Contraindicațiile absolute sunt apreciate cu culoare sură.* ASA: American society of anaesthesiology; ICG R15mn: Rata clearensului Indocyanine green în 15 min; VHR: Volum hepatic rezidual; VHT: Volum hepatic total; PVE: Portal vein embolization/Portl vein ligation.



Din lotul de control 19 (41%) pacienți au fost supuși investigației invazive pentru aprecierea fibrozei hepatice (biopsie intraoperatorie sau ghidată sonografic), în lotul de cercetare 11 (23,9%) pacienți au fost analizați în privința stadiului de fibroză prin metode invazive și 8 pacienți examinați prin metodă de elastometrie cu aprecierea gradului de fibroză utilizând scorul Metavir, toate cazurile au necesitat o investigație multimodală, în complex cu evaluarea HTP, rezervele hepatice funcționale și statutul de performanță a pacientului. Pe de altă parte, hepatita activă este, de asemenea, recunoscută ca un factor de risc pentru creșterea complicațiilor postoperatorii și a deceselor după rezecție hepatică pentru CHC, în special în cazul asocierii cu niveluri ridicate ale concentrațiilor serice ale transaminazelor.

*Funcția hepatică.* La pacienții cu afecțiuni cirotice, evaluarea funcției hepatice a fost efectuată în mod tradițional utilizând clasificarea Child-Pugh. Absolut toți pacienții supuși rezecției hepatice din ambele loturi au fost în stadiul Child A. Chiar și în subgrupul specific al pacienților de gradul A, cu funcție hepatică aparent normală, riscul de intervenție chirurgicală hepatică variază și necesită evaluare mai fiabilă ale funcției hepatice.

La 2 (1,92%) pacienți în perioada postoperatorie a avut loc hemoragie din varice esofagiene cu agravarea considerabilă a stării pacienților. Ca urmare, credem că o rezecție majoră ar trebui evitată la pacienții cu varice esofagiene. În lotul de control total 4 (3,84%) pacienți cu semne clinice de HTP și 10 (9,6%) pacienți din lotul de cercetare au fost supuși rezecției hepatice. Majoritatea din ei au suportat rezecții economice de ficat (rezecții atipice, pentru a evita complicații severe postoperatorii, care pot apărea la acești pacienți), dar și rezecție de 2 segmente, la fel ca și hepatectomie reglată dreapta. Toți pacienții cu HTP gr. IIA au avut complicații postoperatorii: 2 – hemoragie din varice esofagiene, 1 – ascită refractară, 2 cazuri de insuficiență hepatică postoperatorie, una din ele soldată cu deces. Rata complicațiilor apărute la pacienți cu HTP gr I este mai mică și a constituit 20% (la un pacient a apărut ascită p/o și la altul – ulcer acut gastric complicat cu hemoragie. Total au survenit 2 complicații la 10 pacienți operați). Aceste constatări demonstrează importanța managementului endoscopic asupra rezultatului pacientului, sugerând obliterarea endoscopică a varicelor ca o formă de profilaxie secundară.

Pornind de la constatarea că boala hepatică cronică este un factor major care influențează prognosticul (pe termen scurt și lung) după rezecția CHC în studiul nostru am efectuat 16 volumetrii, toți pacienții sunt din lotul de cercetare. În această grupă la 9 pacienți volumul hepatic estimat la CT nu a fost destul pentru o siguranță postoperatorie, și ca operație primară am recurs la LVP. 5 din ei sufereau de ciroză hepatică, evident că volumul hepatic necesar a constituit să fie mai mult de 50%. La 2 pacienți din lotul de control a fost efectuată LVP, reieșind din concluziile subiective apărute intraoperator, în timpul inspecției volumul estimativ a ficatului rezidual a fost

mic, mai ales la un pacient ce suferea de ciroză. Rata hipertrofiei și indicațiile pentru ligaturarea ramului portal sunt reflectate în tabelul 3.19.

Termenul de la ligaturarea ramului portal până la rezecție a constituit 4-6 săptămâni. Durata depinde de starea morfologică a ficatului și necesitatea ratei de hipertrofie. La pacienți cu un ficat morfologic relativ normal durata necesară a constituit 4 săptămâni, dar la pacienți cirofici am așteptat 6, pentru a obține o regenerare maximală a ficatului. Durata mai mare de 6 săptămâni nu ar trebui să fie depășită, deoarece odată cu hipertrofia ficatului sănătos se constată și o creștere mai rapidă a tumorii. Complicații intra- și p/o la pacienți supuși PVL nu au fost (tab 3.20).

N	16 (34,9%)
Minimum	28
Maximum	44
Valoarea medie	32,00
Deviația standard	5,845
ES a valorii medii	1,621
95% ÎI 29.0881 până 35.3119	
t-st 1.918	
P = 0.0744	

Indicație	Volum inițial	Volum obținut	Rata hipertrofiei
Ciroză	32%	52%	21%
Ciroză	29%	53%	30%
Ciroză	30%	53%	28%
Ciroză	29%	51%	26%
Ciroză	31%	54%	28%
Vmic	25%	36%	24%
Vmic	24%	34%	21%
Vmic	25%	32%	15%
Vmic	21%	28%	15%

*\*\*Vmic – Volumul mic a ficatului rezidual*

*Caz clinic.* Pacient 58 ani. La CT abdomen cu contrast, s-a determinat CHC S VII-VIII 6x6 cm grefat pe ciroză hepatică. Volumetrie hepatică: volum total 1847 cm<sup>3</sup>, lobul stâng 552 cm<sup>3</sup>, ce constituie 29% din volum. AFP – 153. Marcherii virali: HBV negativ, HCV pozitiv. Protrombina 75, trombocite 160 000, FEGDS – varice esofagiene absente. Diagnosticul: CHC S VI-VIII grefat pe ciroză hepatică compensată. Child A. Volumul de 29% viitorului ficat rezidual este insuficient pentru a efectua rezecție anatomică, s-a luat decizia de a efectua pentru prima etapă operația: Ligaturarea ramului portal drept. Peste 6 săptămâni la CT abdominal în regim angiografie s-a determinat volum a lobului stâng de 790 cm<sup>3</sup> (53%). Pacientul reintervenit chirurgical: Hepatectomie reglată dreapta. Perioada postoperatorie favorabilă (fig 3.12 – 3.19).

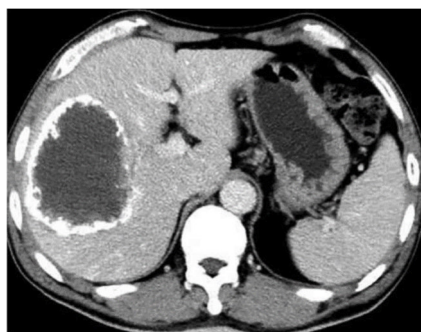


Figura 3.12. CHC grefat pe ciroză

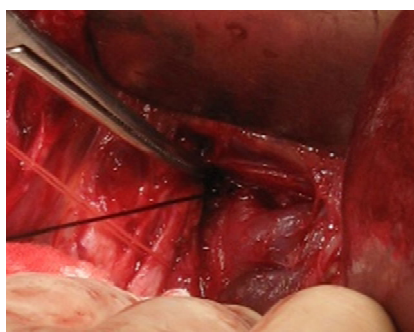


Figura 3.13. Ligaturarea ramului portal drept

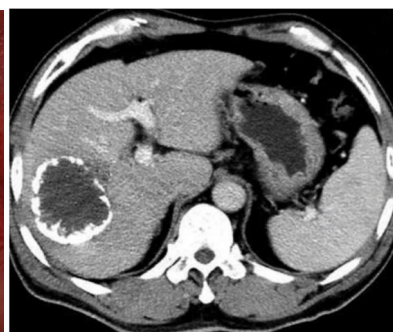


Figura 3.14. Peste 6 săptămâni după PVL

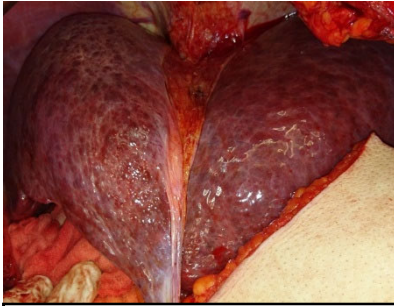


Figura 3.15. **Hipertrofia lobului stâng hepatic**

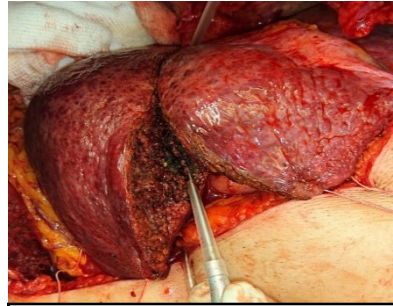


Figura 3.16. **Transecția hepatică**

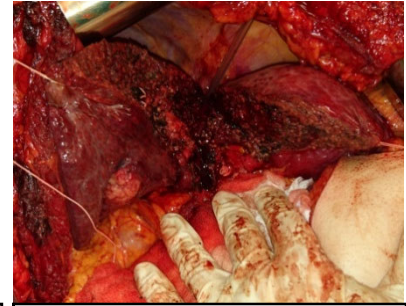


Figura 3.17. **Transecția hepatică**

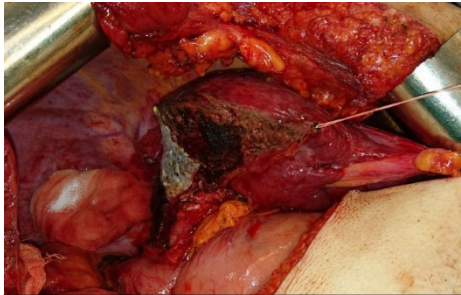


Figura 3.18. **Tranșa de rezecție**

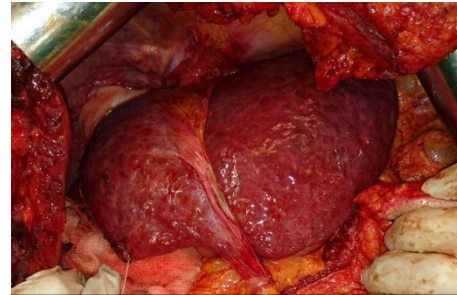


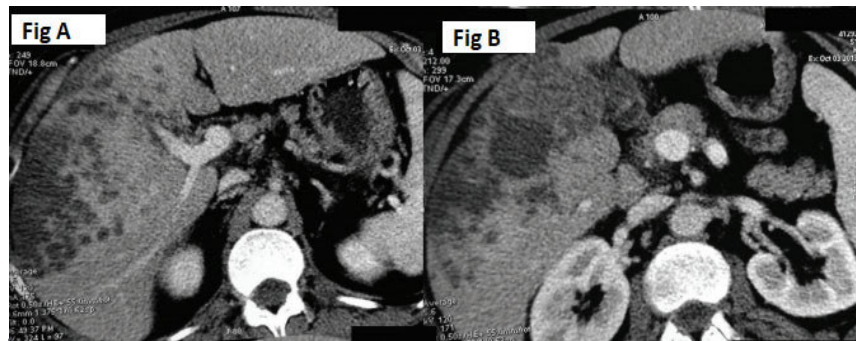
Figura 3.19. **Aspect final**

O altă metodă inovativă, pentru a crește hipertrofia în timp scurt este metoda ALPPS. Această procedură prevede 2 intervenții chirurgicale cu interval de 7-14 zile. Prima etapă va include ligaturarea ramului portal a lobului afectat și transecția hepatică, iar într-a doua etapă se va înlătura lobul afectat. Această metodă are două avantaje importante: hipertrofia ficatului rezidual într-un timp mai scurt și, corespunzător scurtează timpul până la înlăturarea tumorii hepatice, scurtează timpul pentru progresia bolii. La fel are și un dezavantaj – această procedură este asociată cu o morbiditate foarte înaltă. De aceea selecția pacienților pentru ALPPS trebuie să fie minuțioasă. Procedura ALPPS oferă posibilitatea de a rezeca tumori masive, ce ocupă aproximativ 80-85% din volumul total al ficatului.

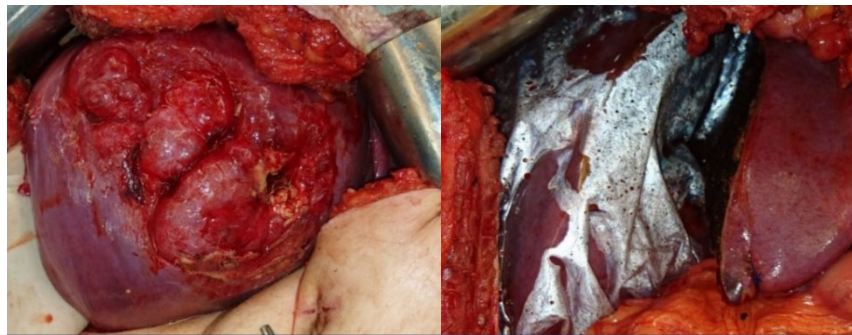
*Caz clinic:* Femeie de 47 de ani spitalizată în clinica. Prezintă dureri în hipocondriul drept, slăbăciuni. După investigații clinice și paraclinice s-a constatat diagnoza de CHC S IV-V-VI-VII-VII (12,6×11,4×7 cm), S II-III fără patologie tumorală primară sau secundară. Funcția hepatică relativ satisfăcătoare. Volumetria hepatică: Volumul ficatului rezidual (S II-III neafecțati) –18%. Doar ligaturarea ramului portal drept și a S IV va extinde durata bolii cu 6 săptămâni cu risc sporit de diseminare în S II-III și există risc argumentat că hipertrofia S II-III nu va fi suficientă. Așadar, unica posibilitate de a efectua rezecție cu scop curativ a fost procedura ALPPS. În prima etapă am ligaturat ramul drept și ramul segmentar IV a venei porta și am secționat parenchimul hepatic cu ajutorului dispozitivului CUSA.



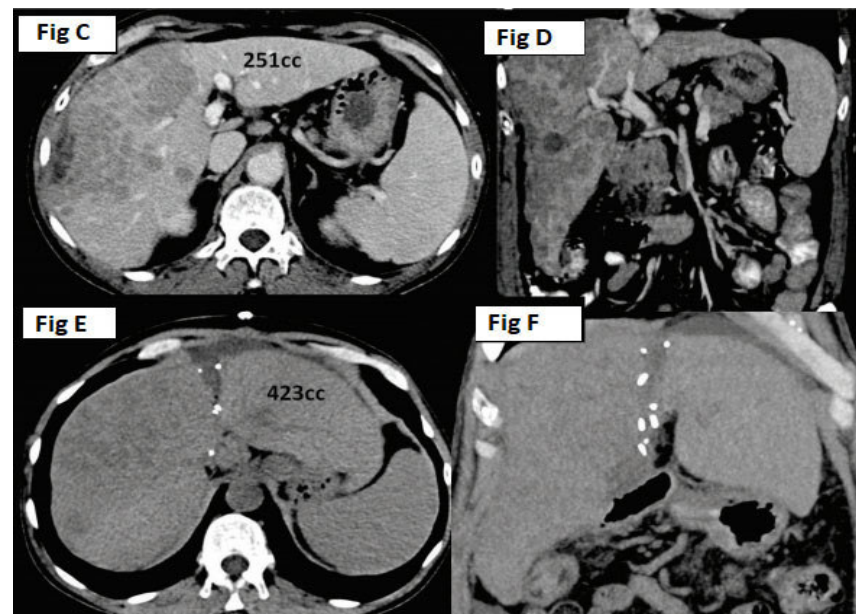
La a 10-a zi postoperator s-a efectuat CT hepatic cu volumetrie hepatică, s-a constatat o hipertrofie importantă a S II-III de la 20% la 40%. La a 12-a zi s-a reintervenit chirurgical, s-a transecat artera hepatică dreapta și sectorială IV, ramul portal drept și vena hepatică dreaptă. Perioada p/o complicată cu pleurezie bilaterală (1000 ml). Externată la a 7-a zi după a doua intervenție. Evidența 14 luni – fără semne de recidivă (fig. 3.20 – 3.23).



**Figura 3.20. CT în regim angiografie: CHC S IV-V-VI-VII-VIII cu multiple Mts în lobul drept**



**Figura 3.21. Prima etapă ALPPS**



**Figura 3.22. Comparația imaginilor CT până la prima etapă și la a 10-a zi p/o. Hipertrofia lobului stâng**

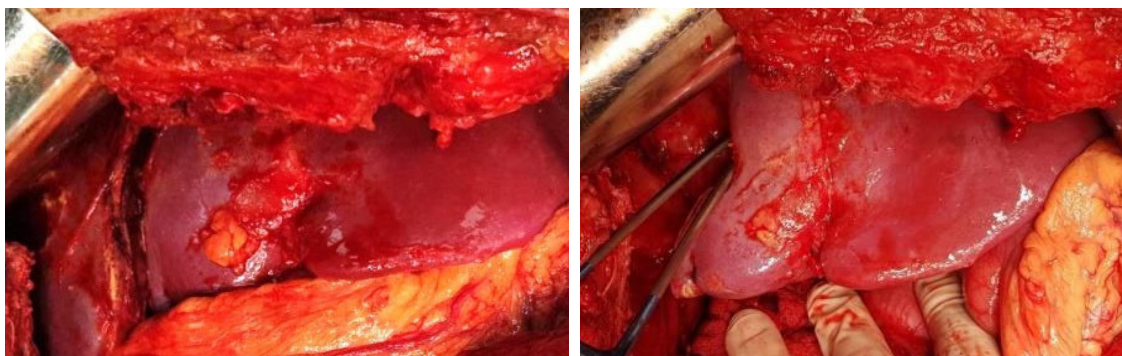


Figura 3.23. A doua etapă ALPPS

Deoarece CHC are o tendință de invazie vasculară și metastazări prin sistemul venos portal, rațiunea pentru rezecția anatomică ar fi îndepărtarea parenchimului purtător de tumori împreună cu afluenții sistemului portal pentru eradicarea emboliilor vasculare nedetecțate și a nodulilor sateliți. Cea mai mare problemă a rezecțiilor anatomice este asigurarea unui volum hepatic cirotic suficient. Prin urmare, rezecția anatomică este preferată la pacienții cu CHC, ori de câte ori este posibil.

Lotul de control a inclus 6 (13,04%) pacienți cu CHC grefat pe ciroză hepatică, lotul de cercetare a inclus 23 (50%) de pacienți cu CHC grefat pe ciroză (tab. 3.21).

<b>Tabelul 3.21. Tipul rezecțiilor hepatice la pacienți cirofici</b>				
	Rezecție atipică	Rezecție anatomică		
		Rezecție 2 segmente	Hepatectomie reglată dreapta	Hepatectomie reglată stânga
Lotul de control	4 (67,0%)	0	1 (16,5%)	1 (16,5%)
Lotul de cercetare	8 (34,8%)	4 (17,4%)	9 (39,1%)	2 (8,7%)
<b>95% ÎI, <math>\chi^2</math>, gl=1, p</b>	-21.12% până 66.39% $\chi^2=1.022$ P = 0.3121	0.10% până 75.38% z-st 3.29 P = 0.0010	-50.33% până 56.65% $\chi^2=0.178$ P = 0.6733	-56.82% până 77.30% $\chi^2=0.027$ P = 0.8695

Rezultatele perioperative la pacienții cu CHC grefați pe ciroză hepatică supuși rezecției hepatice sunt ilustrate în tabelul 3.22.

<b>Tabelul 3.22. Rezultatele perioperative la pacienți cu CHC grefat pe ciroză</b>			
Caracteristică	Rezecție atipică	Rezecție anatomică	<b>95% ÎI, Z-st, gl=1, p</b>
	12 (41%)	17 (59%)	
Hemoragie intraoperatorie	500±180 (200-3000)	650±420 (300-2500)	-115.4453 până 415.4453 t-st=1.159 P = 0.2564
>1000 ml	5 (41,6%)	11 (64,7%)	-12.1767% până 51.7652% $\chi^2=1.465$ P = 0.2261
Necesitatea hemotransfuzie	4 (33,0%)	7 (41,0%)	-25.8401% până 37.9645% $\chi^2=0.185$ P = 0.6670
Marginile rezecției			
R1	38%	8%	-0.3342% până 57.7015% $\chi^2=3.762$ P = 0.0524
R0	62,0%	92,0%	-0.3342% până 57.7015% $\chi^2=3.762$ P = 0.0524

Durata intervenției (min)	170±50 (110-80)	290±120 (170-120)	44.3917 până 195.6083 t-statistic 3.257 P = 0.0030
Durata spitalizării (zile)	21±5 (13-52)	24±10 (14-39)	-3.4468 până 9.4468 t-statistic 0.955 P = 0.3481
Complicațiile postoperatorii			
Hemoragie	2 (3,17%)	3 (4,76%)	-18.9336% până 40.7899% $\chi^2=0.835$ P = 0.3609
Ascită	1 (1,58%)	2 (3,17%)	
Fistulă biliară	5 (7,93%)	9 (14,28)	
Complicații pulmonare	2 (3,17%)	1 (1,58%)	
Insuficiență hepatică	0	5 (7,93%)	
Morbiditate	<b>10 (15,85%)</b>	<b>20 (31,72%)</b>	
Mortalitatea	<b>0</b>	<b>2 (6,89%)</b>	-5.8233% până 21.9559% $\chi^2=2.034$ P = 0.1538

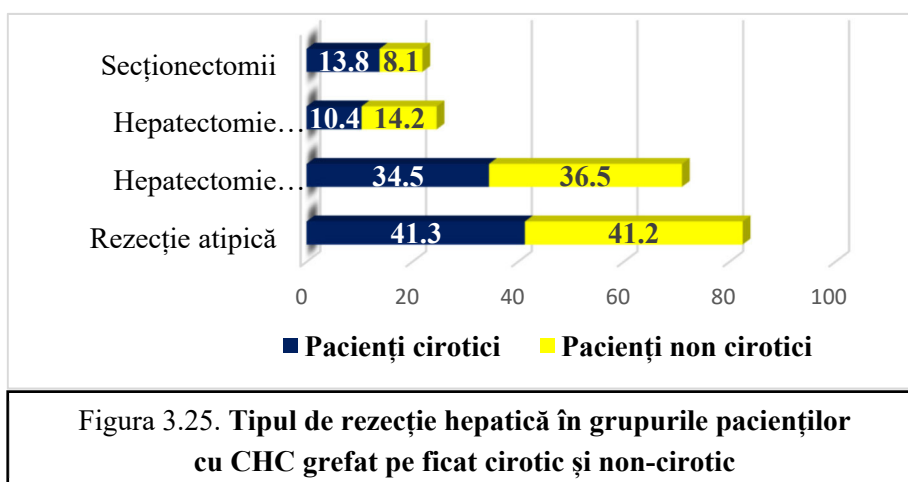
Din ceea ce putem remarca, nu există nici-o diferență între volumul mediu de hemoragie i/o, dar cu o cantitate mai mică în ceea ce ține de hemoragii mai puțin de 1000 ml la pacienți supuși rezecției anatomice. La fel nu sunt diferențe statistice în analiza complicațiilor postoperatorii, Două cazuri de mortalitate după rezecții hepatice reglate, ambele fiind din lotul de control. Primul a fost cauzat de IHPH, dar al doilea, după hepatectomie reglată stânga, a fost provocat de o hemoragie postoperatorie. Rata rezecțiilor R0 este semnificativ mai mare (92%) în grupa rezecțiilor anatomice vs de grupa rezecțiilor non anatomice (62%).

Rezecția chirurgicală a CHC la pacienți non-cirofici pare să fie cea mai bună alegere terapeutică, deoarece funcția conservată a ficatului non-cirotic oferă șansa de a efectua rezecții foarte mari (până la lobectomie extinsă) destul de sigur. Rezecția hepatică pentru CHC greșit pe ficat non-cirotic la fel pune o sumedenie de probleme, care necesită să fie realizate pentru a obține o siguranță oncologică și a pacientului. Orice pacient este investigat la fel ca și cum ar fi un pacient cirotic, cu concretizarea stării morfologice a ficatului, fie prin metode directe (biopsie, CT sau RMN, elastografia) sau indirecte (determinarea markerilor fibrozei hepatice etc.), funcționale și volumetrice. În grupul pacienților fără ciroză hepatică am efectuat 11 volumetrii (lotul de cercetare) pentru determinarea volumului hepatic rezidual, din ei 4 pacienți au avut un volum hepatic estimat mic, pentru ce au suportat ligaturare a ramului portal drept. Rezecția anatomică la un pacient noncirotic trebuie să fie efectuată ori de câte ori este posibilă.

Lotul de control a inclus 40 (86,96%) de pacienți cu CHC greșit pe un ficat non-cirotic, lotul de cercetare a inclus 23 (50%) de pacienți (tab. 3.23). Putem observa o diferență totală în ceea ce ține rezecțiile anatomice față de celea non-anatomice. În lotul de control 52,5% de pacienți au fost supuși rezecțiilor non-anatomice și doar la 47,5% de pacienți non-cirofici s-au efectuat rezecții reglate, invers e situația în lotul de cercetare: doar 21,7% operați atipic vs de 78,3% rezecați anatomic. Tot odată ar trebui de menționat ca rata rezecțiilor atipice la pacienți cirofici și la pacienți non-cirofici este similară (59%), la fel ca și rata rezecțiilor reglate (41%) în aceleași

<b>Tabelul 3.23. Tipul rezecțiilor hepatice la pacienți non-cirofici</b>				
	Rezecție atipică	Rezecție anatomică		
		Rezecție 2 segmente	Hepatectomie reglată dreapta	Hepatectomie reglată stânga
L de control	21 (52,5%)	0	11 (27,5%)	8 (20%)
L de cercetare	5 (21,7%)	5 (21,7%)	12 (52,2%)	1 (4,4%)
<b>95% ÎI, x<sup>2</sup>, gl=1, p</b>	-15.8383% până 56.8375% x <sup>2</sup> =1.480 P = 0.2237	2.1045% până 63.8190% x <sup>2</sup> =8.697 P = 0.0032	-13.8864% până 54.5347% x <sup>2</sup> =1.391 P =0.2382	-62.5742% până 50.3798% x <sup>2</sup> =0.129 P =0.7197

grupe de pacienți (fig. 3.25). Rezultatele perioperatorie la pacienții cu CHC grețați pe ficat non-cirotic supuși rezecției hepatice sunt ilustrate în tabelul 3.24.



<b>Tabelul 3.24. Rezultatele perioperatorie la pacienți cu CHC grețat pe ficat non-cirotic</b>			
Caracteristică	Rezecție atipică	Rezecție anatomică	<b>95% ÎI, Z-st, x<sup>2</sup>, gl=1, p</b>
	26 (41%)	37 (59%)	
<i>Hemoragie intraoperatorie</i>	350±180 (150-2000)	350±140 (150-1500)	-80.6600 până 80.6600 t-st=0.000 P = 1.0000
>1000 ml	4 (15,4%)	5 (13,5%)	-43.548% până 50.694% x <sup>2</sup> =0.006 P = 0.9393
<i>Necesitatea de hemotransfuzie</i>	6 (23,0%)	7 (16%)	-11.542% până 47.268% x <sup>2</sup> =0.679 P = 0.4099
<i>Marginile rezecției (cm)</i>			
R1	9 (34,6%)	2 (5,4%)	-38.336% până 60.671% x <sup>2</sup> =0.612 P = 0.4339
R0	17 (65,4%)	35 (94,6%)	7.3053% până 52.9884% x <sup>2</sup> =7.527 P = 0.0061
<i>Durata intervenției (min)</i>	140±40 (80-320)	270±70 (150-380)	99.5214 până 160.4786 t-st=8.529 P < 0.0001
<i>Durata spitalizării (zile)</i>	17±9 (11-47)	18±11 (12-34)	-4.2337 până 6.2337 t-st=0.382 P = 0.7037
<i>Complicațiile postoperatorii</i>			
Hemoragie	1 (3,44%)	2 (6,89%)	-39.5966% până 45.9018% x <sup>2</sup> =0.076 P = 0.7826
Ascită	1 (3,44%)	1 (3,44%)	
Fistulă biliară	1 (3,44%)	0	
Complicații pulmonare	2 (6,89%)	2 (6,89%)	
Insuficiență hepatică	0	2 (6,89%)	
<i>Morbiditate</i>	<b>5 (17,2%)</b>	<b>7 (24,1%)</b>	
<i>Mortalitatea</i>	<b>4 (6,34%)</b>	0.00% până 66.38% z-st=1.073 P = 0.2831	

Rata medie de hemoragie intraoperatorie este de 350 ml în fiecare grupă, cu o mai puțină necesitate de hemotransfuzii în lotul pacienților supuși rezecției hepatice reglate. Cea mai mare diferență este observată în numărul pacienților la care s-a obținut marginea de rezecție mai mică de 1 cm, ceea ce favorizează rezecțiile hepatice reglate față de cele atipice. Numărul mai mare de complicații postoperatorii la pacienți după rezecții tipice pot fi explicate prin volumul major a acestor intervenții, la fel ca și experiența acumulată, dispozitivele chirurgicale aplicate. Toate patru cazuri de deces au fost provocate de insuficiență hepatică postrezecție.

### 3.4. Transplant hepatic pentru CHC

Din perioada anului 2013 de când s-a efectuat primul transplant hepatic în studiu s-a inclus 14 pacienți, care au beneficiat de transplant hepatic pentru CHC grefat pe ciroză hepatică. Opt pacienți au primit ficat integru de la donator aflat în moarte cerebrală și 6 pacienți au primit hemificat drept de la donator viu. Vârsta medie a recipiențelor a constituit  $43,8 \pm 13,3$  ani. Timpul de supraveghere a constituit 5-45 luni (mediu  $27 \pm 2,4$  luni). Criteriile pentru transplant la pacienți cu CHC sunt bine stabilite și strict reglementate. Acestea nu diferă de tipul de donator. Acestea criterii sunt: un nodul unic până la 5cm sau până la 3 noduli, cel mai mare nu va depăși 3 cm. Stadializarea Child-Pugh este reflectată în tabelul 3.25.

<b>Tabelul 3.25. Stadiul Child-Pugh la pacienți transplantați</b>			
	Child		
	A	B	C
THDMc	0	3 (37,5%)	5 (62,5%)
THDV	0	3 (50%)	3 (50%)

Tehnica chirurgicală. Hepatectomie totală nu diferă de tipul de transplant și este standard la recipienți pentru ficat integru și pentru hemificat drept. În timpul hilar se va efectua limfdisecția perihilară, mobilizarea și disecția arterei hepatice, venei porta și coledocului. Mobilizarea ficatului, disecând ligamentele falciform, coronare, triangulare. Prepararea, mobilizarea și protejarea venelor hepatice. Separarea suprafeței superioare a ficatului de pe vena cavă inferioară (VCI), suturând venele spigeliene. După ce urmează faza anhepatică: se transecă artera hepatică (AH), vena portă (VP), coledocul și venele hepatice (VH) (anexa 7).

După ce se vor prepara marginile tuturor vaselor și coledocului pentru a efectua anastomozele respective, urmează faza neohepatică. În faza neohepatică modalitatea de reconstrucție depinde de greafă. În TH cu ficat integru anastomozele vor fi efectuate în următor ordin: VCI recipient cu vena cavă donator (cavoplastie prin triangulare) efectuată în manieră latero-laterală, VP recipient – VP donator termino-terminal, AH proprie recipient – AH comună donator termino-terminală și se finisează cu anastomoza coledociană termino-



terminală. În cazul implantării grefei de hemificat drept se va efectua reconstrucția VH drepte cu un petec din vena, după ce urmează anastomoză între VH dreapta reconstruită a donatorului cu VCI a recipientului, VP dreapta a donatorului cu VP a primitorului, AH dreapta a donatorului cu AH comună a recipientului, reconstrucția biliară se va realiza în dependență de congruența ductului hepatic drept al donatorului și coledocul recipientului, în caz dacă diametrul coincide se va realiza anastomoză termino-terminală, în cazul diametrului foarte mic a ductului hepatic drept a donatorului, ultimul va fi implantat în ansa jejunală în Y și protejată cu dren (anexa 7). Tratament imunosupresiv. În toate cazurile de CHC imunosupresia a fost efectuată cu inhibitori al calcineurinei și micofelonat de mofetil. Doar într-un caz, la pacient cu semne clinice de rejet acut a grefei s-a indicat puls-terapia cu prednizolon pe toată perioada de tratament.

Morbiditatea postoperatorie nu diferă de aceea de la recipienți fără CHC (tab. 3.26).

<b>Tabelul 3.26. Rezultatele periooperative la pacienți cu CHC supuși Transplantului hepatic</b>			
Caracteristică	Transplant hepatic cu ficat integru n-8	Transplant hepatic cu hemificat drept n-6	<b>95% ÎÎ, t-st, x<sup>2</sup>, gl=1, p</b>
Hemoragie intraoperatorie	3450±2440 (850-10000)	3850± 2650 (950-8500)	-2576.5866 până 3376.5866 <b>t-st=0.293 P = 0.7747</b>
>1000 ml	7 (87,5%)	5 (83,3%)	-35.4164% până 48.4494% <b>x<sup>2</sup>=0.039 P = 0.8443</b>
<1000 ml	1 (12,5%)	1 (16,7%)	-69.1963% până 74.1283% <b>x<sup>2</sup>=0.004 P = 0.9526</b>
Necesitatea de hemotransfuzie	100%	100%	-39.0334% până 32.4408%
Durata intervenției (min)	380±120 (280-520)	390±140 (300-500)	-141.4540 până 161.4540 <b>t-st=0.144 P = 0.8880</b>
Durata spitalizării (zile)	24±14 (16-52)	35±18 (25-59)	-7.5803 până 29.5803 <b>t-st=1.290 P = 0.2214</b>
<i>Complicațiile postoperatorii</i>			
Hemoragie	0	1 (7,14%)	-48.4795% până 54.7543% <b>x<sup>2</sup>=0.039 P = 0.8426</b>
Rejet acut a grefei	1 (7,14%)	0	
Fistlă biliară	0	1 (7,14%)	
Complicații pulmonare	1 (7,14%)	1 (7,14%)	
Strictura anastamozei coledociene	2 (14,28%)	0	
Morbiditate	4 (28,56%)	3 (21,42%)	
<b>Mortalitatea</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	

### 3.5. Tratament chirurgical a metastazelor hepatice a cancerului colorectal

Rezecția chirurgicală rămâne opțiunea principală în tratamentul curativ la dispoziția pacienților cu MHCCR. Chirurgia este indispensabil asociată cu chimioterapia și formează două verigi principale în lanțul tratamentului acestor pacienți. În ultimul deceniu, numărul pacienților supuși tratamentului chirurgical pentru MHCCR este într-o creștere exponențială. Aceasta este posibil, datorită progreselor chimioterapice, ce oferă un rezultat pozitiv în tratament și, la fel, progresele marcate în dezvoltarea tehnicii imagistice aplicate în diagnosticul și evaluarea MHCCR. Odată cu creșterea numărului pacienților a crescut și experiența clinicii în abordarea pacienților cu maladia dată. Practic, la ora actuală, există 3 condiții care ar trebui de respectat cu strictețe: leziunile neoplazice ar trebui să fie înlăturate strict în condiții oncologice (R0), ca 2 segmente de ficat adiacente păstrate întregi, cu un inflow și outflow vascular, drenaj biliar prezervat pentru acești segmenti, cu un volum hepatic restant corespunzător pentru a exercita funcțiile hepatice. Acestea trei condiții întrunesc în sine un nou termen în chirurgia ficatului – rezecabilitate oncologică a MHCCR, înlocuind termenul de rezecabilitate tehnică. Cu toate acestea doar 25-30% de pacienți, cu MHCCR sunt eligibili pentru rezecabilitate oncologică.

Pentru a efectua acest studiu, am analizat 46 de pacienți cu MHCCR în lotul de control și tot atâția în lotul de cercetare. Toți pacienții au suferit rezecție hepatică cu confirmare histopatologică a diagnosticului. Din total din 92 de pacienți operați cu MHCCR 75 (81,4%) au fost cu metastaze metacrone și restul 17 (18,6%) cu metastaze sincrone (tab. 3.27).

<b>Tabelul 3.27. Rata metastazelor sincrone și metacrone</b>						
	Metastaze metacrone			Metastaze sincrone		
	n	%	95% ÎÎ, x <sup>2</sup> , gl=1, p	n	%	95% ÎÎ, x <sup>2</sup> , gl=1, p
Lotul de control	44	47,8	-8.2729% până 34.2211% x <sup>2</sup> =1.486 P = 0.2228	2	2,3	-51.9622% până 39.0124% x <sup>2</sup> =0.260 P = 0.6099
Lotul de cercetare	31	33,6		15	16,3	

Marea parte de MHCCR au fost decelate după ceva timp de la rezecția de colon – metastaze metacrone. Media de 17,4 luni a fost stabilită de la operația primară (rezecția de colon) până la stabilirea diagnosticului de metastaze metacrone a cancerului colorectal (tab. 3.28).

<b>Tabelul 3.28. Medie de comparație a apariției MHCCR metacrone (luni)</b>			
	Lotul de control	Lotul de cercetare	Total
N	44	31	95% ÎÎ, Z-st, gl=1, p
Valoarea medie±Deviația Standard (Vmin-Vmax)	18,52±13,85 (2-48)	16,24±11,5 (2-44)	-8.3255 până 3.7655 Z-st=-0.752 P = 0.4547

Absolut toți pacienții cu metastaze metacrone au beneficiat de chimioterapie adjuvantă după rezecția colonului. Chimioterapia neoadjuvantă precedentă rezecției hepatice a fost

efectuată la 53/75 (70,6%) de pacienți cu metastaze metacrone. Pacienții a fost tratați cu diferite scheme de chimioterapie atât în Republica Moldova, cât și peste hotare țării, așadar, de a efectua o statistică deplină conform schemei de chimioterapie neo- și adjuvantă este extrem de dificilă. Chimioterapie adjuvantă a fost efectuată la 67/75 (89,3%) pacienți. Per total durata de la stabilirea diagnosticului de metastaze metacrone a cancerului colorectal până la intervenția chirurgicală (durata diagnosticului pozitiv) are o varietate între 0 și 5 luni, această perioadă este determinată de tactica de tratament preoperator, cum ar fi chimioterapie neoadjuvantă, tratamente locoregionale, ligaturarea venei porta și altele. Media a fost de 1,87 lună (tab. 3.29).

<b>Tabelul 3.29. Durata diagnosticului pozitiv a MHCCR metacrone</b>			
	Lotul de control	Lotul de cercetare	Total
N	44	31	<b>95% II, t-st, gl=1, p</b>
Valoarea medie ± Deviația Standard (V <sub>min</sub> -V <sub>max</sub> )	1,87±1,2 (0-4)	1,65±1,1 (0-5)	-0.7621 până 0.3221 t-st= -0.809 P = 0.4212

Planificarea operației a fost efectuată prin CT cu contrast și dacă a fost necesar s-a efectuat CT în regim angiografie cu determinarea următorilor factori: răspunsul tumorii la chimioterapie neoadjuvantă (regresia sau progresia bolii după chimioterapie), prezența ganglionilor limfatici afectați, numărul și dimensiunile nodulelor în parenchimul hepatic, în caz dacă sunt 2 sau mai mulți nodul se apreciază distanță între acești noduli, evaluarea mapingului vascular hepatic complet cu determinarea invaziei vasculare și/sau distanța de la tumoră și magistralele hepatice, volumetria hepatică (în cazuri necesare). Toate acestea urmăresc acelea 3 condiții descrise mai sus. Prezența răspândirii bolii extrahepatic, ce nu pot fi rezecate, este un factor esențial în determinarea rezecabilității oncologice a acestor pacienți și devine un factor principal în determinarea indicațiilor pentru intervenție chirurgicală, deoarece supraviețuirea acestor pacienți nu se schimbă chiar dacă s-a efectua rezecția MHCCR.

<b>Tabelul 3.30. Localizarea nodulelor metastatici.</b>								
	Lobul drept			Lobul stâng			Bilobar	
	1 nd %	2 nd %	≥3 nd %	1 nd %	2 nd %	≥3 nd %	2 nd %	≥3 nd %
L de control	22 (22,9)	8 (8,7)	1 (1,08)	5 (5,43)	0	0	6 (6,52)	2 (2,17)
L de cercetare	8 (8,7)	3 (3,25)	1 (1,08)	3 (3,25)	1 (1,08)	1 (1,08)	5 (5,43)	9 (9,78)
<b>95% II, x<sup>2</sup>-st, gl=1, p</b>	-22.37% până 36.24% x <sup>2</sup> =0.740 P =0.3898	-50.72% până 39.90% x <sup>2</sup> =0.088 P =0.7667	-24.79% până 78.71% x <sup>2</sup> =0.000 P = 1.000	-53.72% până 46.11% x <sup>2</sup> =0.018 P =0.8941	0.00% până 97.62% z-st=0.008 P=0.9936	0% până 97.62% z-st=0.008 P =0.9936	-43.13% până 41.31% x <sup>2</sup> =0.005 P =0.9425	-57.95% până 39.92% x <sup>2</sup> =0.112 P= 0.7379

\*nd – nodul.

După cum este relatat în tabelul 3.30, cel mai des este un nodul metacron și determinat în lobul drept – 31,6%, pe al doilea loc sunt noduli bilobari – 11,95% și trei sau mai mulți noduli bilobari – 11,95% la fel ca și 2 noduli în lobul drept hepatic (11,95%).

Odată cu efectul citotoxic asupra celulei canceroase agenții chimioterapice acționează toxic și asupra celulei hepatice, dezvoltând hepatopatie drog indusă. Majoritatea cazurilor de hepatotoxicitate sunt induse de chimioterapie. Principalele mecanisme care stau la baza hepatotoxicității asociate de chimioterapie se bazează pe producerea metaboliților reactivi generați de reacțiile de oxidare, leziuni imunologice sau alterarea funcției mitocondriale. Toate aceste momente patofiziologice conduc la dezvoltarea steatozei hepatice, dereglarea funcțiilor hepatice în diferite măsuri, la fel este important că în asemenea situație capacitatea de regenerare hepatică scade.

Acest moment este extrem de important în planificarea operației și cere o prudență maximală în ceea ce ține volumul ficatului rezidual. În clinica de chirurgie 2 este stabilit criteriu de 35-40% de volum hepatic rezidual la pacienți cu chimioterapie neoadjuvantă. În total am efectuat 9 volumetrii în lotul de cercetare, la pacienți cu tumori voluminoase sau multiple noduli metastatici, rezecția cărora devine un risc pentru insuficiență hepatică (fig. 3. 26).

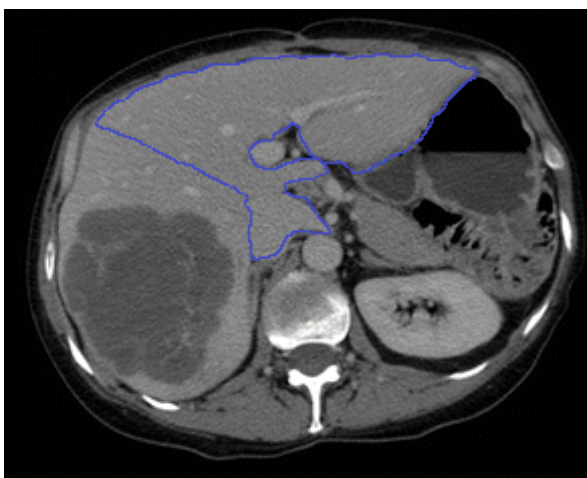


Figura 3.26. Volumetria hepatică. MHCCR lob drept

Rata înaltă de recurență a MHCCR ne impune să utilizăm rezecții de ficat cât mai minimale, ca să avem posibilitatea de a reintervenii chirurgical în cazul recidivelor rezecabile. De sigur, este strict necesar de a efectua rezecții hepatice economice, fără a compromite siguranța oncologică (R0), fiind o condiție principală în rezecțiile hepatice pentru MHCCR.

În cazul metastazelor metacrone la 15 (53,57%) pacienți am efectuat metastazectomii de un nodul în lotul de cercetare și la 17 (38,83%) pacienți în lotul de control. Metastazectomie de 2 noduli am efectuat la 8 (28,57%) pacienți din lotul de cercetare și la 15 (34,1%) pacienți din

lotul de control. Metastazectomie de 3 și mai mulți noduli au fost efectuați la 3 (10,71%) pacienți în lotul de cercetare și 3 (6,81%) de pacienți din lotul de control (tab. 3.31).

<b>Tabelul 3.31. Tipul operațiilor la pacienți cu metastaze metacrone</b>					
	Nr pacienților (%)				
	Metastazectomie	Hepatectomie reglată dreapta	Hepatectomie reglată stânga	Secționectomie	Hepatectomie dreapta+metastazectomie
Lotul de cercetare (n=31)	18 (24%)	2 (2,7%)	5 (6,5%)	2 (2,7%)	4 (5,4%)
Lotul de control (n=44)	36 (48%)	6 (8%)	2 (2,7%)	0	
<b>95% ÎI, <math>\chi^2</math>, <math>gI=1</math>, p</b>	-3.6847% până 44.9829% $\chi^2=2.827$ P = 0.0927	-59.9707% până 45.3634% $\chi^2=0.059$ P = 0.8078	-61.3531% până 47.7060% $\chi^2=0.035$ P = 0.8526	0.00% până 85.53% z-st= 0.242 P = 0.8091	0.00% până 65.52% z -st=0.884 P = 0.3765

Rezultatele perioperatorii la pacienți supuși rezecției hepatice pentru metastaze metacrone a cancerului colorectal (tab. 3.32). Rata complicațiilor postoperatorie este mai mare în ceea ce ține de hemoragie postoperatorie 6,52% în grupul pacienților după metastazectomie față de 1,08% în grupul pacienților după rezecție hepatică reglată, aceeași se determină în

<b>Tabelul 3.32. Rezultatele perioperative la pacienți cu MHCCR metacrone</b>			
Caracteristică	Metastazectomie	Rezecție anatomică	<b>95% ÎI, <math>\chi^2</math>, Z-st <math>gI=1</math>, p</b>
	54 (72%)	21 (28%)	
Hemoragie intraoperatorie	350±180 (200-2000)	400±200 (200-2500)	-45.1762 până 145.1762 t-st=1.047 P = 0.2986
>1000 ml	5 (9,25%)	3 (14,28)	-40.5944% până 58.7465% $\chi^2=0.042$ P = 0.8377
Necesitatea hemotransfuzie	8 (14,8%)	4 (19,0%)	-34.0422% până 52.2382% $\chi^2=0.032$ P = 0.8585
Marginile rezecției (cm)			
R1	7 (12,9%)	1 (4,8%)	-69.1211% până 45.4421% $\chi^2=0.048$ P = 0.8267
R0	47 (87,1%)	20 (95,2%)	-11.6549% până 21.1530% $\chi^2=0.966$ P = 0.3256
Durata intervenției (min)	220±140 (100-460)	290± 170 (130-400)	191.7223 până 344.2777 t-st=7.002 P < 0.0001
Durata spitalizării (zile)	18±7 (10-48)	21±10(12-50)	-2.1254 până 8.1254 t-st=1.167 P = 0.2472
Complicațiile postoperatorii			
Hemoragie	6 (6,52%)	1 (1,08%)	-18.9239% până 33.6941% $\chi^2=0.574$ P = 0.4487
Ascită	0	3 (3,26%)	
Fistlă biliară	10 (10,86%)	2 (2,17%)	
Complicații pulmonare	6 (6,52%)	4 (4,34%)	
Insuficiență hepatică	1 (1,08%)	3 (3,26%)	
Morbiditatea	23 (24,98%)	13 (14,11%)	
Mortalitatea	2 (2,17%)	2 (2,17%)	-65.0893% până 65.0893% $\chi^2=0.000$ P = 1.0000

comparația fistulei biliare 10,86% față de 2,17%. Dar în structura insuficienței hepatice postrezeecție (1,08% vs 3,26%) diferența între grupul de metastazectomie și rezeecții reglate este extrem de mare. În structura mortalității postoperatorie (1,08% vs 3,26%) locul principal ocupă insuficiența hepatică postrezeecție – 3/4 și un caz de TEAP.

Metastaze sincrone a MHCCR apar destul de des, dar tactica de tratament ori cum rămâne controversată. Metoda clasică de-a lungul multor ani a fost următoarea: rezeecția tumorii primare, urmată de câteva cure de chimioterapie adjuvantă, evaluarea posibilității de rezeecție hepatică. În ultimul deceniu, progresele majore în chimioterapie s-a îmbunătățit substanțial șansele de vindecare la pacienții cu metastaze hepatice sincrone. În timp ce tratamentul tradițional cu 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin (LV) au avut rate scăzute de răspuns (25%), medicamentele moderne cum ar fi irinotecan, un inhibitor al topoizomerazei I sau oxaliplatin, un complex de platină ne-nefrotoxic, adăugat la 5-FU-LV (combinații FOLFIRI sau FOLFOX), au obținut răspunsul tumoral la 40-60% dintre pacienți. Utilizarea asociațiilor triple cu irinotecan, oxaliplatin și 5-FU-LV a crescut în continuare eficacitatea chimioterapiei. Recent s-a introdus și derivați din 2 anticorpi monoclonali, cetuximab (Erbix <sup>TM</sup>) – anticorp monoclonal împotriva receptorul factorului de creștere epidermal și bevacizumabul (Avastin <sup>TM</sup>), anticorp împotriva factorului de creștere vascular endotelial uman, au îmbunătățit și mai mult ratele de răspuns. Eficacitatea chimioterapiei, însoțită cu progrese în tehnicile de intervenție chirurgicală hepatică au permis de a efectua o abordare complexă asupra Mts sincrone asociate cu abordarea tumorii primare. Strategiile neoadjuvante au devenit extrem de eficiente în reducerea încărcăturii metastatice hepatice. Cu toate acestea, prețul pe care trebuie să-l plătim este o reducere a rezervelor funcționale hepatice datorită leziunilor hepatice induse de chimioterapie. Coordonarea adecvată și selectarea regimului de chimioterapie sunt esențiale pentru reducerea riscului de complicații chirurgicale. Chimioterapie este indicată în toate cazurile de Mts sincrone cu scopul de a reduce volumul metastazelor și tumorii primare pentru a efectua rezeecție sincronă a tuturor leziunilor. În cazul tumorilor hepatice sincrone masive cu un risc sporit de insuficiență hepatică posthepatectomie și/sau metastaze sincrone asociate cu tumoră primară la nivelul rectului, rezeecția cărora eventual poate fi asociată cu un risc de morbiditate sau mortalitate înaltă este indicată așa numită abordare reversă sau „liver first approach”. Primar se va aborda metastazele hepatice urmate de chimioterapie și în etapa a doua se va înlătura tumora primară. Motivul acestei metode de tratament este controlul metastazelor hepatice, care pot fi rezecate în condiții de siguranță (R0, Volumul și funcția ficatului rezidual). Este indicată la pacienți cu metastaze hepatice masive sau multifocale cu posibilitatea de a efectua o rezeecție potențial

curativă. Cel mai des este folosită în cazuri de carcinom al rectului (asimptomatic) cu metastaze sincrone.

În studiul nostru s-au analizat 2 pacienți cu MHCCR sincrone din lotul de control și 15 pacienți din lotul de cercetare. Ambii pacienți din lotul de control au fost diagnosticați cu cancer de colon sigmoid cu un singur nodul metastatic în ficat.

În cazul metastazelor sincrone la 2 (11,8%) pacienți am efectuat metastazectomii de un nodul în lotul de control și la 2 (11,8%) pacienți metastazectomie de un nodul în lotul de cercetare. Metastazectomie de 2 noduli la 3 (17,6%) pacienți din lotul de cercetare și metastazectomie de 3 și mai mulți noduli la 2 (5,7%) pacienți în lotul de cercetare. În câte 2 cazuri, în lotul de cercetare s-a efectuat hepatectomie anatomică, corespunzător 2 (11,8%) hepatectomii reglate dreapta și 2 (11,8%) hepatectomii reglate stânga (tab. 3.33). Rezultatele la pacienți supuși rezecției pentru metastaze sincrone a cancerului colorectal (tab. 3.34).

	Nr pacienților (%)			
	Metastazectomie	Hepatectomie reglată dreapta	Hepatectomie reglată stânga	Liver first approach
L de control	2 (11,8%)	0	0	0
L de cercetare	7 (41%)	2 (11,8%)	2 (11,8%)	4 (23,6%)
<b>95% ÎĤ, x<sup>2</sup>, gl=1, p</b>	-37.57% până 63.69% x <sup>2</sup> = 0.522 P = 0.4701	0.00% până 89.49% z-st = 0.990 P = 0.3222	0.00% până 89.49% z-st = 0.990 P = 0.3222	0.47% până 79.55% z-st=4.503 P < 0.0001

Caracteristică	Metastazectomie 9 (70%)	Rezecție anatomică 4 (30%)	<b>95% ÎĤ, x<sup>2</sup>, Z-st gl=1, p</b>
Hemoragie intraoperatorie	380±160 (50-2000)	400±210 (300-2500)	-211.5371 până 251.5371 t-st=0.190 P = 0.8527
>1000 ml	1 (11,1%)	1 (25,0%)	-62.3496% până 78.0243% x <sup>2</sup> =0.033 P = 0.8566
Necesitatea de hemotransfuzie	2 (22,2%)	1 (25,0%)	-58.5198% până 69.1156% x <sup>2</sup> =0.002 P = 0.9647
Marginile rezecției (cm)			
R1	1 (11,1%)	0%	0.00% până 98.59% t-st=1.015 P = 0.3101
R0	8 (88,9%)	4 (100%)	-38.7297% to 43.4878% x <sup>2</sup> =0.444 P = 0.5052
Durata intervenției (min)	320±110 (150-520)	360±130 (280-580)	-113.1571 până 193.1571 t-st=0.575 P = 0.5770
Durata spitalizării (zile)	17±9 (10-37)	22± 11 (15-41)	-7.6799 până 17.6799 t-st=0.868 P = 0.4040

Complicațiile postoperatorii			
Hemoragie	0	0	-63.6820% până 57.3231% $\chi^2=0.010$ P = 0.9202
Ascită	0	1 (25%)	
Fistlă biliară	1 (11%)	0	
Complicații pulmonare	1 (11%)	1 (25%)	
Insuficiență hepatică	0	0	
Colonice (fistulă anastamotică)	1 (11%)	0	
Morbiditatea	3 (3,26%)	2 (2,17%)	
Mortalitatea	0	0	
Pacienții supuși „Liver first approach”			

Luând în considerație rezultatele primite, abordul sincron al Mts și a tumorii primare pot fi calculate raționale, evitând a doua intervenție chirurgicală. Rezecție simultană nu este indicată atunci când tumora primară este complicată cu hemoragie, obstrucție sau perforație cu peritonită.

*Caz clinic.* Pacient 59 ani. Acuze disconfort abdominal, senzație de greutate în regiunea sub rebordului costal stâng. La USG o tumoră masivă a lobului stâng hepatic, CEA 346 u/ml. Rectoromanoscopie: formațiune tumorală a rectului superior fără ocluzia lumenului, biopsie. Din anamneză fără dereglări a scaunului și a pasajului enteral. La CT ficat și bazinul mic s-a determinat: în lobul stâng a ficatului (S II-III-IV) formațiune tumorală (Mts) 6×7 cm, în bazinul mic la nivelul rectului o formațiune infiltrativă ce invadează stratul muscular și seros, fără invazie în organe adiacente. Diagnostic: Adenocarcinom a rectului superior T3N×M1a. 3 cure de chimioradioterapie neoadjuvantă (fig. 3.27). Operația: Rezecția anterioară a rectului cu anastamoză primară, hepatectomie reglată stânga. Perioada p/o favorabilă. Externat la 10 zi postoperator.

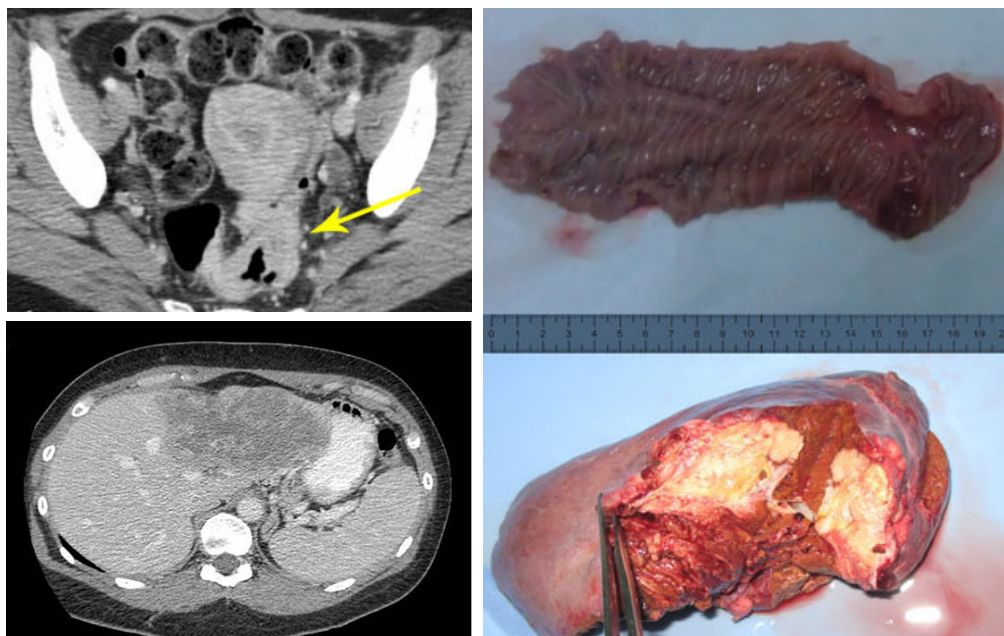


Figura 3.27. MHCCR sincrone. Rezecție simultană colon și ficat



Pacienții abordați conform metodei „Liver first approach” au avut următoare caracteristici:

- a) 2 – cu tumoare primară rezecabilă la nivel rectului superior și Mts hepatice cu afectare majoră;
- b) 1 pacient – cu tumoră primară avansată la nivelul rectului mediu-superior cu Mts de dimensiuni mici-medii;
- c) 1 pacient – cu tumoră primară avansată la nivelul rectului mediu-superior și Mts hepatice cu afectare majoră.

Scopul acestei abordări la pacienți cu Mts majore a fost controlul bolii prin chimioterapii etapizate, liver first approach devine unica posibilitate de a influența asupra supraviețuirii pacientului pe un termen mai lung, la pacienți cu tumoră primară avansată este terapia de prima linie este considerată chimioradioterapia, dar în timpul așteptării tratamentului chirurgical al rectului s-a resect metastazele hepatice. Tratamentul și rezultatele sunt elucidate în tab. 3.35.

<b>Tabelul 3.35. Tratamentul pacienților cu abordare „Liver first approach”</b>						
Diagnoza	Operația 1	Interval luni	Operația 2	Complicații	Recidivare	Supraviețuire
Cr a rectului superior T2NxM+ Mts în lobul drept	Hepatectomie reglată dreapta	1	Rezeecția anterioară a rectului	abs	Mts 18 luni	36 luni
Cr rect superior T2N1M+ lobul drept S V-VIII	Hepatectomie reglată dreapta	3	Rezeecția anterioară a rectului	abs	Mts 24 luni	30 luni
Cr rect Mediu T4N2M+ Mts lobul stâng	Metastezectomie	4	Rezeecția anterioară a rectului	abs	Locală 14 luni	22 luni
Cr rect Mediu T4N2M+ Mts lobul drept S V-VIII, II	Hepatectomie Reglată dreapta +metastazectom	5	Rezeecția anterioară a rectului	Hemoragie postoperatorie	deces	-

„Liver first approach” în ansamblu cu chimioradioterapie modernă devine o abordare oncochirurgicală cu succese așteptate la pacienți cu metastaze hepatice masive, ce necesită rezeecții hepatice majore și rezeecții colorectale dificile.

Atunci, când există vreo invazie a metastazelor hepatice în organele adiacente (duoden, colon, stomac, diafragm, suprarenală dreaptă) se recomandă rezeecții multiviscerale de fiecare dată când e posibil de efectuat R0, invazia tumorală a organelor învecinate nu se consideră ca un factor de prognostic nefavorabil, și vice versa metastazele nonhepatice asociate cu cele intrahepatice sunt considerate nefavorabile ca prognostic. Rezeecția multiviscerală MHCCR care invadează organele adiacente este extrem de dificilă ce produce deseori complicații grave. Tratamentul neoadjuvant poate facilita acestea rezeecții cu margini sigure. Am investigat retrospectiv 2 pacienți

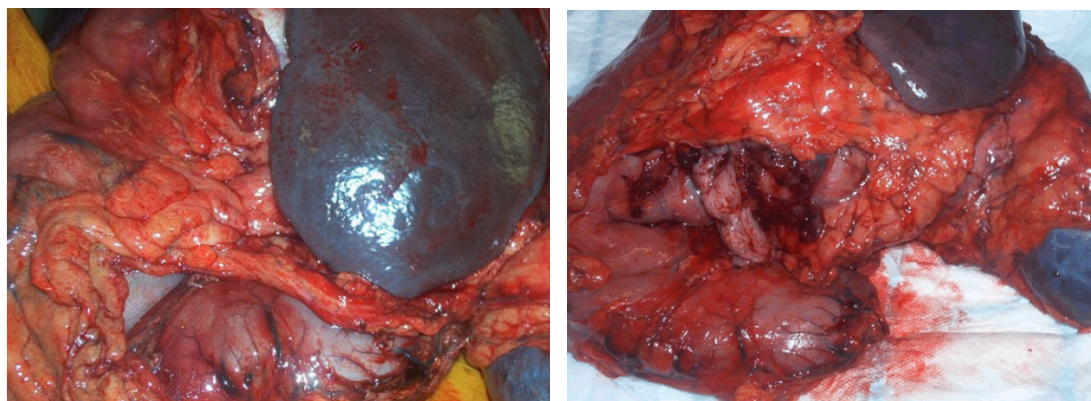
cu metastaze sincrone de cancer colorectal, care invadează organele adiacente. Toți pacienții au suportat tratament preoperator (chimioterapie neoadjuvantă), ceea ce, teoretic, micșorează volumul tumorii hepatice la fel ca și volumul necesar de rezecție a organelor din vecinătate. Ambii pacienți, incluși în acest studiu au fost din lotul de cercetare și au suportat intervenții chirurgicale curative. Un pacient cu invazie în duoden și cefalpancreatic și alt pacient cu metastaze sincrone cu invazie în stomac, splina, pancreas. O evaluare imagistică complexă la acești pacienți este o condiție obligatorie pentru stadializarea procesului tumoral și planificarea strategiei chirurgicale. Este necesar de a analiza datele imagisticii prin rezonanță magnetică și tomografiei computerizate privind invazia organelor adiacente, anticipând astfel rezecții multiviscerale cu posibilitatea reconstrucției ulterioare, la fel cu atenție este analizată invazia vasculară a procesului tumoral.

Analiza rezecțiilor hepatice asociate cu rezecții pluriviscerale va include:

- Evaluarea „încărcării” hepatice cu masa tumorală (volumul și numărul tumorilor hepatice), prezența metastazelor peritoneale și extrahepatice.
- Determinarea volumului hepatic total și volumul ficatului rezidual, estimarea gradului de hipertrofie hepatică.
- Planificarea virtuală rezecției hepatice, bazată pe relația anatomică vasculară cu masa tumorală și stadializarea radiologică.
- Răspunsul biologic tumoral la tratament neoadjuvant.

*Caz clinic.* Pacient N. 56 ani. Internat în clinica chirurgie 2. Acuze dureri în regiunea hipocondriului drept, slăbăciuni generale. Din anamneză să știe că pacientul este diagnosticat cu adenocarcinom al colonului transvers acum 13 luni cu MHCCR în S IV, V, VII invazie în corp pancreatic, splină, stomac. Limfadenopatie paraaortală, parahilară. A urmat 3 cure de polichimioterapie adjuvantă după schema FOLFOX. Colonoscopie: În 1/3 distală a colonului transvers se determină proces infiltrativ cu îngustarea lumenului 70%. Radioscopia stomacului cu masa bariatată: în regiunea antrală gastrică se determină proces neoplasic cu deformarea structurii și reliefului mucoasei gastrice, proces neoplazic gastric confirmat la FEGDS. CT abdomen în regim angiografie atestă tumoare masivă ce implică colonul, stomacul, pancreasul și splina. Metastaze hepatice S IV, V, VII. Operația: Intraoperator s-a determinat o formațiune tumorală masivă regiune ungiului splenic a colonului ce formează conglomerat tumoral cu organe adiacente (invazie tumorală în stomac, pancreas, splină, rinichiul stâng). Rezecție multiviscerală en-bloc: hemicolonectomie pe stânga cu anastomoză primară, rezecție distală de pancreas, splenectomie, nefrectomie pe stânga, rezecție gastrică cu reconstrucție în "Y" a la Roux, metastazectomie hepatică S IV-V și SVII. Perioada de ședere în ATI 5 zile. Perioada postoperatorie complicată cu

abces subdiafragmal pe stânga, sepsis, pneumonie septică. Abcesul rezolvat prin punție și drenare ecoghidată. Externat la a 25-a zi p/o în stare satisfăcătoare (fig. 3.28).



**Figura 3.28. Rezecție multiviscerală (colon, stomac, pancreas, splină, rinichiul stâng)**

*Caz clinic.* Pacient P. 62 ani. Diagnosticat cu tumoră masivă S V-VI cu implicarea în proces tumoral a colonului, colecistului, duodenului și regiunea cefalică a pancreasului. Colonoscopie: în regiunea flexurii hepatice a colonului se determină proces tumoral cu destrucție și hemoragie (analiza histomorfologică adenocarcinom colonic G1), CT abdomen în regim angiografie determină o tumoră masivă subhepatic pe dreapta cu invazie multiviscerală (colon, duoden, pancreas și ficat), metastaze sincrone în ficat S II, IV, V, VI. Operația: Hemicolonectomie dreaptă cu anastomoză primară, duodenpancreatectomie cefalică, metastazectomie hepatică S II, IV, V, VI. Perioada postoperatorie complicată cu fistulă pancreatică dirijată, revărsat pleural. Externat la a 23-a zi postoperatorie (fig. 3.29).



**Figura 3.29. Tomografie computerizată abdomen cu contrast: Tumoră masivă colonică (săgeată albă) cu invazie în duoden și regiunea cefalică a pancreasului (săgeată albastră), invazie în ficat (săgeată sură)**

Timpul mediu de operații de rezecții multiviscerale en bloc a fost de  $435,3 \pm 185,5$  minute, iar valoarea mediană a pierderii sangvine a fost de 1050 ml. Examenul histopatologic a evidențiat infiltrarea malignă a organelor adiacente la toți pacienții. R0 rata de rezecție a fost de 100%. Complicații postoperatorii s-au identificat la toți pacienții, dintre care toate complicațiile sunt infecțioase (Pneumonie postoperatorie, abces subhepatic, supurația plăgii).

Rezecția multiviscerală pentru CCR care invadează organul adiacent după tratamentul preoperator poate fi efectuată cu o morbiditate acceptabilă și o mortalitate minimă. Rezecția R0 îmbunătățește prognosticul pacienților cu CCR care invadează în organul adiacent.

*Metastaze hepatice a CCR potențial rezecabile.* Este o grupă de pacienți pentru înlăturarea cărora este necesar de aplicat un complex de metode onco-chirurgicale. Tumorile sunt rezecabile din punct de vedere tehnic, atunci când toate metastazele pot fi îndepărtate cu margini negative, care economisesc cel puțin două segmente adiacente ale ficatului și cu păstrarea fluxului adecvat de sânge și de drenaj biliar cu un parenchim hepatic rezidual adecvat, pentru a menține toate funcțiile hepatice. Din punct de vedere a rezecabilității metastazelor hepatice potențial rezecabile, în lotul de cercetare s-au inclus 11 pacienți și în lotul de control 3 pacienți (tab 3.36).

<b>Tabelul 3.36. Numărul de MHCCR potențial rezecabile</b>					
	Lotul de cercetare		Lotul de control		<b>95% ÎI, <math>\chi^2</math>, gl=1, p</b>
	n	%	N	%	
M1b – Mts potențial rezecabile	<b>n=6</b>	<b>13,0%</b>	<b>n=2</b>	<b>4,3%</b>	-56.5572% până 48.8595% $\chi^2=0.103$ P = 0.7484
M1c – Mts inițial nerezecabile	<b>n=5</b>	<b>11,9%</b>	<b>n=1</b>	<b>2,65%</b>	-69.2215% până 52.8931% $\chi^2=0.064$ P = 0.8003

Scopul principal acestor metode, descrise mai jos, este conversia metastazelor potențial rezecabile și inițial nerezecabile în rezecabile. În ultimii ani sau examinat mai multe modalități de a trata pacienții cu MHCCR la care volumul ficatului rezidual este insuficient pentru a efectua rezecții curative. Există două tehnici pentru rezolvarea acestor pacienți: rezecții hepatice etapizate și rezecții hepatice după embolizarea sau ligaturarea ramului portal.

1. Hepatectomie după embolizarea sau ligaturarea ramului portal.

S-a efectuat atunci, când rezecția completă a Mts va lăsa un volum insuficient de țesut hepatic funcțional, ce crește riscul de IHPR. Volumul necesar de ficat rezidual necesar pentru a asigura o funcție hepatică normală este de 25% - 30%, dar la pacienți după chimioterapie nu mai puțin de 35%. La pacienți, la care volumul estimat nu este adecvat, cantitatea necesară poate fi obținută prin EVP sau LVP a venei porta, prin ce se realizează hipertrofie a lobului controlateral.

La pacienți incluși în studiul nostru am efectuat LVP pentru a converti metastazele potențial rezecabile în celea rezecabile cu o siguranță în ceea ce ține funcția hepatică postoperatorie la

7 pacienți (4 din lotul de cercetare și 3 din lotul de control). Volumetrie preoperatorie am efectuat la toți pacienții. Rata hipertrofiei este reflectată în tabelul 3.37.

<b>Tabelul 3.37. Volumetria la pacienți cu MHCCR inițial nerezecabile</b>				
N	7 (34,9%)	Volum inițial	Volum obținut	Rata hipertrofiei
Valoarea medie±Deviația Standard (Vmin-Vmax) cm <sup>3</sup>	24±3,64 (22-28)	23%	40%	42%
<b>95% ÎI, t-st, gl=1, p</b>	20.6336 până 27.3664 t-st=16.718 P < 0.0001	27%	43%	33%
		25%	48%	47%
		28%	41%	31%
		22%	38%	42%
		25%	44%	43%
		26%	42%	38%

Termenul de la ligaturarea ramului portal până la operația de rezecție a constituit 4-6 săptămâni. Durata depinde de starea morfologică a ficatului și necesitatea ratei de hipertrofie. La pacienți cu un ficat morfologic relativ normal durata necesară a constituit 4 săptămâni, dar la pacienți după mai mult de 3 cure de chimioterapie neoadjuvantă am așteptat 6 săptămâni, pentru a obține o regenerare maximală a ficatului. Durata mai mare de 6 săptămâni nu ar trebui să fie depășită, deoarece odată cu hipertrofia ficatului sănătos se constată și o creștere mai rapidă a tumorii. Complicații intra- și postoperatorii la pacienți supuși LVP nu au fost (fig. 3.30-3.31).



Figura 3.30. Embolizarea ramului portal drept



Figura 3.31. 6 săpt. după PVE. Hipertrofia lobului stâng și atrofia lobului drept

Hepatectomie în două etape (Two-stage hepatectomy). Hepatectomie în două etape a devenit o strategie terapeutică pentru pacienții care prezintă un număr multiplu de metastazele hepatice bilobare, inițial inoperabile, care se realizează pentru a efectua rezecție hepatică R0. Scopul principal al acestei abordări este minimizarea riscul de IHPR, din cauza unui ficat prea mic pentru realizarea funcțiilor sale. Această procedură combină două secvențe: metastazectomie din lobul stâng și PVL ramului portal drept, chimioterapie p/o și peste 6 săptămâni hepatectomie reglată dreaptă (dacă lobul stâng s-a obținut hipertrofie necesară) la rândul lor nu au produs

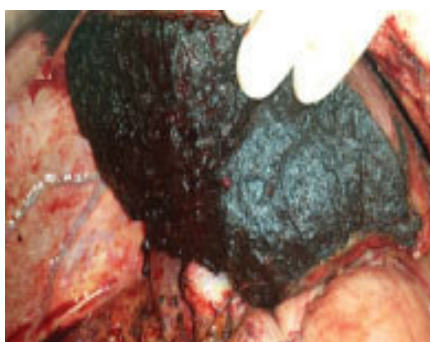
hepatotoxicitate de grad înalt și s-a permis de a efectua rezecții hepatice seriate, asociate cu ligaturarea ramului portal drept. Doar 1/3 de pacienți preconizați pentru această metodă au beneficiat de „two-stage hepatectomy”. Eșecul a fost legat de progresia bolii și/sau hipertrofie insuficientă a ficatului rezidual. Pentru a depăși maximal acestea două motive în practica mondială și la fel, în practica clinicii de chirurgie 2 s-a introdus o nouă metodă de hepatectomie în două etape – ALPPS (tab. 3.38).

<b>Tabelul 3.38. Rezultatele periooperative la pacienți supuși „Two-stage hepatectomy”</b>			
Caracteristică	Metastazectomie+PVL I etapă	Hepatectomie reglată dreapta II etapă	95% ÎI, $\chi^2$ , Z-st gl=1, p
Hemoragie intraoperatorie	380±200 (50-2000)	400±240 (300-2500)	-362.2198 până 402.2198 t-st=0.128 P = 0.9023
>1000 ml	1 (25,0%)	2 (50,0%)	-67.4489% până 67.4489% $\chi^2=0.000$ P = 1.0000
Necesitatea de hemotransfuzie	1 (25,0%)	2 (50,0%)	-50.0962% până 71.8830% $\chi^2=0.114$ P = 0.7353
Marginile rezecției (cm)			
R1	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0.00% până 99.43% z-st=-2.314 P = 0.0207
R0	3 (75,0%)	100,0%	-28.4256% până 74.3907% $\chi^2=0.960$ P = 0.3272
Durata intervenției (min)	180±50 (60-350)	270±70 (120-400)	-15.2457 până 195.2457 t-st=2.092 P = 0.0813
Durata spitalizării (zile)	9±3 (6-22)	18±4 (15-24)	2.8827 până 15.1173 t-st=3.600 P = 0.0114
Complicațiile postoperat			
Hemoragie	0	0	-64.0416% până 56.8010% $\chi^2=0.004$ P = 0.9486
Ascită	0	1 (25%)	
Fistlă biliară	1 (25%)	2 (50%)	
Complicații pulmonare	1 (25%)	1 (25%)	
Insuficiență hepatică	0	0	
Morbiditate	2 (2,17%)	3 (3,26%)	
Mortalitatea	0	0	

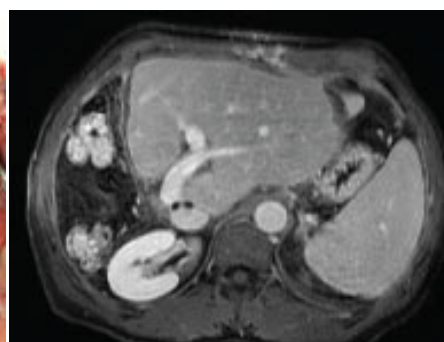
*Caz clinic.* Pacientă 45 ani, internată în clinica de chirurgie 2. Din anamneză: 14 luni în urmă a suportat rezecție anterioară a rectului pentru adenocarcinom a rectului superior T3N1Mx, urmată de 6 cure de chimioterapie. La investigație RMN se determină multiple Mts bilobare. După 3 cure de chimioterapie neoadjuvantă s-a efectuat I etapă de intervenție chirurgicală: metastazectomie S II, III cu ligaturarea ramului portal drept. Perioada postoperatorie favorabilă. Peste 6 săptămâni s-a reintervenit chirurgical, s-a efectuat hepatectomie reglată dreapta. În clinica de chirurgie 2 aceasta metodă a fost aplicată la 4 pacienți, toți din lotul de cercetare. Durata medie



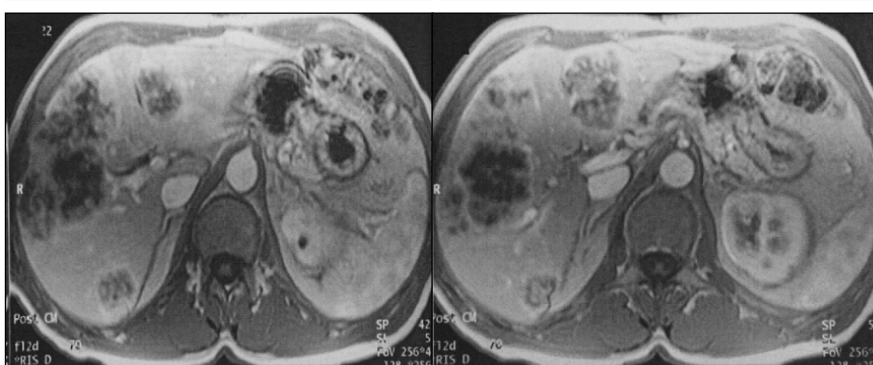
de operație este comparativă cu alte operații de metastazectomie sau hepatectomie reglată dreapta. Se atestă o rată de morbiditate destul de mare după prima (50%) și după a doua intervenție (75%), este, probabil legată cu un număr mare de chimioterapii, ce influențează negativ asupra calității țesutului hepatic, ce la rândul lui provoacă dificultăți destul de mari în tehnica rezecției hepatice. Hepatectomia în 2 etape este un procedeu potențial curativ, multidisciplinar, aplicabil la pacienți selectați, care au suportat chimioterapie cu un răspuns adecvat la agenți medicamentoși (fig. 3.32 – 3.35).



**Figura 3.32. Hepatectomie reglată dreapta (II etapă)**



**Figura 3.33. 1 lună p/o. Hipertrofia lobului stâng, fără semne de recidivă**



**Figura 3.34. Mutiple Mts bilobare**



**Figura 3.35. Metastazectomie SII, SIII**

3. ALPPS – procedure. Asocierea partiției hepatice cu ligaturarea venei porta pentru hepatectomie în etape. ALPPS are două caracteristici fundamentale: după divizarea ficatului in-situ se obține o hipertrofie rapidă a lobului neafectat și funcția auxiliară a lobului încărcat de Mts

în cea ce ține îndeplinirea funcțiilor fiziologice hepatice. Depășind riscul de insuficiență hepatică postoperatorie. Intervalul în care se obține o hipertrofie necesară a lobului neafectat este de 7-14 zile, este o perioadă minimală și evită progresia bolii metastatice și evită necesitatea de a efectua chimioterapie în perioada între operații. ALPPS este indicat în principal în caz când e necesar de a efectua hepatectomie dreaptă extinsă, dar volumul ficatului rezidual este insuficient (calitativ sau cantitativ). În clinica de chirurgie 2 s-a efectuat 1 intervenție de acest tip pentru MHCCR.

*Caz clinic.* Pacienta 49 ani. Diagnosticată cu metastaze masive în lobul drept hepatic și S IV. Din anamneză, pacienta a suportat rezecție de colon sigmoid, pentru adenocarcinom. Chimioterapie adjuvantă. În momentul diagnosticării Mts, volumul ficatului rezidual 18%. În consiliu multidisciplinar s-a luat decizia de a efectua ALPPS după 3 cure de chimioterapie neoadjuvantă. Operația ALPPS. Postoperator se menține un nivel ridicat de ALT și AST, cu tendință spre normalizare la 7 zi. La a 8 zi postoperator s-a efectuat CT în regim angiografie cu volumetrie VFR 48%. A doua etapă efectuată la 10 zi. Perioada postoperatorie complicată cu pleurezie bilaterală. Externată la 7 zi după a II etapă (fig. 3.36 – 3.39)

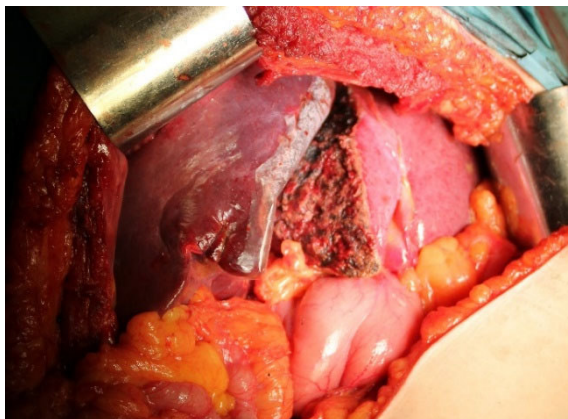


Figura 3.36. Prima etapă ALPPS (transecția hepatică)

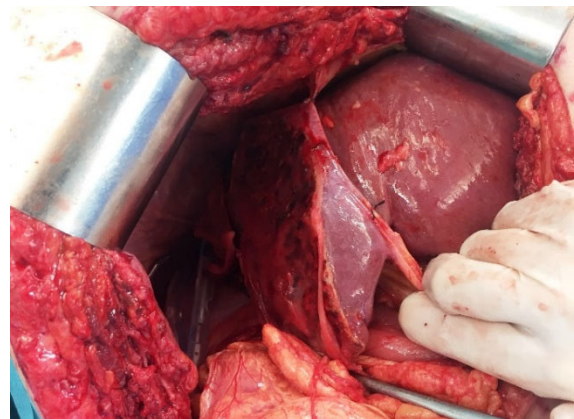


Figura 3.37. A doua etapă ALPPS (înlăturarea porțiunii hepatice afectate)

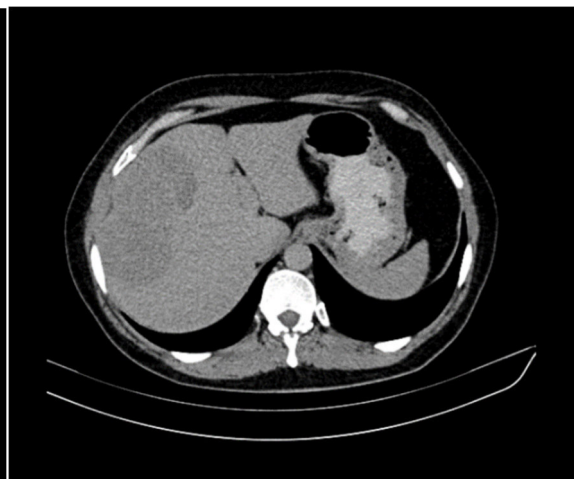
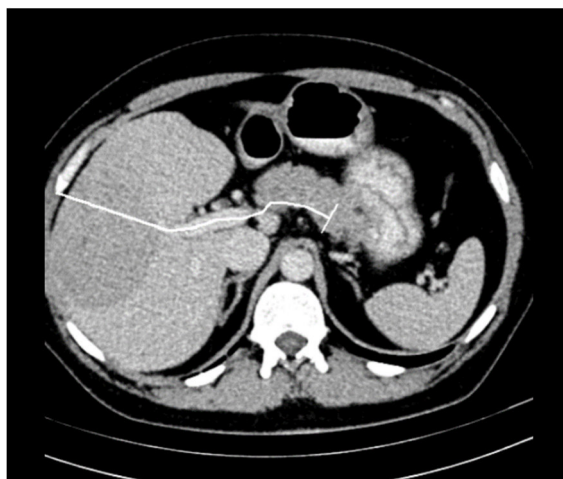


Figura 3.38. CT preoperator. Tumoră S VI-VII-VIII-IV





Figura 3.39. La a 9 zi p/o. Hipertrofie marcată a lobului stâng a ficatului

La moment procedura ALPPS pare să fie destul de promițătoare cu rezultate oncologice bune pentru pacienți cu tumori hepatice masive (inițial nerezecabile), mai ales cu tumori bilobare, dar este o operație extrem de complexă cu morbiditate destul de mare, ce pune în evidență o selecție foarte atentă a pacienților. Numărul extrem de mic a intervențiilor de acest tip nu ne permite să efectuăm careva statistică, doar din date de literatură.

4. Rezecție de ficat asociată cu rezecția vasculară. Invazia tumorală a porțiunii retrohepatice a venei cave inferioare sau a unei vene suprahepatice la moment nu este o contraindicație absolută pentru tratament chirurgical. În cazul invaziei venei cave inferioare va fi efectuată rezecția tangențială cu suturare sau rezecție parțială circumferențială venoasă cu interpoziție de greafă sintetică. Câte odată, este nevoie de transecția suprahepatică a venei cave inferioare, pentru o mobilizare eficientă hepatică și rezecarea sigură a țesutului hepatic. Aceste procedee chirurgicale sunt numite rezecții hepatice “in vivo-ex situ”, “ante-situm”, “ex vivo”. Una, două sau trei vene hepatice la fel pot fi rezecată într-o măsură oare care, cu condiția prezenței sau reconstrucției unui drenaj venos suficient. Reconstrucția drenajului venos poate fi efectuat la fel prin suturare sau reconstrucție cu greafă sintetică. Similar apar situații, care necesită rezecții vasulare în hilul hepatic (rezecții de vena portă sau rezecții arteriale).

*Caz clinic.* Pacienta 46 ani cu edeme pronunțate a membrilor inferioare, din anamneză cu 2 ani în urma a fost diagnosticată cu cancer colonului, pentru ce a fost tratată complex (rezecție chirurgicală, chimioradioterapie). După investigație amplă s-a determinat o tumoră metastatică în proiecția SI a ficatului cu invazie în vena cava inferioară, sindrom venei cave inferioare. Operația: Rezecție hepatică SI. Rezecție de VCI cu interpoziția grefei vasculare (fig. 3.40 – 3.42).

Tehnici chirurgicale asociate cu rezecția vaselor magistrale invadate de proces tumoral este denumită – chirurgie hepatică extremă cu deconectare vasculară și perfuzia ficatului cu soluții de preservare. Aceste metode rezultă din tehnicile transplantului hepatic și au aderat la chirurgia hepatică oncologică.

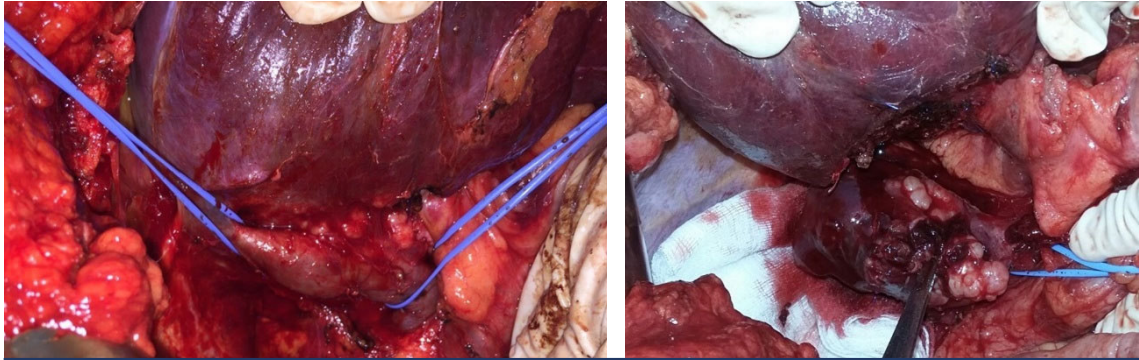


Figura 3.40. Tumoare hepatică cu invazie în VCI

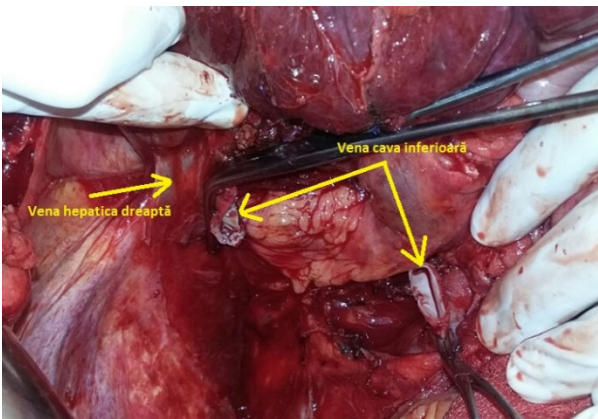


Figura 3.41. Segment retrohepatic a VCI rezecat

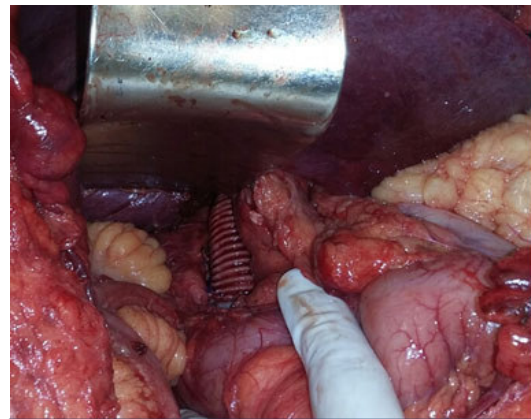


Figura 3.42. Interpoziția cu greafă vasculară GoreTex®

### 3.6. Concluzii la capitolul 3

1. Scopul principal a tratamentului CHC și MHCCR este asigurarea supraviețuirii mai lungă cu cea mai bună calitate a vieții. Prima și principala problemă cu care se confruntă chirurgia este reprezentată de balanța între realizarea unei intervenții radicale, care este împiedicată în același timp de dezvoltarea insuficienței hepatice postoperatorii, care ar putea rezulta din îndepărtarea unui volum mare de parenchim hepatic. Această problemă stă la baza între care tehnică este mai eficientă rezecție anatomică cu un radicalism mai sigur din punct de vedere oncologic sau non anatomic, care ar trebui să reducă incidența insuficienței hepatice postoperatorii. Rezecția hepatică anatomică este preferată în cazul CHC cu o selecție atentă a pacienților.

2. Indicațiile pentru rezecția chirurgicală al CHC grefat pe ciroza, trebuie să se bazeze pe evaluarea multiparametrică a funcției hepatice, prezența HTP, volumul de hepatectomie, volumul estimat al ficatului rezidual, statutul de performanță și co-morbiditățile pacienților. Prezența HTP la pacienți compensați influențează negativ asupra decurgerii perioadei postoperatorie. Dar totuși, prezența HTP nu ar trebui să fie considerată ca contraindicație absolută pentru operație.

3. Mortalitatea perioperatorie a rezecției hepatice poate fi micșorată la pacienții evaluați multidisciplinar, mai ales la pacienți cu ciroză, evaluați sistemic din punct de vedere a funcției și volumului hepatic. Așadar, rezecția hepatică este recomandată pentru CHC nodul unic de orice dimensiune, când funcția hepatică este bună și se menține un volum suficient de ficat rezidual. CHC care prezintă doi sau trei noduli, pot fi eligibili pentru rezecție hepatică în condiții de absența co-morbidităților și prezervarea funcției hepatice și a volumului hepatic.

4. Tehnica chirurgicală de transecție hepatică este diferită, la fel cum sunt și dispozitivele chirurgicale, dar scopul principal este transecția hepatică cu o hemoragie mică și complicații postoperatorii minimale. Tehnica de crush-clamp este utilizată pe scară largă pentru tumori marginale de dimensiuni relativ mici, care necesită rezecții non-anatomice, cu risc de hemoragie și biliragie postoperatorie. Toate acestea pot fi considerate și pentru transecție hepatică cu Harmonic scalpel și LigaSure. Cele mai bune rezultate sunt obținute cu ajutorul dispozitivului CUSA. Este utilă pentru rezecții minore, dar și rezecții majore, cu o rată medie de hemoragie relativ mică, posibilitatea de manevrare în apropierea vaselor magistrale, la fel oferă și o rată de complicații postoperatorii relativ mică.

5. Cu toate rezultatele pozitive și progrese în înțelegerea chirurgiei hepatice și chirurgiei colorectale, atitudinea oncochirurgicală asupra metastazelor sincrone a cancerului colorectal rămâne discutabilă. Decizia depinde de o gamă de factori, cum ar fi amploarea bolii hepatice și avansarea tumorii primare, localizarea tumorii, complicațiile survenite, starea de performanță.

6. Progresele apărute în chimioterapia cancerului colorectal permit o nouă strategie de chirurgie extrem de agresivă cu obținerea rezultatelor promițătoare. Tehnicile de conversia metastazelor potențial rezecabile în rezecabile ne-a permis să mărim rata pacienților cu MHCCR rezecabili și oferă o supraviețuire de 2-3 ori mai mare, decât tot acești pacienți fără rezecție chirurgicală. PVL/PVE, Two-stage hepatectomy, ALPPS procedure au la bază capacitatea hepatică de hipertrofie porțiunii hepatice reziduale și atrofie a porțiunii ipsilaterale. Acest fenomen ne permite să evităm maximal posibil cea mai gravă complicație în chirurgia ficatului – insuficiență hepatică postrezecție. Tumorile hepatice ce implică venele magistrale (vena cava inferioară, confluensul venelor hepatice și venei cava) în continuare rămân o provocare pentru cei mai experimentați chirurghi din chirurgia ficatului, dar rezecțiile devin posibile, în centrele de transplant hepatic, utilizând manierele de transplant hepatic: rezecții ez-vivo, lațuirea venei cave și a venelor hepatice, perfuzii hipotermice etc.

7. Transplantul hepatic este o indicație bine stabilită pentru pacienții cu CHC în stadiu incipient (corespund criteriilor Milano), dar deficit de donatorii de organe disponibili impune aplicarea criteriilor restrictive pentru utilizarea optimă a organelor disponibile.

## 4. REZULTATELE OPTIMIZĂRII DIAGNOSTICULUI ȘI A TRATAMENTULUI TUMORILOR HEPATICE PRIMARE ȘI METASTATICE

De a lungul anilor, în clinica de chirurgie Nr. 2, rezecția hepatică s-a dezvoltat în mod constant, ajungând la metodă de avangardă nu numai în chirurgia ficatului, dar în toată medicina – transplantul de ficat, efectuat în premieră în anul 2013. Analizând datele obținute până în anul 2012 și după, care au cuprins atât transplantul de ficat, cât și metodele implementate în chirurgia hepatică de zi cu zi din chirurgia transplantologică, pe parcursul ultimilor ani și în timpul analizei datelor obținute, am conștientizat că implementarea transplantului de ficat a fost doar o etapă de accelerare chirurgiei hepatice în clinica de chirurgie Nr. 2.

### 4.1. Morbiditatea

#### 4.1.1. Hemoragia intraoperatorie

Necăutând la îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale și selecția grijulie a pacienților hemoragiile perioperatorii rămân cele mai frecvente complicații în chirurgia ficatului. Toate studiile, fără excepție, indică faptul că hemoragiile perioperatorii și hemotransfuziile au un impact negativ asupra decurgerii perioadei p/o. Hemotransfuzia are un rol imunosupresiv și reduce capacitatea sistemului imun al organismului de a influența asupra diferitor factor infecțioși în perioada p/o. În acest context minimalizarea hemoragiilor i/o devine un factor extrem de important în tehnica chirurgicală și influențează în mod negativ asupra decurgerii perioadei postoperatorie.

În lucrarea prezentă am comparat volumul hemoragiei și prezența complicațiilor postoperatorii. În lotul de control numărul hemoragiilor i/o masive ( $\geq 1000$  ml) a fost la 16 pacienți și în grupa de cercetare la 4 pacienți. Absolut toți pacienții cu hemoragie masivă i/o ( $\geq 1000$  ml) au prezentat complicații postoperatorii (tab. 4.1).

Tabelul 4.1. Rata complicațiilor postoperatorii la pacienți cu hemoragie i/o masivă						
	Lotul de control		Lotul de cercetare		95% ÎI, $\chi^2$ , gl=1	p
	n	%	n	%		
Numărul pacienți	16	17,39	4	4,34	-37.1848% până 37.5516% $\chi^2=0.411$	P= 0.5214
Hemoragie p/o	6	6,52	3	3,26	-52.7280% până 43.2918% $\chi^2=0.037$	P= 0.8479
Fistulă biliară	6	6,52	2	2,17	-60.9765% până 44.3129% $\chi^2=0.048$	P=0.8260
Peritonită	2	2,17	1	1,08	-77.6474% până 66.1528% $\chi^2=0.003$	P=0.9565
Abces	3	3,26	0	-	0.00% până 73.35% z-statistic 0.393	P= 0.6940
Pleurezie	8	8,69	0	-	0.06% până 48.56% z-statistic 2.243	P=0.0249
IHPR	2	2,17	1	1,08	-77.6474% până 66.1528% $\chi^2=0.003$	P=0.9565
Relaparotomie	10	10,86	2	2,17	-56.9566% până 39.2918% $\chi^2=0.135$	P=0.7130
Morbiditatea	27	29,34	7	7,6	-17.5346% până 41.7631% $\chi^2=1.365$	P= 0.2427
Mortalitatea	4	4,34	2	2,17	-46.9923% până 51.1124% $\chi^2=0.026$	P= <b>0.8715</b>
Media complicații per pacient	1,68		1,75			

Reieșind din datele obținute, cert se determină o corelație dintre prezența hemoragiei i/o și numărul complicațiilor p/o. Chiar dacă numărul de hemoragii i/o în lotul de control și în lotul de cercetare este total diferit, 17,39% față de 4,34%, rata medie complicațiilor per pacient 1,68 și 1,75. Fiecare pacient care a suportat hemoragie i/o masivă va dezvolta în mediu 1,8 complicații în perioada p/o (media comparativă în ambele loturi). Este evident că hemoragia i/o influențează în mod direct rata complicațiilor în perioada p/o. Cel mai des se întâlnește hemoragia p/o, care poate fi declanșată din cauza hemostazei neeficiente i/o, când hemoragia masivă este urmată de hipotensiune și colabarea unor vase, care sunt sursa hemoragiei în perioada p/o sau declanșarea sindromului CID. Al doilea tip de complicație la acești pacienți este fistula biliară, cauzată de mai mulți factori: intraoperator, acoperită de cheag sau nonproducerea bilei din cauza șocului hemoragic. Rata fistulei biliare în această grupă constituie 6,52% și 2,17% corespunzător în lotul de control și lotul de cercetare. Fistula biliară în rândul ei poate provoca hemoragie p/o, peritonită biliară, biliom. Peritonită biliară s-a constatat la 3,25% de pacienți din ambele loturi. Relaparotomia a fost necesară în 10,89% cazuri în lotul de control (hemoragie, peritonită) și în 2,17% cazuri în lotul de cercetare. Morbiditatea p/o este mult mai mare la pacienți cu hemoragie intraoperatorie decât la pacienți fără hemoragie masivă – 29,34%. La fel putem constata că și mortalitatea p/o la această grupă de pacienți este mai mare decât în restul pacienților din ambele loturi. Mortalitatea în lotul de control este 4,34% și în lotul de cercetare 2,17% atestă faptul că hemoragia i/o masivă influențează asupra morbidității și mortalității p/o.

Unul dintre cei mai semnificativi factori de prognostic care determină mortalitatea și morbiditatea la pacienți după rezecție hepatică este volumul de hemoragie intraoperatorie. Rezultatele rezecției hepatice s-au îmbunătățit considerabil în lotul de cercetare, în mare parte datorită progreselor înregistrate în tehnicile chirurgicale, controlul vascular, selecția și pregătirea pacienților în perioada preoperatorie, cum ar fi, testarea și tratamentul posibilelor afecțiuni hemostatice (deregări a funcției hepatice la pacienți cirofici sau postchimioterapici). Controlul vascular intraoperator a devenit moment crucial în controlul hemoragiilor intraoperatorii, manevra Pringle este metoda tradițională de control al pierderii sangvine și poate fi extinsă prin clamparea venei cave suprahepatice și infrahepatice. Reieșind din cifrele apreciate în lotul de control (17,39% de pacienți au suportat hemoragie intraoperatorie masivă) și lotul de cercetare (4,34%) suntem mulțumiți de realizările obținute în acest domeniu al chirurgiei hepatice și tindem să realizăm rezecții hepatice cu un volum minimal de pierderi sangvine intraoperator în cazuri maximal posibile. Așadar, studiul nostru, utilizând metode statistice unice și multivariate, au demonstrat o asociere semnificativă și relevanță clinică între hemoragie perioperatorie și morbiditatea și mortalitatea p/o.

#### 4.1.2. Hemoragie postoperatorie posthepatectomie

Diagnosticul de HPP a fost stabilit dacă pe tuburi de siguranță se va elimina mai mult de 500 ml/24 de sânge integral sau 100 ml/oră în timp scurt (2-4 ore). Pierderile de sânge rămân un predictor principal al morbidității și mortalității în perioada p/o. Toate hemoragiile p/o au fost grupate și analizate în dependență de cauza apariției, s-au analizat și alte complicații apărute la acești pacienți, la fel s-a analizat morbiditatea și mortalitatea în această grupă. Media complicațiilor la pacienți cu hemoragie postoperatorie este de 1,15 per pacient în ambele loturi.

Morbiditatea prin hemoragie a constituit 13,01% în lotul de control și 4,32% în lotul de cercetare. Numărul total de hemoragii p/o este de 2 ori mai mare în lotul de control (6,52% vs 3,26%). S-au analizat și alte complicații apărute la acești pacienți, deoarece unele din ele pot favoriza hemoragia p/o sau să fie consecința hemoragiei. În majoritatea cazurilor (7 din 9) hemoragia p/o a fost prezentă la pacienți care au suportat hemoragie i/o. Al doilea factor ce provoacă hemoragie p/o este fistula biliară, prezentă în 3,26% cazuri în lotul de control și 1,08% cazuri în cel de cercetare. IHPR a fost prezentă în câte într-un caz în fiecare lot. Această complicație apare în cazul deficitului volumului hepatic funcțional și poate provoca hemoragii postoperatorii, prin lipsa funcției hepatice de coagulare. Relaparotomia pentru hemostază a fost necesară în 4,04% cazuri în lotul de control și 1,08% în lotul de cercetare sau per total în 5 din 9 cazuri, alte 4 cazuri au fost tratate conservativ. Intervalul mediu între operație și diagnosticul de hemoragie este 23 ore (2 ore – 8 zile). Sursa principală de hemoragie a fost tranșa hepatică – în 7 cazuri și câte un caz din VCI și bontul arterei hepatice drepte. Ca urmare a progreselor tehnice chirurgicale și managementul perioperator, incidența morbidității prin hemoragie a scăzut de la 6,52 la 3,26 și cu mortalitate – 1,08, câte un pacient în fiecare lot, ambii sufereau de IHPR. Ratele de complicații per pacient asociate cu hemoragie rămân aproximativ egale 1,2 (tab. 4.2)

Tabelul 4.2. Hemoragiile postoperatorii și complicațiile asociate						
	Lot de control		Lotul de cercetare		95% ÎÎ, $\chi^2$ , Z-st gl=1,	vp
	n	%	n	%		
Nr pacienților	6	6,52	3	3,26	-52.7280% până 43.2918% $\chi^2=0.037$	P=0.8479
Fistulă biliară	3	3,26	1	1,08	-76.5924% până 57.8601% $\chi^2=0.010$	P=0.9199
Peritonită	1	1,08	0	-	0.00% până 97.62% z-st 0.008	P=0.9936
Abces	1	1,08	0	-	0.00% până 97.62% z-st 0.008	P=0.9936
Pleurezie	2	2,17	1	1,08	-77.6474% până 66.1528% $\chi^2=0.003$	P=0.9565
IHPR	1	1,08	1	1,08	-78.7156% până 78.7156% $\chi^2=0.000$	P=1.0000
Relaparotomie	4	4,34	1	1,08	-75.5580% până 52.1682% $\chi^2=0.019$	P=0.8899
Morbiditatea	12	13,01	4	4,32	-15.9054% până 37.8480% $\chi^2=1.197$	P=0.2738
Mortalitatea	1	<b>1,08</b>	1	<b>1,08</b>	-78.7156% până 78.7156% $\chi^2=0.000$	P=1.0000
Media complicații per pacient		1,3		1,15		

În seria prezentată, cele mai frecvente semne clinice de hemoragie la pacienții după hepatectomie au fost evacuarea sângelui pe drenuri, șoc și scăderea nivelului de hemoglobina serică mai mult de 30 g/l de la sfârșitul operației. Eliminarea din tubul de drenaj 100 ml/oră în perioada precoce după hepatectomie.

Deși hemoragiile p/o au scăzut în lotul de cercetare (6,52%) față de lotul de control (3,26%), motivele persistenței acestei morbidități rămân subiectul discuțiilor și pot fi explicate parțial de extinderea criteriilor de rezecabilitate, cum ar fi creșterea procentului de pacienți cu boală avansată, co-morbidități semnificative și/sau chimioterapie anterioară.

Deranjamentele la indicii convenționali de coagulare, cum ar fi PT/INR, APTT și numărul de trombocite corelează cu volumul rezecției. În studiu s-a evidențiat o creștere a INR între ziua 1 și 5 postoperator și o scădere corespunzătoare a numărului de trombocite și a fibrinogenului. Aceasta se datorează funcției sintetice scăzute a ficatului, hemodiluției precum și consumului de factori de coagulare. Coagulopatia p/o atinge 2-5 zile după operație. Dereglările indicilor de PT/INR de obicei, se rezolvă fără nevoie de plasmă proaspăt congelată (anexa 3).

#### 4.1.3. *Fistulă biliară*

FB este definită ca eliminare a bilei pe tuburi de dren sau acumularea ei în cavitatea abdominală, confirmată la investigații imagistice. FB este cea mai deasă complicație după rezecție hepatică și poate avea consecințe considerabile. Pacienții cu fistulă biliară sunt susceptibili de dezvoltarea hemoragie p/o, colecții biliare infectate sau peritonite biliare cu sepsis abdominal, toate acestea prelungesc durata spitalizării și dezvoltă risc sporit de deces în perioada p/o. Responsabilă pentru această complicație este faptul nerecunoașterii unui defect al ductului biliar pe suprafața tranșei de rezecție și extravazarea bilei în perioada p/o. Nu există un singur factor de risc sau o soluție anumită de a preveni fistula biliară. Mai des apare la rezecții non-anatomice decât cele regulate (18,4% vs 11,9%), la pacienți supuși transecțiilor hepatice prin metoda „crush-clamp” – 3,08% și mai ales u dispozitivul Harmonic Scalpel™ – 7,06%, la pacienți cu hemoragie i/o masivă – 8,7% (tab. 4.3-4.4). Managementul inițial al FB este conservativ – drenaj prelungit și antibioticoterapie. Dacă la USG sau la CT se determină o colecție biliară (biliom) (fig. 4.1-4.3) se

<b>Tabelul 4.3. Fistula biliară la pacienți cu rezecții anatomice vs non anatomice</b>								
	Lotul de cercetare				Lotul de control			
	Rezecție anatomică		Rezecție non-anatomică		Rezecție anatomică		Rezecție non-anatomică	
Fistulă biliară	4	4,3%	6	6,5%	7	7,6%	11	11,9%
<b>95% ÎI, x<sup>2</sup>, gl=1, p</b>	-47.0588% până 42.3164% x <sup>2</sup> =0.020 P = 0.8884				-33.6734% până 34.1366% x <sup>2</sup> =0.081 P = 0.7755			



<b>Tabelul 4.4. Apariția FB și complicațiilor asociate în diferite grupe de transecție hepatică</b>								
	Crush-clamp		Harmonic Scalpel™		LigaSure®		CUSA®	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Numărul total de pacienți	48	26,08	32	17,39	40	21,73	64	34,7
Fistulă biliară	7	3,80	13	7,06	4	2,17	4	2,17
Hemoragie intraoperatorie	8	4,34	5	2,71	5	2,67	2	1,08
Hemoragie postoperatorie	3	1,63	2	1,08	2	1,08	2	1,08
Durata medie de operație, min	110		190		130		170	
Hemoragie medie intraoperatorie, ml	650		480		400		200	

va efectua puncție ghidată sonografic sau CT (fig. 4.4). În cazul persistenței eliminărilor biliare mai mult de 200 ml/24 ore timp de 5-7 zile se va recurge la PSTRE (în unele cazuri și la stentare canalului biliar) (fig. 4.5, 4.7).



Figura 4.1. USG. Biliom

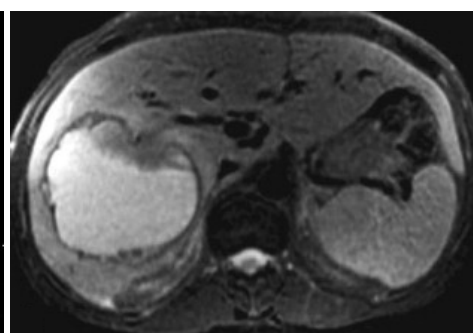


Figura 4.2. RMN. Biliom



Figura 4.3. CT. Biliom

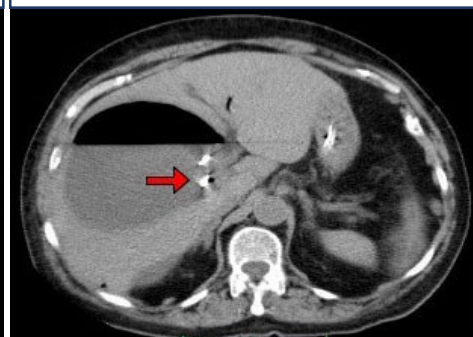


Figura 4.4. CT. Biliom drenat transcutan

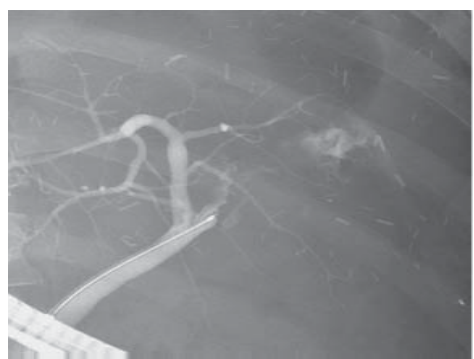


Figura 4.5. CPGRE. Fistulă biliară

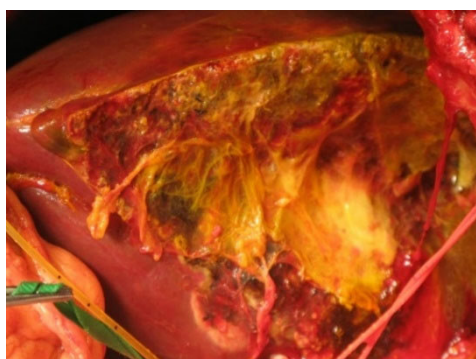


Figura 4.6. Fistulă biliară. Peritonită



În cazul când fistula biliară nu este dirijată și se instalează peritonită, atunci se va efectua relaparotomie cu repararea defectului biliar și tratarea peritonitei (fig. 4.6). Așadar, există 3 modalități de tratament: conservativ, adițional și chirurgical (tab. 4.5).

Tabelul 4.5. Managementul fistulei biliare								
Tratament conservativ:			Tratament adițional			Tratament chirurgical		
1. Drenaj prelungit			1. PSTER+/- Stent endobiliar			1. Relaparotomie		
2. Antibioticoterapia			2. Drenaj prelungit +/- Drenare transcutană			2. Sutura fistulei și drenarea colecțiilor biliare		
N	%	p	n	%	p	n	%	p
14	50,01	<0.001	9	32,14	<0.01	5	17,85	<0.01
Numărul total – 28								

La relaparotomie s-a recurs în 17,85% cazuri de FB, asociate cu peritonită. În 50,01% cazuri fistula a fost dirijată, cu un debit mic și doar s-a prelungit timpul aflării drenului în abdomen și în restul 32,14% s-a recurs la PSTER. În ansamblu, diagnoza de fistulă biliară a fost precizată la 28 (15,2%) pacienți supuși rezecției hepatice. Cu toate că FB a fost mai rară în grupa de cercetare decât în lotul de control (10,8% vs 19,5%), rămâne totuși o problemă importantă și necesită o studiere în continuare pentru a reduce rata acestei complicații. Fistula biliară la rândul ei provoacă diferite complicații, care pun în pericol viața pacientului. Din 28 de fistule biliare apărute în perioada postoperatorie peritonită biliară a survenit în 17,85%, din totalul de 9 hemoragii postoperatorii, în 4 (44%) cazuri a apărut la pacienți cu fistulă biliară.

Analizând datele studiului reiese, că fistula biliară – cea mai deasă complicație la pacienți după rezecție hepatică și constituie în total în 28 (16,29%) cazuri, cu o rată scăzută în lotul de cercetare 10,86% vs 19,56% de lotul de control. Fistula biliară fiind o complicație severă pune în pericol viața pacientului provocând la rândul ei alte complicații grozave, cum ar fi peritonita biliară, hemoragia postoperatorie, biliom, la fel este un factor de predicție în apariția IHPR. Rata medie de complicații asociate fistulei biliare este aproximativ egală în ambele loturi (0,6 în lotul de control și 0,4 în lotul de cercetare), așadar, fistula biliară influențează în mod direct asupra decurgerii perioadei de spitalizare majorând rata complicațiilor în perioada postoperatorie. La fel durata spitalizării este mai mare la acești pacienți (tab. 4.6). Valoarea medie de spitalizare în grupe este  $18,09 \pm 8,87$  (ESVM – 0,542), media de spitalizare la pacienți cu fistulă biliară este de  $22,55 \pm 9,64$  (0,545). În mod direct fistula biliară nu a cauzat nici-un deces, dar a jucat rol unui factor de predicție de apariția IHPR la câte un pacient în fiecare lot de cercetare.

Tabelul 4.6. Fistula biliară și complicațiile asociate în loturi						
	Lot de control		Lot de cercetare		95% II, $\chi^2$ , Z-st gl=1,	p
	n	%	n	%		
Nr pacienților	18	19,56	10	10,86		
Hemoragie p/o	3	3,26	1	1,08	-76.5924% până 57.8601% $\chi^2=0.010$	P=0.9199

Peritonită biliară	4	4,34	1	1,08	-75.5580% până 52.1682% $\chi^2=0.019$	P=0.8899
Biliom	1	1,08	1	1,08	-78.7156% până 78.7156% $\chi^2=0.000$	P=1.0000
Pleurezie	2	2,17	0	-	0.00% până 85.27% z-st 0.166	P=0.8679
IHPR	1	1,08	1	1,08	-78.7156% până 78.7156% $\chi^2=0.000$	P=1.0000
Morbiditatea	11	11,95	4	4,34	-42.1760% până 36.9729% $\chi^2=0.177$	P = .6736
Mortalitatea	1	<b>1,08</b>	1	<b>1,08</b>	-78.7156% până 78.7156% $\chi^2=0.000$	P=1.0000

Apariția fistulei biliare s-a micșorat considerabil (aproximativ de 2 ori) în lotul de cercetare față de lotul de control (19,56% și 10,86%). Acestea rezultate au fost obținute datorită progreselor înregistrate în tehnicile chirurgicale, în mare parte transecției hepatice cu dispozitivul CUSA, determinarea activă a leziunilor biliare i/o, cu reparația lor și aplicarea materialelor adezive pe tranșa hepatică cu scop hemostatic și biliostatic. La fel, ca și în hemoragii intraoperatorii, postoperatorii în fistulele biliare, utilizând metode statistice unice și multivariate, s-a demonstrat o asociere semnificativă și relevanță clinică între fistule biliare și morbiditatea postoperatorie.

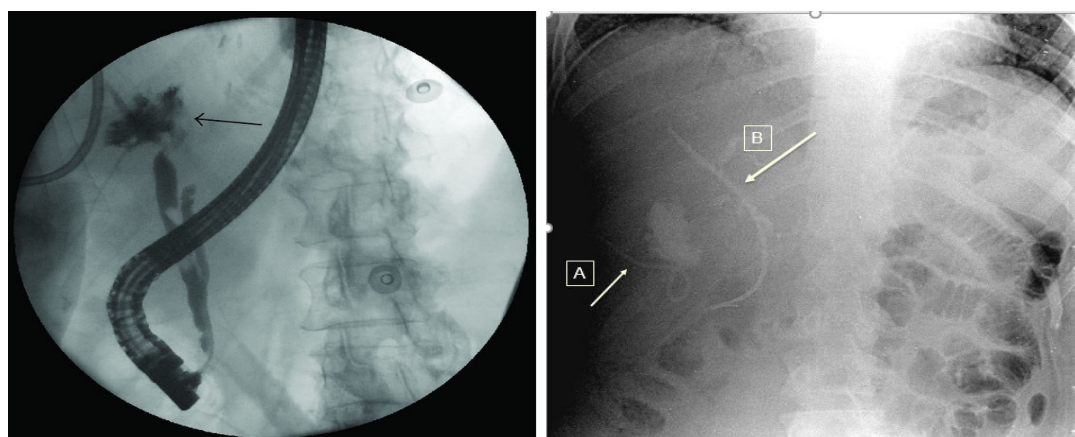


Figura 4.7. CPGRE. Se determină defect la nivelul ductului hepatic drept. Stentarea ductului hepatic drept. A – dren transcutan în cavitatea biliomului. B – stent biliar

#### 4.1.4. Insuficiența hepatică posthepatectomie (IHPH)

Odată cu extinderea criteriilor de rezecabilitate, pentru rezecții hepatice curative cu obținerea unei supraviețuiri pe termen lung, a tumorilor hepatice și implementarea rezecțiilor extinse, etapizate, la fel ca și rezecțiilor hepatice pe fondal de ciroză sau unui ficat compromis de multiple cure de chimioterapie, a apărut și problema funcționării ficatului rezidual. Ca rezultat al acestor noi modalități de tratament s-a mărit și riscul dezvoltării IHPH – incapacitatea p/o a ficatului rezidual de a îndeplini funcțiile hepatice (sintetică, excreție etc.). Pentru a evita această complicație cu o mortalitate extrem de mare s-au introdus diferite metode de calculare a volumului și a funcției ficatului rezidual, la fel s-au introdus în practică diferite metode de a mări volumul ficatului rezidual – PVL, PVE, two-stage hepatectomy, ALPPS etc. IHPH s-a dovedit de a fi o cauză predominantă în structura mortalității la pacienți după rezecții hepatice.

Incidența IHPH este 11 (5,97%) cazuri în ambele loturi, cu o rată mai mare în lotul de control 6 (6,52%) față de lotul de cercetare 5 (5,43%). Mortalitatea este extrem de mare și constituie 57,14% în lotul de control, iar în lotul de cercetare este de 60%, media în ambele loturi este 58,57% (tab. 4.7). Ce ține de apariția IHPH în dependență de diagnoză (tab. 4.8) putem constata că apare mai des la pacienți cu CHC –7 (7,6%) decât la pacienți cu MHCCR – 3 (4,34%).

<b>Tabelul 4.7. IHPH la pacienți din studiu</b>						
	Lotul de control		Lotul de cercetare		95% ÎĪ, $\chi^2$ , $gI=1$ ,	p
	n	%	n	%		
IHPH	6	6,52	5	5,43	-43.1349% până 41.3187% $\chi^2=0.005$	P=0.9425
Decese cauzate de IHPH	4	4,34	3	3,26	-54.7448% până 50.0797% $\chi^2=0.005$	P=0.9459
% din numărul deceselor	57,14		60,0			

<b>Tabelul 4.8. IHPH la pacienți cu CHC și MHCCR</b>						
	Lotul de control		Lotul de cercetare		95% ÎĪ, $\chi^2$ , $gI=1$	p
	n	%	n	%		
CHC	4	4.34	3	3.26	-54.7448% până 50.0797% $\chi^2=0.005$	P=0.9459
MHCCR	2	2.17	2	2.17	-65.0893% până 65.0893% $\chi^2=0.000$	P = 1.0000

Pentru a stabili diagnoza de Insuficiența hepatică posthepatectomie există mai multe variabile clinice și biologice cum ar fi ascita, encefalopatia, icterul, protrombină, hiperbilirubinemia și hipoalbuminemia. Scorul Child-Pugh, care cu precizie evaluează funcția hepatică preoperatorie, este nepotrivită, deoarece p/o, encefalopatia, ascita și hipoalbuminemia poate fi provocată și de alți factori, cum ar fi consecința anesteziei, HTP, disecție limfatică sau hemodiluție. Anume protrombina și bilirubina, doi factori din sistemul de stadializare Child-Pugh, sunt mai puțin susceptibili pentru a fi influențate de alți factori, decât rezecția hepatică. La fel ca și multe alte centre de chirurgie hepatică, în clinica de chirurgie 2, pentru stabilirea diagnosticului de IHPH este determinat așa numit criteriul 50-50 la a 5-a zi postoperator (protrombina 50% și mai puțin, bilirubina serică 50 mol/L la 5 zi postoperator) (tab. 4.9).

<b>Tabelul 4.9. Valorile medii a indicilor funcției hepatice în perioada postoperatorie</b>						
	Total pacienți			IHPH		
	1 zi	3 zi	5 zi	1 zi	3 zi	5 zi
Protrombina	<b>88,9</b>	<b>78,55</b>	<b>79,6</b>	<b>51,2</b>	<b>45,8</b>	<b>35,9</b>
Bilirubina	<b>19,84</b>	<b>36,08</b>	<b>35,9</b>	<b>43,5</b>	<b>72,3</b>	<b>114</b>
Albumina	48,33	43,41	43,51	39,56	38,65	35,45
Proteina	67,68	59,45	59,82	58,45	52,14	51,85
Trombocite	257,37	237,62	255,76	188,35	157,91	151,35
Fibrinogen	3,38	3,42	3,63	2,84	2,57	2,07

Analiza multivariată a indicilor funcției hepatice la pacienți cu IHPH a determinat o deviere semnificativă a protrombinei și a bilirubinei la 1 zi, 3 zi, 5 zi postoperator, în comparații cu mediile variabile a acestor indice la toți pacienții. Alte indice a funcției hepatice la acești pacienți au o

deviere statistic ne semnificativă și nu pot fi considerați ca parametric de diagnostic sau de prognostic pentru IHPH tabelul 4.10.

<b>Tabelul 4.10. Mediile cu comparații între pacienți cu IHPH și total pacienți</b>				
Bilirubina				
		Total Pacienți n-184	IHPH n-11	95% ÎĦ, t-st, gl=1, p
V medie	1 zi	<b>19,84</b> ±24,72 (18-380)	<b>43,5</b> ±49,38 (36-380)	7.3963 până 39.9237 t-st 2.869 P = 0.0046
	3 zi	<b>36,08</b> ± 41,29 (12-365)	<b>72,3</b> ±85,6 (57-421)	8.8678 până 63.5722 t-st 2.612 P = 0.0097
	5 zi	<b>35,9</b> ± 57,9 (4-428)	<b>114</b> ±174 (94-648)	36.7286 până 121.0914 t-st 3.690 P = 0.0003
Protrombina				
V medie	1 zi	<b>88,9</b> ± 15,68 (65-122)	<b>51,2</b> ± 11,59 (48-69)	-47.2915 până -28.1085 t-st -7.752 P < 0.0001
	3 zi	<b>78,55</b> ± 13,79 (64-120)	<b>45,8</b> ± 8,47 (41-52)	-41.0549 până -24.4451 t-st -7.778 P < 0.0001
	5 zi	<b>79,6</b> ± 15,8 (67-120)	<b>35,9</b> ± 7,65 (24-41)	-53.1789 până -34.2211 t-st -9.093 P < 0.0001

Factori de predicție în apariția IHPH. În primul rând acestea sunt factori determinați de actul chirurgical: volumul major de rezecție, hemoragie i/o masivă, timpul prelungit de intervenție, la fel ca și cerințe majore de transfuzie de sânge, în al doilea rând factori legați de starea morfofuncțională hepatică: ciroză hepatică, HTP, steatoză, chimioterapie și în al treilea rând factorii ce pot parveni în perioada postoperatorie: hemoragia sau infecția intraabdominală.

După cum putem observa, fiecare caz de IHPH nu este asociat cu un factor anumit, dar de o gamă de factori ce influențează asupra apariției acestei complicației. Cu toate că numărul IHPH în lotul de cercetare (5,43%) este mai mic decât cea din lotul de control (6,52%), acest indice poate fi considerat destul de înalt, cu toate că numărul intervențiilor chirurgicale avansate și volumul rezecțiilor hepatice este mai mare în lotul de cercetare (tab. 4.11).

<b>Tabelul 4.11. Factori asociați cu apariția IHPH la pacienți din studiu</b>			
	Lotul de control n=6 (6,52%)	Lotul de cercetare n=5 (5,43%)	95% ÎĦ, x <sup>2</sup> , gl=1, p
Volumul de ficat rezidual mic	0	3 (60%)	6.90% până 98.24% z-st 10.271 P < 0.0001
Hemoragie intraoperatorie ≥ 1000ml	2 (33%)	2 (40%)	-54.0540% până 61.8625% x <sup>2</sup> = 0.016 P = 0.8998
Hemoragie postoperatorie ≥ 1000 ml	1 (16%)	1 (20%)	-67.9035% până 72.4051% x <sup>2</sup> = 0.003 P = 0.9585
Intervenția chirurgicală >300min	3 (50%)	3 (60%)	-46.8457% până 58.9627% x <sup>2</sup> = 0.051 P = 0.8222
Ciroză hepatică, chimioterapie	3 (50%)	3 (60%)	-46.8457% până 58.9627% x <sup>2</sup> = 0.051 P = 0.8222
Complicații septice	1 (16%)	1 (20%)	-67.9035% până 72.4051% x <sup>2</sup> = 0.003 P = 0.9585
Diabet zaharat	2 (33%)	1 (20%)	-59.5134% până 67.3618% x <sup>2</sup> = 0.037 P = 0.8480

IHPH rămâne o problemă serioasă și care pune în pericol viața pacienților după rezecții hepatice majore și/sau cu rezerve hepatice funcționale limitate datorită bolii hepatice preexistente ciroză, fibroză, steatoză, chimioterapie. Evaluarea adecvată preoperatorie a riscului insuficienței hepatice, optimizarea tehnicii operatorii, minimalizarea hemoragiei intra- și postoperatorie, tratamentul optim postoperator sunt esențiale în prevenirea IHPH.

#### ***4.1.5. Complicații infecțioase postoperatorii***

Complicațiile infecțioase au fost definite în conformitate cu sistemul național de supraveghere a infecțiilor nosocomiale. Folosind acestea criterii am clasificat acestea complicații în felul următor: incizionale și cavitale. Incizionale superficiale, care apar în locul inciziei în decurs de 30 de zile și se atestă cel puțin una din următoarele: 1) eliminări purulente în locul inciziei, 2) izolarea culturii bacteriene, 3) durere locală, hipersensibilitate, edem, hiperemie și hipertermie locală, 4) dehiscența plăgii. Criteriile pentru infecție incizională profundă (fascia și mușchii în locul inciziei) sunt apariția unui sau mai multor semne timp de 30 de zile postoperator: 1) eliminări purulente din spații profunde a plăgii, 2) dehiscență spontană a plăgii până la peritoneu. Criterii pentru complicații purulente cavitale sunt: 1) eliminarea lichidului purulent pe tub de dren, 2) colecția intraabdominală a lichidului purulent evacuat prin puncție sau alte metode invazive fără semne de conținut bilios în perioada precoce și tardivă. Prezența bilei, sângelui și țesutului devitalizat în loja hepatică oferă mediul ideal pentru creșterea bacteriilor. Combinația unei reduceri bruște a volumului hepatic și dezvoltarea sepsisului intraperitoneal duce frecvent la insuficiență hepatică, care are un prognostic prost.

Realizând rezecțiile hepatice la pacienți în grupa de cercetare am folosit protocolul clinicii în privința antibioticoprofilaxiei complicațiilor purulente în perioada postoperatorie la pacienți supuși rezecțiilor hepatice. Antibioticoprofilaxia a fost efectuată în toate cazurile după schema stabilită în clinică: preoperator cefalosporină intravenos, intraoperator fiecare 3 ore, tot același medicament antimicrobian va fi folosit în a 2-a și a 3-a zi postoperator, antibioticoterapia va fi continuată doar în caz dacă s-a evidențiat fistula biliară sau apar semne clinice și paraclinice de inflamație. În alte cazuri antibioticoprofilaxia este sistată. În cazuri de complicații purulente antibioticoterapia a fost efectuată conform antibioticogramei.

Complicații infecțioase au fost înregistrate în 11 (5,97%) cazuri. Dintre care 8 (4,34%) în lotul de control și doar 3 (1,63%) în lotul de cercetare. În total, din 11 cazuri de complicații, 6 infecții incizionale și 5 complicații purulente cavitale. Analiza logistică de regresie univariată a evidențiat mai mulți factori asociați cu infecții postoperatorii: rezecții de 3 și mai mulți segmenti, durata operației mai mult de 3 ore, hemoragie intraoperatorie și postoperatorie (tab. 4.12).

<b>Tabelul 4.12. Factori asociați infecției postoperatorie</b>				
Variabile		RE	Î 95%	P
Infecții postoperatorii				
	Timpul operației (<300 min vs ≥300 min)	4.46	1.64-5.46	<0.001
	Numărul segmentelor rezecați (<3 vs ≥3)	8.27	2.24-8.24	<0.001
	Transfuzie sangvină (absenta vs prezenta)	2.05	1.37-4.55	<0.001
Infecții incizionale				
	Timpul operației (<300 min vs ≥300 min)	4.38	1.85-10.4	<0.001
Infecții cavitale				
	Timpul operației (<300 min vs ≥300 min)	2.99	2.03-9.81	<0.001
	Numărul segmentelor rezecați (<3 vs ≥3)	4.29	3.79-18.0	<0.001
	Transfuzie sangvină (absenta vs prezenta)	4.38	1.85-10.4	<0.001
	Hemoragie postoperatorie	2.63	0.73-6.59	<0.001
*RE – Rata Estimată, **IC – Intervalul de Încredere				

Analiza logistică de regresie univariată a relevat, că durata operației mai mare de 300 min, prezența transfuziei de sânge și numărul de segmenti rezecați ( $\geq 3$ ) a fost asociată cu un risc crescut de dezvoltare a infecției postoperatorii. Analiza multivariată privind infecția incizională a confirmat durata timpului operator, mai mult de 300 min ca factor de risc independent. Analiza logistică de regresie univariată a determinat mai mulți factori independent asociați cu apariția infecțiilor cavității peritoneale în perioada p/o, care este durata intervenției chirurgicale mai lungă de 300 min, numărul de segmenti rezecați  $\geq 3$ , prezența transfuziei sangvine și hemoragia p/o.

Infecția după rezecție hepatică este un contributor major a morbidității și mortalității. Factori de risc predictivi ale complicațiilor infecțioase sunt obezitatea, fistulă biliară, rezecții hepatice extinse, hemoragie intra- și p/o, afecțiuni comorbide. Timpul de operație mai scurt și tehnică chirurgicală meticuloasă, pentru a reduce pierderea de sânge și scurgerea biliară, pot ajuta la reducerea incidenței complicațiilor infecțioase, dar de fapt și ne infecțioase. Măsurile standarde pentru a reduce incidența complicațiilor infecțioase, precum mobilizarea timpurie, îngrijirea corespunzătoare și toaleta pulmonară ar trebuie să fie de rutină la toți pacienții. Determinarea precoce a infecției cu instituirea promptă antibioticoterapiei cu spectru larg și controlul agresiv a surselor de infecție este de maximă importanță. Sunt vizate și alte strategii precum nutriția timpurie pentru a proteja funcția de barieră intestinală, tratamentul sinbiotic, ce ajută la îmbunătățirea echilibrului microbial intestinal.

#### **4.2. Mortalitatea postoperatorie**

Mortalitatea p/o a fost definită ca decesul pacientului în primele 30 de zile postoperator. În studiul de față mortalitatea a fost cauzată de mai mulți factori, dar totuși cel mai important factor în ambele loturi a fost insuficiența hepatică postrezecție (tab. 4.13). Per total în lotul de control au decedat 7 (7,58%) pacienți și în lotul de cercetare au decedat 3 (3,26%) pacienți (tab. 4.14).

Complicațiile	Lotul de control %	Lotul de cercetare %
Hemoragie postoperatorie – 1	1,08	–
IHPH – 7	4,34	3,26
TEAP – 1	1,08	–
Insuficiența respiratorie – 1	1,08	–

Lotul de control			Lotul de cercetare			
CHC	MHCCR	Total	CHC	MHCCR	Transplant	Total
6,52%	1,08%	7,58%	2,18%	1,08%	0	3,26%

Este evident că rata mortalității este asociată cu volumul intervenției chirurgicale și starea morfofuncțională a ficatului. Ciroza hepatică și rezecții extinse hepatice au favorizat decesul în marea majoritate a cazurilor. Din 7 pacienți decedați în lotul de control 4 (57,14%) au suportat hepatectomie reglată dreapta, 2 (28,57%) pacienți hepatectomie reglată stânga și 1 (14,29%) pacient metastazectomie. În lotul de cercetare din 3 pacienți decedați 2 (66%) pacienți au suportat hepatectomie reglată dreapta și un pacient (34%) metastazectomie (tab. 4.15). Ciroză hepatică a fost confirmată la 3 (42,85%) din 7 pacienți.

	Metastazectomie	Hepatectomie reglată dreapta	Hepatectomie reglată stânga
Lot de control	1 (14,29%)	4 (57,14%)	2 (28,57%)
Lot de cercetare	1 (34%)	2 (66%)	0
<b>95% ÎI, x<sup>2</sup>, gl=1, p</b>	-57.41% până 78.12% x <sup>2</sup> =0.053 P = 0.8179	-50.4356% până 57.0960% x <sup>2</sup> =0.036 P = 0.8488	0.06% până 94.88% z-st 3.919 P = 0.0001

Toate decesele au fost cauzate de un șir de complicații ce au survenit în perioada postoperatorie. În majoritatea cazurilor s-a instalat un lanț de complicații ce au favorizat decesul. Doar într-un caz am remarcat doar o complicații, cum a fost tromboembolia arterei pulmonare.

Per total la 10 pacienți s-au instalat 20 de complicații cu o rată medie de 2,0 la fiecare pacient. Cei mai importanți factori ce favorizează mortalitatea sunt IHPH, hemoragia intraoperatorie, hemoragia postoperatorie, fistula biliară și complicațiile septice. Toate acestea, enumerate mai sus, sunt factorii principali de predicție a mortalității la pacienți cu rezecții hepatice (tab. 4.16). Managementul activ cu scopul evitării complicațiilor postoperator este necesar pentru a efectua rezecții hepatice în condiții de siguranță pentru pacienți.

Total 10 pacienți				
Complicația	%	n	<b>95% ÎI, z-st, t-st, gl=1</b>	<b>p</b>
Hemoragie intraoperatorie	60	6	17.74% până 93.06% z-st 14.525	P < 0.0001
Hemoragie postoperatorie	20	2	0.00% până 92.41% z-st 2.701	P = 0.0069
Fistula biliară	20	2	0.00% până 92.41% z-st 2.701	P = 0.0069
IHPH	70	7	27.88% până 95.82% z-st 18.348	P < 0.0001
Complicații septice	20	2	0.00% până 92.41% z-st 2.701	P = 0.0069
Rata mediană complicațiilor per pacient	2,0 ± 2,6		0.1401 până 3.8599 t-st 1.216	P = 0.2548

### 4.3. Analiza duratei de supraviețuirii a pacienților

#### 4.3.1. Supraviețuirea pacienților cu CHC supuși rezecției chirurgicale

Rezecția hepatică este o terapie bine acceptată pentru CHC, dar mulți pacienți dezvoltă recurență, care este principala cauză de deces în termen lung a evaluării. Identificarea factorilor predictivi recidivei este primul pas al acestui proces. Spre deosebire de alte tumori gastro-intestinale, caracteristicile patologice asociate de prezența cancerului nu sunt întotdeauna legate de rezultatele finale, exprimate prin supraviețuirea generală (SG) și supraviețuirea fără recidivă (SFR). Acest lucru nu este surprinzător; recurența CHC include unele entități, care sunt diferite pentru patogeneza și valoare clinică, cum ar fi metastaze intrahepatice ale CHC primare sau leziuni primare metacrone. Din acest motiv, devine strict necesar de a identifica factorii, ce influențează asupra riscului și tipului de recidivă (recidivă locală sau recidivă de novo) și pentru a verifica dacă tipul recurenței, inclusiv morfologia și intervalul în timp liber pot identifica grupurile de pacienți cu un comportament omogen. Al doilea moment al cercetării SG și SFR este prevederea rezultatelor așteptate în coordonanță cu metodele de selecție a pacienților și diferențierea tratamentului chirurgical „agresiv” în diferite grupe de pacienți conform stadializării BCLC. Noțiune de tratament radical agresiv este exprimată asupra pacienților cu CHC în diferite stadii ale bolii grefat pe ciroză, fiind un substrat patogenetic în dezvoltarea CHC.

Am analizat 92 de pacienți, supuși rezecției chirurgicale pentru CHC. Această cohortă de pacienți a fost împărțită în 2 loturi egale. Pacienții din lotul de cercetare au fost selectați și supuși intervenției chirurgicale, conform criteriilor BCLC, AASL și EASL, optimizate conform protocoalelor clinicii de chirurgie 2 și posibilităților tehnice și de dotație.

Analizând rezultatele primite, am constatat o supraviețuire medie fără recidivă de 39,54% și 19,35% la 3 și 5 ani corespunzător în toată cohorta de pacienți. Cu un interval de încredere (Î) de la 15,69 la 23,02 și eroare standard (ES) de 1,87 (fig. 4.8). SFR la 5 ani după rezecție

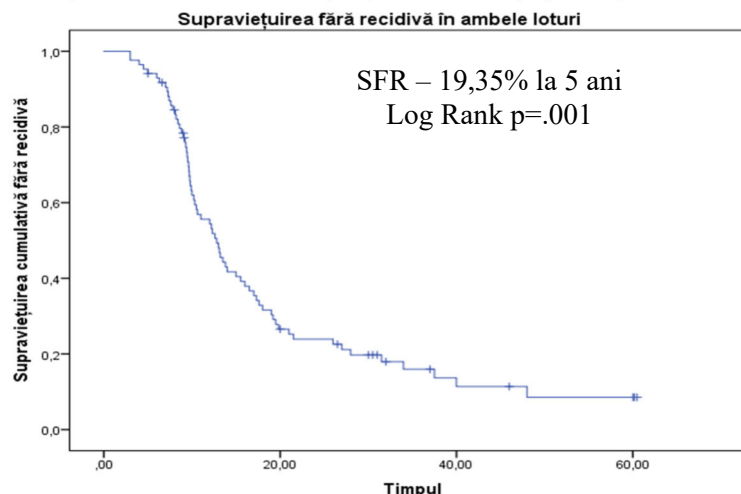


Figura 4.8. Supraviețuirea fără recidivă la pacienți cu CHC supuși rezecției în ambele loturi



chirurgicală la pacienți cu CHC în lotul de control a constituit 14,65 % și 23,42% în lotul de cercetare (fig. 4.9).

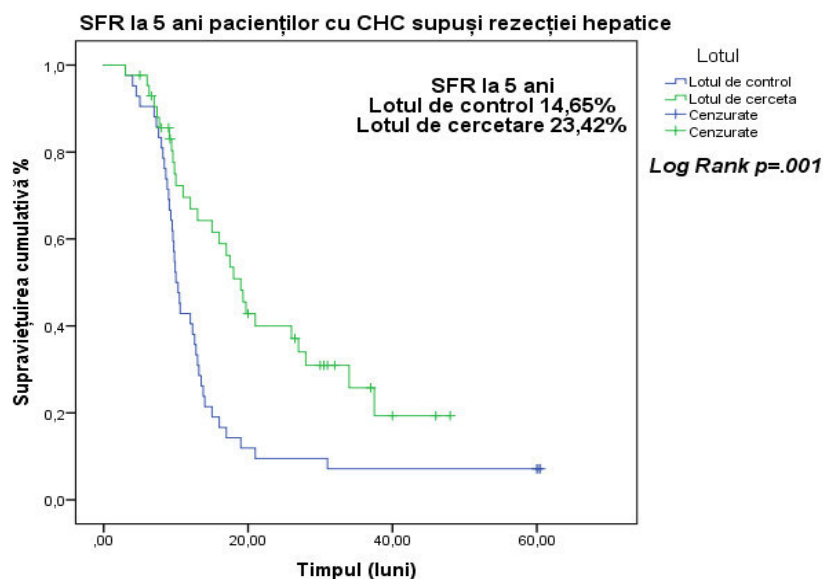


Figura 4.9. **Supraviețuirea fără recidivă estimată la pacienți cu CHC supuși rezecției chirurgicale**

Datorită faptului de apariție a CT în regim angiografic cu determinarea micro- și macroinvaziei vasculare, volumetriei hepatice, identificare CHC în stadiile foarte incipiente, la fel ca și utilizarea aparatului de transecțiune hepatică (CUSA, Harmonic Scalpel, Ligasure), performanță în USIO ne-au permis o selecție a pacienților conform cerințelor a AASL și EASL și aplicarea tratamentelor propusă de BCLC. Odată cu adaptarea acestor criterii de selecție și tratament am obținut o creștere semnificativă a indicilor de SG și SFR în lotul de cercetare.

Supraviețuirea generală estimată la 5 ani a pacienților cu CHC supuși rezecției, incluși în studiu este de 28,15% cu ÎÎ 24,41-31,89; ES =1,909. (fig. 4.10)

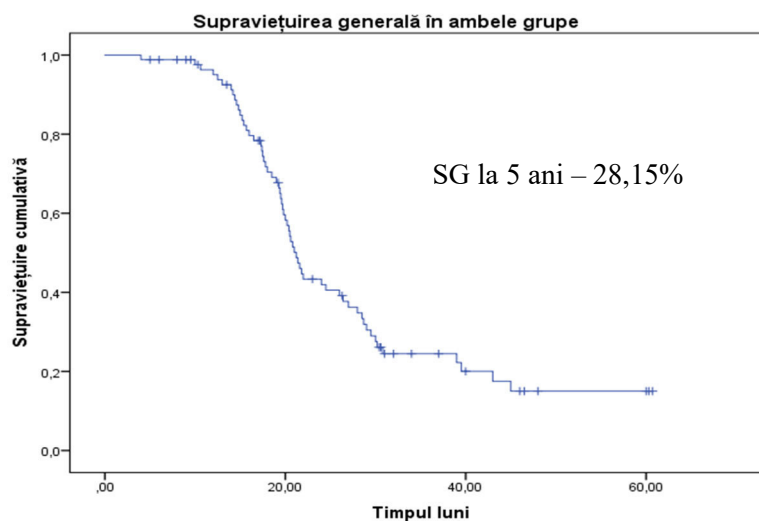


Figura 4.10. **Valorile medii supraviețuirii generale la pacienți cu CHC supuși rezecției chirurgicale**

CHC recidivant se manifestă ca un nodul solitar sau noduli diseminate infiltrative cu invazia vaselor mari ale ficatului rezidual. Rezecția repetată este cel mai eficient tratament al tumorilor intrahepatice recurente după rezecție curativă, selectarea metodelor de tratament este strâns legată de modelul de recurență. Selectarea diferitelor modalități de tratament, cum ar fi rezecție repetată, terapia de ablație locală se aplică numai pacienților cu recurență nodulară. În plus, rezecție repetată poate fi fezabilă la pacienții cu funcție hepatică rezervată, care este unul dintre cei mai importanți factori de prognostic pentru supraviețuire. Transplantul de ficat ar putea fi un tratament ideal atât pentru tumorile recurente cât și în funcția hepatică deteriorată, la pacienții selectați cu CHC recidivant, dar această metodă nu a fost utilizată în studiul nostru, din cauza lipsei de organe disponibile și lipsa unor criterii stricte de donare a grefelor la asemenea pacienți. Prin urmare, rezultatele favorabile ale rezecțiilor repetate pot fi parțial rezultatul selecției pacienților.

Comparând supraviețuirea generală a pacienților cu CHC supuși rezecției chirurgicale la 1, 3, 5 ani în ambele loturi putem remarca o rată mai mare de supraviețuire generală în lotul de cercetare vs lotul de control (fig. 4.11; tab. 4.17).

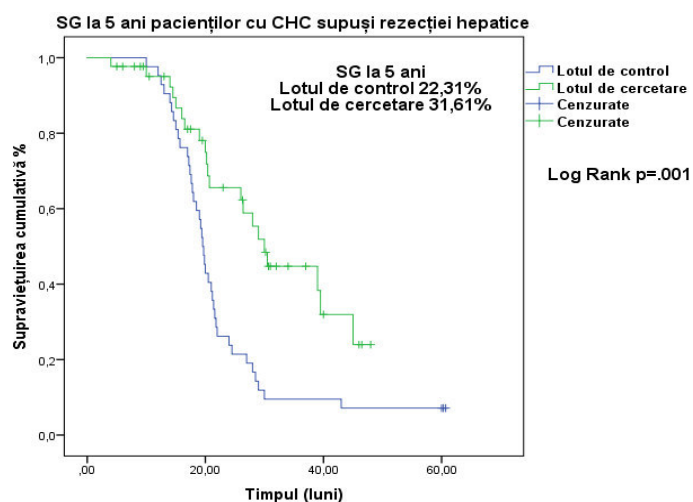


Figura 4.11. Supraviețuirea generală estimată la pacienți cu CHC supuși rezecției chirurgicale

<b>Tabelul 4.17. Analiza supraviețuirii generale la 1, 3, 5 ani la pacienți cu CHC supuși rezecției hepatice</b>				
Durata supraviețuirii	Lotul de control	Lotul de cercetare	ÎI 95%	Log Rank
1 an	76,45%	88,16%	8,85-13,45	p<.001
3 ani	31,40%	43,18%	12,49-31,50	p<.001
5 ani	22,31%	31,61%	10,57-17,42	p=.001
*ÎI-Intervalul de Încredere				

Selecția pacienților pentru tratament chirurgical în lotul de cercetare a fost efectuată conform criteriilor clasificării BCLC, recomandărilor EASL, AASL și protocolului clinic elaborat

de clinică chirurgie 2. Acest studiu a validat asemenea abordare. Mediana de supraveghere a constituit 28 luni în lotul de control și 34 luni în lotul de cercetare.

În lotul de control rezecție hepatică pentru CHC am efectuat la 40 pacienți noncrotici și la 23 astfel de pacienți în lotul de cercetare. În grupul pacienților cu rezecție atipică de ficat au dezvoltat recidive 24/26 (92%) și 28/33 (84%) (P – 0.029) la pacienți rezecați anatomic. Supraviețuirea medie fără recidivare la pacienți cu CHC grefat pe ciroză hepatică, care au suportat rezecție anatomică de ficat a constituit 31,003 luni (ES 4,887 și IC 95% 21,425-40,589), dar la pacienți ce au suportat rezecție nonanatomică media de supraviețuire a constituit 24,091 luni (ES 6,718 și IC 95% 10,924-21,098). Așadar, rezecția reglată în CHC, fie la pacienți crotici, fie la pacienți non-crotici oferă o supraviețuire fără recidivă mai lungă și consecutiv este important de a realiza rezecții reglate în toate cazurile posibile, analizând posibilitatea de a efectua aceste intervenții complicate prin toate metodele, pentru a evita complicații perioperatorii (fig. 4.12 și 4.13; tab. 4.18).

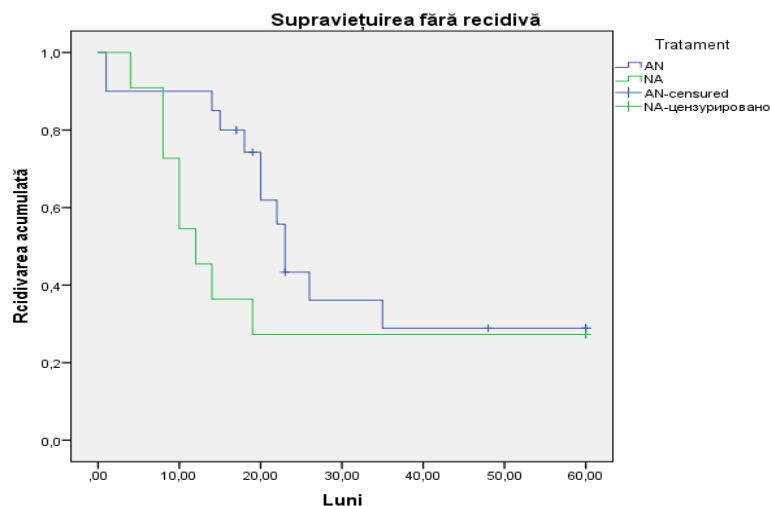


Figura 4.12. Supraviețuirea fără recidivare la pacienți cu CHC grefați pe ficat non-crotic. NA – rezecție nonanatomică

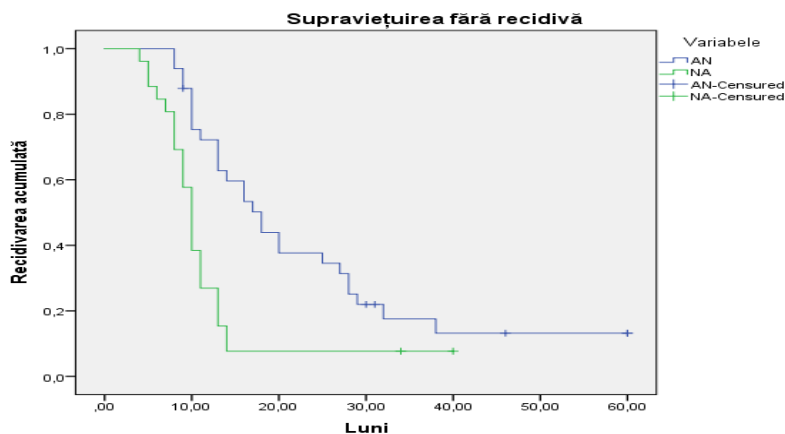


Figura 4.13. Supraviețuirea fără recidivare la pacienți cu CHC grefați pe ciroză. AN – rezecție anatomică

<b>Tabelul 4.18. Analiza supraviețuirii generale la 1, 3, 5 ani la pacienți cu CHC conform tipului de rezecție</b>				
Durata supraviețuirii	Rezecție atipică	Rezecție reglată	ES	Log Rank
1 an	72,15%	91,64%	2,83	p<.001
3 ani	28,64%	49,58%	3.14	p<.001
5 ani	14.68%	38.49%	2,51	p=.001
*ES-Eroarea Standard				

Supravețuirea generală a pacienților cu CHC supuși rezecției reglate (anatomice) este mai mare vizavi de supraviețuirea pacienților cu rezecții atipice la 1,3, și 5 ani și este apreciată la 91,64 vs 72,14, 49,58 vs 28,64 și 38,49 vs 14,68 corespunzător.

La fel sau comparat și supraviețuirea pacienților conform marginii de rezecție (R0) în lotul de cercetare vs de pacienți în lotul de control. O diferență semnificativă este observată în ceea ce ține de numărul pacienților cu margine de rezecție mai mică de 1 cm (38% în rezecții nonanatomice și 8% în rezecții anatomice), la fel ca și cu marginile mai mari de 1 cm (27% în rezecții nonanatomice vs de 41% în rezecții anatomice). Această cauză poate influența semnificativ asupra ratelor de recidivare și supraviețuirii generale la acești pacienți. În total 84% pacienți au dezvoltat recidive în primul an în grupul rezecțiilor R1 și 71% în grupa pacienților cu rezecții R0. Supraviețuirea medie fără recidivare la pacienți cu CHC, care au suportat rezecție R0 a constituit 23,502 luni (ES 2,959 și IC 95% 17,703-29,302), dar la pacienți ce au suportat rezecție R1 media de supraviețuire a constituit 11,846 luni (ES 1,676 și IC 95% 8,561-15,32) (fig. 4.14).

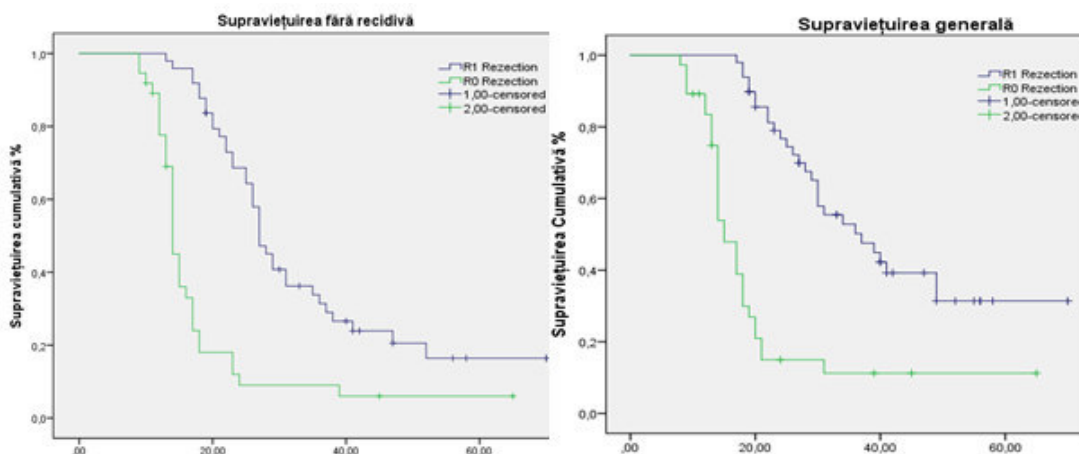


Figura 4.14. Supraviețuirea estimată pacienților cu CHC conform rezecției R0

Analiza SFR la pacienți cu HTP vs pacienți fără HTP nu relevă diferență statistică la 3 ani de supraviețuire estimată, dar fără nici-un caz de supraviețuire la 5 ani în lotul pacienților cu HTP. Luând în considerare o rată ridicată de morbiditate postoperatorie la pacienți cu HTP gr IIA și absența datelor de supraviețuire la 5 ani la pacienți cu HTP, poate fi recomandată rezecția chirurgicală la pacienți cu HTP gr I fără risc de recidivare precoce, dar cu rată estimată de supraviețuire la 5 ani mai mică decât la pacienți cu CHC fără semne clinice de HTP.

Așadar, rezecția hepatică pentru CHC solitar de orice dimensiuni la pacienți cu funcția hepatică Child A, cu semne clinice de HTP nu mai mare de gradul I, fără semne de invazie macrovasculară și supuși rezecției hepatice anatomice au o supraviețuire mai lungă la 1, 3, 5 ani decât pacienții ce nu corespund acestor criterii (fig. 4.15).

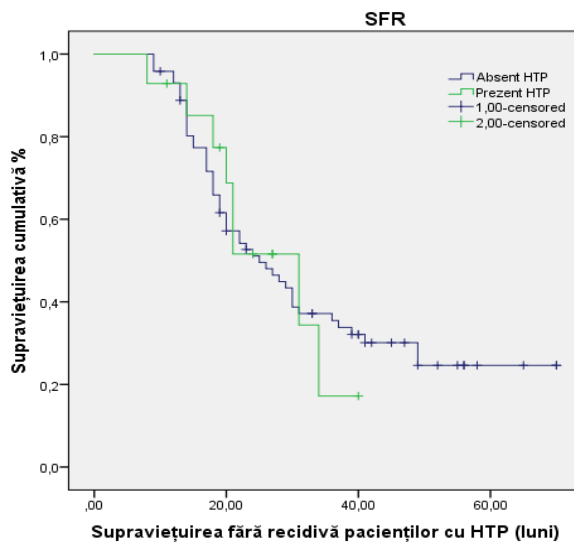


Figura 4.15. SFR pacienților cu CHC și HTP

#### 4.3.2. Supraviețuirea pacienților după transplant hepatic

În toată perioada de cercetare am realizat 14 transplante hepatice la pacienți cu CHC greșați pe ciroză hepatică. Perioada de supraveghere a constituit 40 luni.

În perioada postoperatorie tardivă recidivă a CHC s-a determinat la doi pacienți la 18 luni p/o, tot acest pacient a decedat la 26 lună postoperatorie din cauza recidivei și progresiei CHC. Încă la un pacient s-a determinat recidivarea CHC la 29. Alții 12 pacienți sunt la supraveghere permanentă, recidivă CHC și/sau cirozei hepatice nu s-a determinat.

Perioada estimată de supraviețuire fără recidivă este de 34,66 luni la pacienți după transplant hepatic de la donator viu și 36,33 de la donator aflat în moarte cerebrală. Cu media de 35,7 luni între grupe. ES 2,675. Supraviețuirea generală la 1 an a fost de 100%, la 3 ani – 92,8% și supraviețuirea estimativă la 5 ani constituie 87,5% (ES 1,65) (fig. 4.16).

Transplant hepatic pentru CHC a fost efectuat la 12 pacienți cu HBV infecție, dintre care la 9 s-a asociat cu HDV co-infecție. Toți acești pacienții au primit tratament profilactic cu analogi nucleotidici preoperator fiind în lista de așteptare și p/o pentru profilaxia infecției a greșei. Toți pacienții au primit analogi nucleotidici de generația a II-a și a III-a. La moment toți pacienții rămân cu clearance-ul HBV ADN-negativ și seroconversie Hbs Ag.

Pentru a obține rezultate perfecte și comparative cu date mondiale este necesară o stratificare strictă a pacienților cu CHC. Toți pacienții cu CHC incluși în lista de așteptare trebuie să corespundă criteriilor Milano. Pacienții care pe parcursul așteptării transplantului hepatic s-a

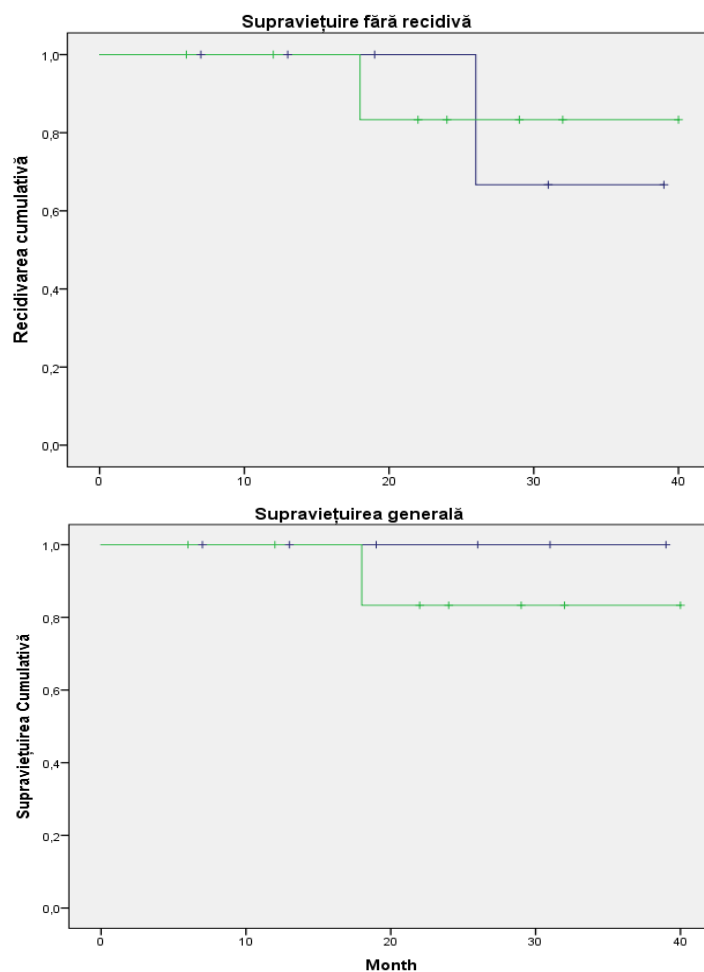


Figura 4.16. SFR și SG pacienților cu CHC supuși TH de la donator viu (verde) și donator în moarte cerebrală (albastru)

mărit volumul tumorii și nu mai corespunde criteriilor Milano se efectuează downstaging terapie (chimiembolizare transarterială sau ablație prin radiofrecvență).

Reieșind din rezultatele postoperatorii imediate, tardive, supraviețuirea totală și supraviețuirea fără recidivă TH poate fi considerat că varianta ideală de tratament al CHC. Mai ales ca împreună cu îndepărtarea tumorii este îndepărtat și substratul preneoplastic (ficatul cirotic). Unicul și cel mai mare neajuns a acestei metode este numărul extrem de mic de organe disponibile, din acest motiv pacienții eligibili rezecției hepatice sunt considerați prioritari pentru rezecție chirurgicală. Rata complicațiilor este mai mică decât rata complicațiilor la pacienți transplantați fără CHC, deoarece încă nu s-au dezvoltat complicații ale cirozei hepatice și HTP la distanță cum ar fi sindromul hepatorenal și hepatopulmonar. Ca concluzie TH este opțiune de alegere la pacienți cu CHC încadrat în criteriile Milano, cu funcție hepatică afectată.

#### 4.3.3. Supraviețuirea pacienților supuși rezecției hepatice pentru MHCCR

Evoluția Mts hepatice a cancerului colorectal în marea parte depinde de tipul și metoda de tratament aplicat. Principale metode de tratament la momentul actual sunt: rezecția chirurgicală și

chimioterapia perioperatorie. Combinația acestor 2 metode oferă o supraviețuire pe termen de 5 ani la 35-40%. Mai ales în ultimii ani, de când au fost extinse criteriile de rezecabilitate a Mts hepatice a cancerului colorectal și s-au introdus în practica agenți chimioterapeutici noi (acid folinic – leucovorin, irinotecan, oxaloplatină), care sunt utilizate în diferite combinații: FOLFOX (FOLinic acid, Fluoruracil, OXaloplatin), FOLFIRI (FOLinic acid, Fluoruracil, IRInotecan) și FOLFIRIOX. Încă o posibilitate de a mări potențial durată supraviețuirii este determinarea mutației genelor KRAS pentru a determina posibilitatea de a efectua terapie cu anti-EGFR anticorpi monoclonali (Pantimumab, Cetuximab).

Tehnica și metodologia rezecției chirurgicale, indiscutabil, rămâne cel mai principal factor ce influențează asupra termenului și procentul supraviețuirii la 5 ani. Înlăturarea totală a tumorii, rezecția R0 și evidarea limfoganglionară adecvată sunt trei factori, ce stau la baza unei chirurgii oncologice radicale, aplicate în măsură maximal posibilă la pacienții din lotul de cercetare.

Chiar și în limitele unui stadiu evoluția bolii poate fi diferită după timpul creșterii tumorii și potențialului metastatic, după sensibilitate și terapia adjuvantă. Aceasta determină elaborarea unor factori prognostici suplimentari care caracterizează proprietățile biologice ale tumorii.

Există trei obiective principale în analiza statistică a pacienților după rezecție hepatică pentru MHCCR. Primul obiectiv este eficacitatea rezecției hepatice descrisă mai sus. Al doilea obiectiv este evaluarea și determinarea recidivei bolii și al treilea obiectiv este analiza SG. Toate acestea obiective se auditează în esența eficacității tratamentului propus. La fel unul sau cel mai important, din obiectivele optimizării diagnosticului și tratamentului metastazelor hepatice ale cancerului colorectal este analiza supraviețuirii generale și celei fără recidivă.

Pentru a realiza ultimele obiective am analizat supraviețuirea fără recidivă și supraviețuirea generală în ambele loturi, la fel am analizat aceste date la pacienți supuși rezecțiilor hepatice pentru MHCCR potențial rezecabile și inițial nerezecabile pentru determinarea potențialului curativ și necesității efectuării acestor intervenții chirurgicale.

SFR în ambele loturi a constituit 23,1% la 5 ani. Cu un IC de la 18,65 la 27,55 și eroare standard (ES) de 2,27. Mediana de supraviețuire fără recidivă este de 16 luni. SFR la 5 ani s-a stabilit de a fi 15,44% (95% IC 11,50-19,37) în lotul de control și 26,27% (95% IC 19,23-33,23) în lotul de cercetare. Media de supraviețuire este de 11 luni în lotul de control (ES 1.09) și 22 luni în lotul de cercetare (ES 4,85) (fig. 4.17).

În lotul de control recidivă s-a produs în aproximativ 85% cazuri, iar în lotul de cercetare în 74% cazuri timp de 5 ani, mediana apariției (50%) recidivelor fiind la 11 luni în lotul de control și 22 luni în lotul de cercetare. Supraviețuirea cumulativă estimată la 5 ani în ambele loturi a fost de 36,64% (ES 2,82; ÎI 95% 31,35-42,64). Mediana de supraveghere 37 luni (fig. 4.18).

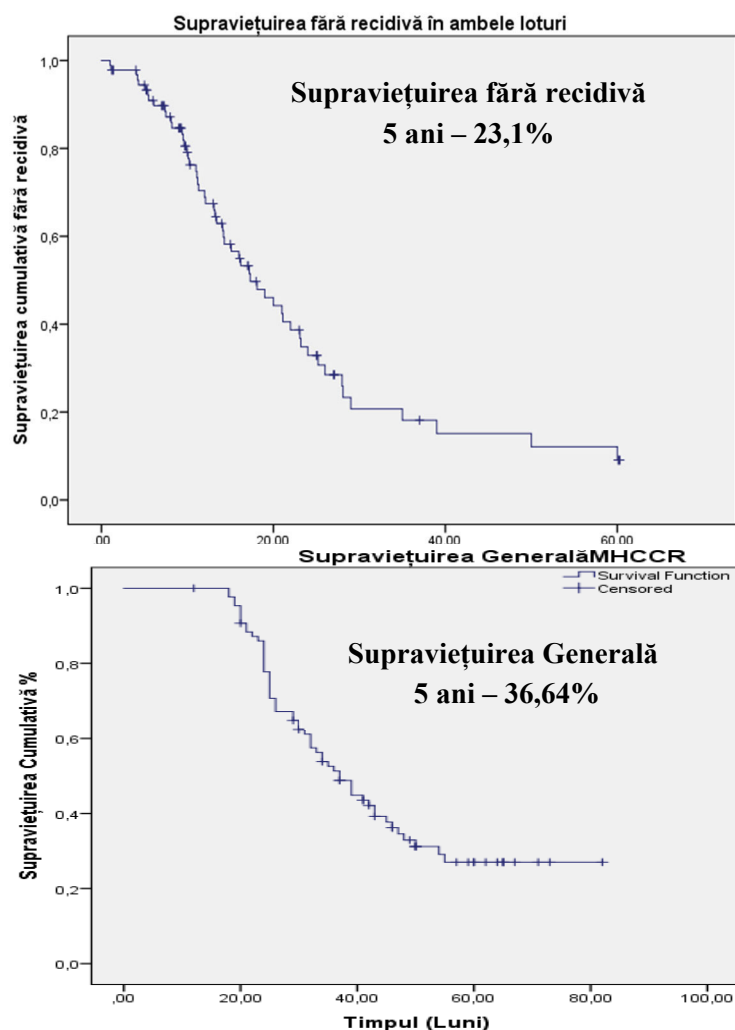


Figura 4.17. SG și SFR la pacienți cu MHCCR supuși rezecției chirurgicale

Analizând ratele supraviețuirii generale între grupe putem remarca, un salt extrem de important de supraviețuire cumulativă estimată la 5 ani de 41,4% față de 30,46% în lotul de cercetare. Ratele de supraviețuire la 1, 3, 5 ani sunt relatate în tabelul 4.19.

<b>Tabelul 4.19. Analiza supraviețuirii generale la 1, 3, 5 ani la pacienți cu MHCCR</b>				
Durata supraviețuirii	Lotul de control	Lotul de cercetare	ES	Log Rank
1 an	81,4%	82,6%	2,19	p<.001
3 ani	41,9%	57,5%	3,56	p<.001
5 ani	30,46%	41,4%	2,72	p=.001
*ES-Eroarea Standard				

Acestea rezultate în supraviețuire sunt explicate printr-o abordare chirurgicală agresivă, cu rezecții majore sau rezecții multisegmentare, rezecții hepatice seriate, rezecții hepatice pentru recidive, abordare primară hepatică. Obiectivul primar al rezecțiilor chirurgicale au fost înlăturarea tumorii cu intenții curative pentru a obține rezecția completă (R0), păstrând cât mai mult parenchimul hepatic funcțional normal (cu flux vascular și drenaj biliar adecvat). În al doilea rând



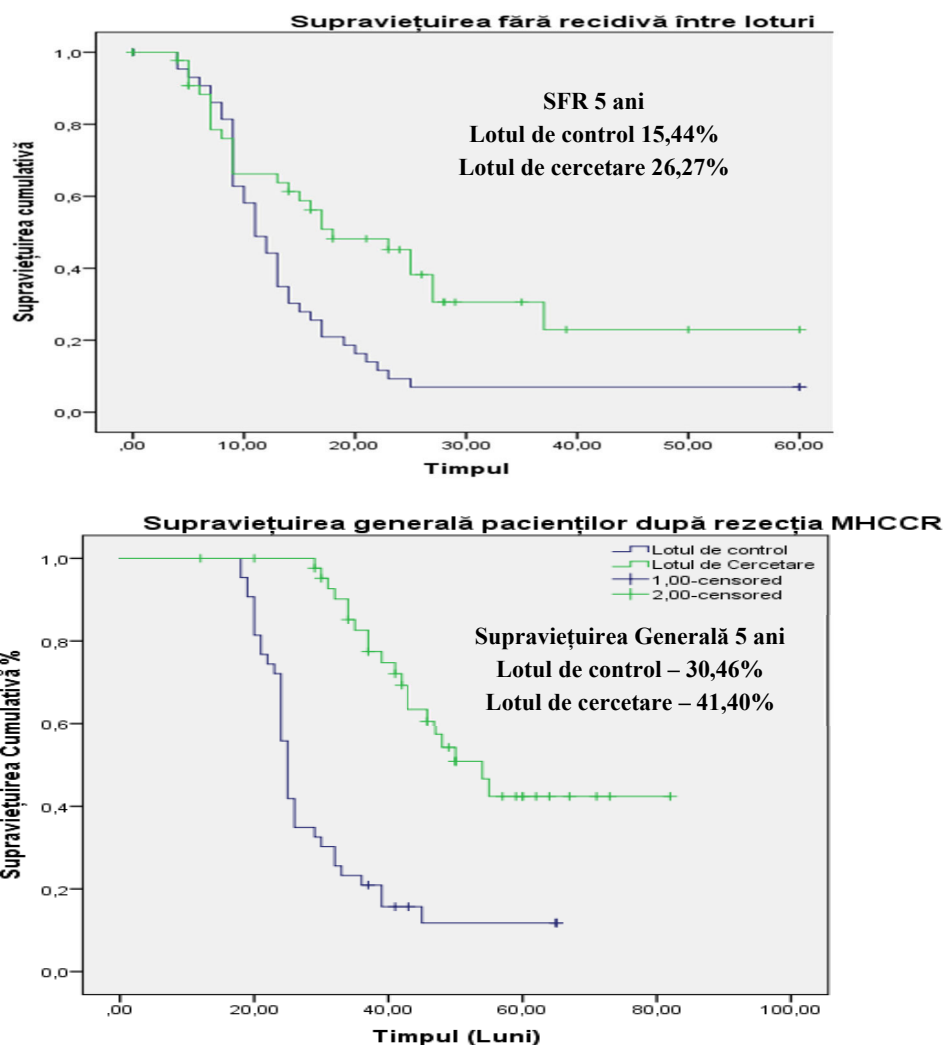


Figura 4.18. SG și SFR în fiecare lot la pacienți cu MHCCR supuși rezecției chirurgicale

aplicarea chimioterapiei neoadjuvante cu determinarea răspunsului tumoral la chimioterapie. Răspunsul slab sau absența răspunsului la chimioterapie a fost indicație pentru a revizui tratamentul chimioterapic cu un alt regim fără de a interveni chirurgical până la stabilirea substanțelor optime pentru tratamentul acestuia. La fel și postoperator chimioterapia a fost indicată de rutină folosind același protocol ca și până la operație. Pacienții au fost supravegheați fiecare 3 luni cu examinare fizică, determinarea CEA și sonografie abdominală, CT sau RMN fiecare 6 luni la 5 ani postoperator.

Rezecția metastazelor sincrone are un avantaj indiscutabil pentru pacient, se va efectua rezecția colonului și ficatului într-o ședință, putem remarca și avantajele în planificarea chimioterapiei adjuvante, precum și durata spitalizării. Rezultatele perioperatorii sunt comparabile cu rezecției metacrone. Analiza supraviețuirii pacienților supuși rezecției sincrone și rezecției metastazelor metacrone sunt exprimate în figura 4.19.

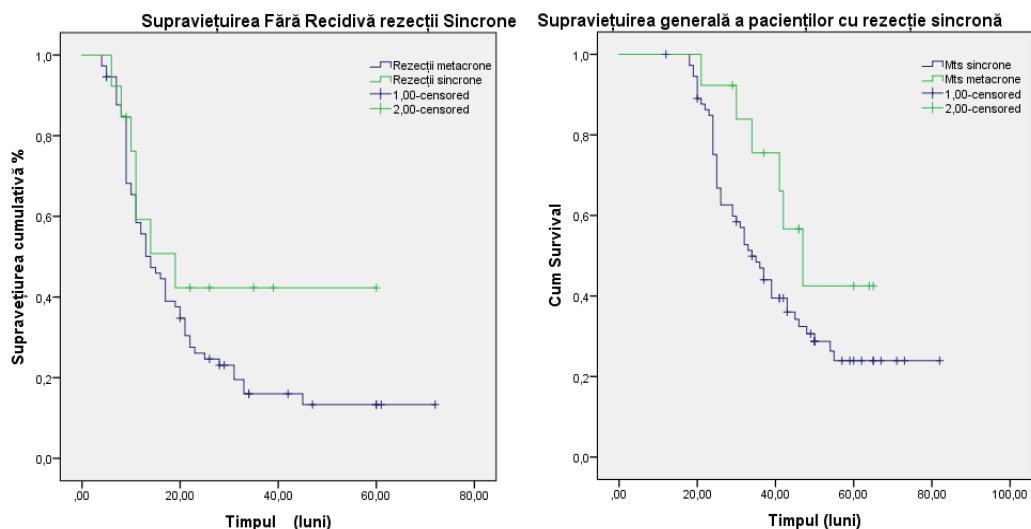


Figura 4.19. SG și SFR la pacienți supuși rezecției chirurgicale pentru MHCCR sincrone și metacrone în lotul de control

Supraviețuirea fără recidivă și supraviețuirea generală la 5 ani este mai mare în lotul pacienților din grupa rezecțiilor sincrone 36,2% și 42,8% decât supraviețuirea fără recidivă și supraviețuirea generală la alți pacienți din studiu. Luând în considerație că 85% din pacienți cu rezecții sincrone sunt din lotul de cercetare, s-a analizat rezultatele supraviețuirii fără recidivă și generale la pacienți din lotul de cercetare figura 4.20.

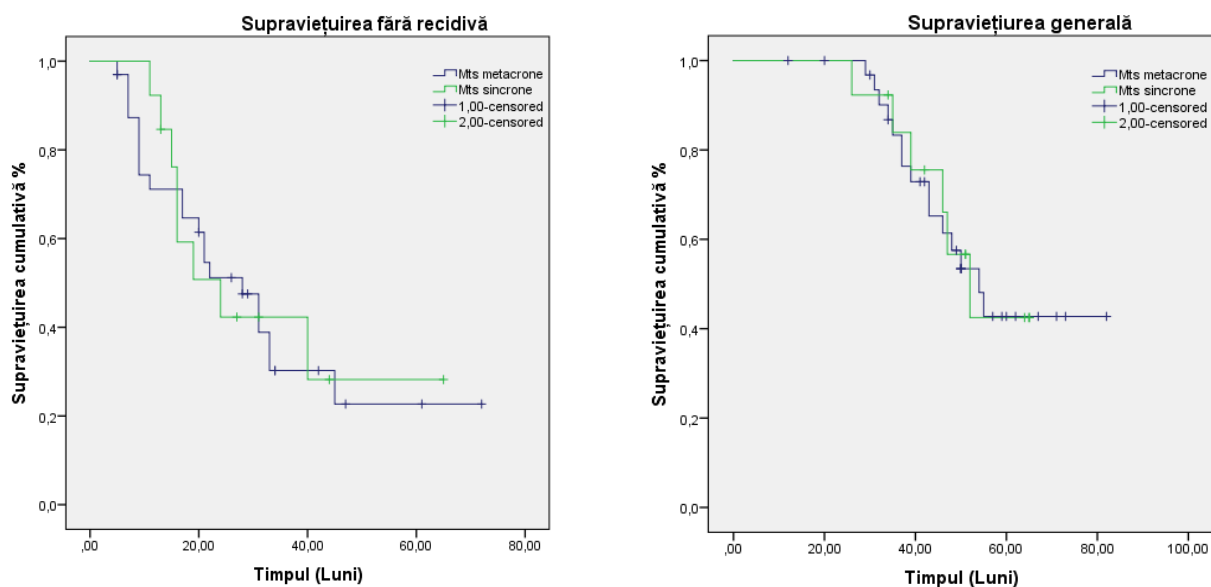


Figura 4.20. SG și SFR la pacienți supuși rezecției chirurgicale pentru MHCCR metacrone și sincrone în lotul de cercetare

Supraviețuirea fără recidivă și cea generală la 5 ani este similară la pacienți supuși rezecției metastazelor sincrone și metastazelor metacrone în lotul de cercetare 41,8% vs 42,8%. Nu am găsit nici-o diferență statistică în cea ce privește mortalitatea, morbiditatea, supraviețuirea fără recidivă și supraviețuirea generală la 5 ani la pacienți cu rezecții hepatice sincrone cu rezecții colonice față

de rezecții hepatice pentru MHCCR metacrone. Dar în același timp este important de menționat că 4 pacienți din lotul de cercetare, care au fost diagnosticați cu adenocarcinom al rectului superior și/sau mediu cu Mts masive ce necesitau rezecții hepatice majore. Această grupă de pacienți au fost supuși rezecției hepatice în primul rând, cu scop de a controla creșterea metastazelor hepatice la nivelul rezecabilității. Analiza rezultatelor de siguranță și oncologice a dovedit să fie la fel ca și la pacienți cu rezecții hepatice pentru Mts metacrone.

Cu toate că rezecția R0 este o condiție indispensabilă pentru rezecții hepatice la pacienți cu MHCCR, rezecții hepatice cu margine pozitive nu sunt o raritate în chirurgia ficatului. Prezența pacienților din lotul de control cu marginile R1 pot fi explicate prin rezecții crush-clamp technique, neutilizarea USIO. La fel hemoragiile intraoperatorii masive uneori nu permit de a efectua rezecții R0. Conversia metastazelor potențial rezecabile și rezecția lor, abordarea chirurgicală agresivă a MHCCR avansate învecinate de structuri vasculare importante uneori poate fi efectuată doar cu margini pozitive. În lotul de control au fost determinați 9 (19,7%) cazuri de rezecții hepatice R1. Strategia de a minimaliza numărul rezecțiilor R1 în lotul de control a fost perturbată de o serie de 7 (15,82%) rezecții R1 „prin necesitate” la pacienți cu metastaze potențial nerezecabile convertite în rezecabile (tab. 4.21).

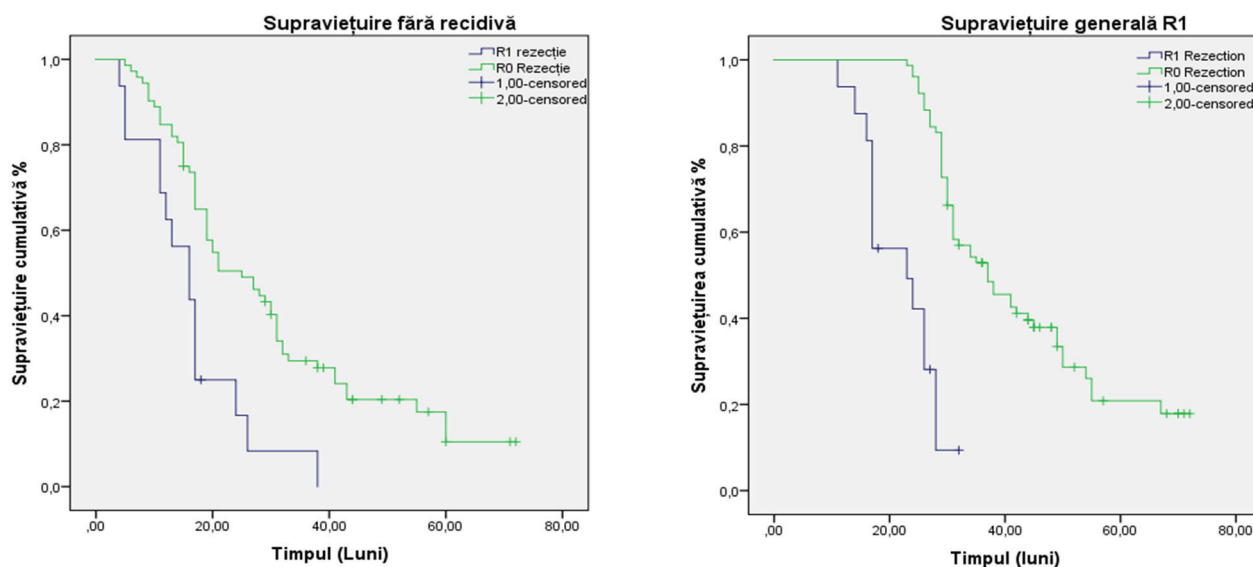


Figura 4.21. SG și SFR la pacienți cu MHCCR supuși rezecției chirurgicale R0 și R1

Hepatectomie reglată dreapta urmată de ligaturarea ramului portal drept a fost o procedură cea mai des necesară pentru a realiza o rezecție R1 „prin necesitate” în condiții de siguranță, fost efectuată de 3 ori (6,51%), urmată de câte 2 (4,34%) cazuri de rezecții two-staged hepatectomy și liver first approach și încă un caz (2,17%) de rezecție hepatică asociată cu rezecție de vena cavă inferioară. Supraviețuirea fără recidivă la 1, 3, și 5 ani în grupa rezecțiilor R1 și R0 este relatată în tabelul 4.20.

<b>Tabelul 4.20. Analiza supraviețuirii fără recidivă/supraviețuire generale la 1, 3, 5 ani la pacienți cu Rezecții R1</b>						
Durata supraviețuirii	R1		R0		ES	Log Rank
	SFR	SG	SFR	SG		
1 an	71,5%	68,4%	74,9%	83,7%	2,19	p<.001
3 ani	15,6%	21,5	47,7%	58,8%	3,56	p<.001
5 ani	0%	9,4%	23%,9	43,2%	2,72	p=.001
*ES-Eroarea Standard						

Analizând datele rezultatelor oncologice putem constata, că margine chirurgicală este un precursor major al supraviețuirii, ce devine un standard de aur în rezeția hepatică pentru MHCCR. Dar în cazuri Mts masive, bilobare, învecinate sau invadate în structuri vasculare poate fi efectuate rezeții R1 cu rezultate oncologice acceptabile, în condiții de efectuarea chimioterapiei perioperatorii, dar suntem de părere că o rezeție R1 „prin necesitate” este mai bună decât nici o rezeție și subliniem rolul chimioterapiei postoperatorii pentru a reduce riscul de recurență.

<b>Tabelul 4.21. Rezețiile R1 „prin necesitate” la pacienți cu MHCCR</b>				
	Hepatectomie reglată dreapta după PVL	Two-Stage hepatectomy	Liver first approach	Rezeție hepatică + rezeție de Vena cava Inferioară
Lotul de control	1 (2,17%)			
Lotul de cercetare	2 (4,34%)	2 (4,34%)	2 (4,34%)	1 (2,17%)
<b>95% ÎĦ, x<sup>2</sup>, gl=1, p</b>	3 (6,51%)	2 (4,34%)	2 (4,34%)	1 (2,17%)

Managementul chirurgical al metastazelor hepatice a cancerului colorectal a evaluat considerabil pe parcursul ultimilor ani. Operațiile devin din ce în ce mai agresive, utilizând dispozitive moderne pentru transecție hepatică, sprijinite de o conduită preoperatorie modernă cu metode diagnostice complexe, chimioterapie perioperatorie activă. Toate acestea au contribuit la redefinirea termenului de rezecabilitate.

#### **4.4. Concluzii la capitolul 4**

1. Pentru a sistematiza și analiza rezultatele postoperatorii, pentru a evalua beneficiile tehnicii chirurgicale și îngrijirea perioperatorie, care pot potenția reducerea morbidității perioperatorii, sunt necesare definiții standardizate ale complicațiilor majore. Cele mai relevante complicații ale procedurilor specifice după o rezeție hepatică sunt hemoragiile intra- și postoperatorii, fistula biliară, complicațiile septice, insuficiență hepatică posthepatectomie. Oricare complicație apărută poate instala un cerc vicios în care o complicație declanșează și reține alte complicații. Deși o selecție exactă a pacienților eligibil pentru rezeție, progresele tehnicilor chirurgicale și managementul perioperator au contribuit foarte mult la scăderea ratei de morbiditate și mortalitate perioperatorie în lotul de cercetare.

2. Relația dintre mortalitatea postoperatorie și prezența cirozei rămâne un factor principal în ambele loturi. Precum insuficiența hepatică postoperatorie sau afectare temporară a funcțiilor hepatice este cea mai gravă complicație, care poate apărea după rezecția hepatică, în special, în ficatul cirotic sau postchimioterapie, care sunt precedate de un volum mic de ficat rezidual, hemoragie masivă intraoperatorie și/sau postoperatorie, urmată de transfuzia masivă și complicații septice.

3. Momentul crucial în rezecțiile hepatice este extinderea volumului rezecției hepatice pentru a realiza un radicalism adecvat și păstrarea unui volum hepatic suficient. Studiul prezent a relevat o asociație de un volum de ficat rezidual mai mică de 30%, cu o incidență crescută a disfuncției hepatocitare postoperatorie la pacienții cu ficat normal, volum mai mic de 40% – la pacienți după chimioterapie adjuvantă și volum mai mic de 50% – la pacienți cu un ficat cirotic cu funcție hepatică relativ compensată – Child A. Astfel, procedura chirurgicală trebuie să fie planificată în așa mod, ca să fie obținut rezultat radical și, în același timp, să fie păstrat un volum hepatic adecvat.

4. Optimizarea managementul chirurgical, la fel ca și planificarea intervenție chirurgicale, este momentul cheie succesului final. Transecția parenchimotoasă este cea mai importantă etapă a operației. Majoritatea complicațiilor intraoperatorii, care afectează rezultatul pacientului, apar în timpul acestei proceduri. Proiectarea și obținerea unui plan de transecție hepatică adecvată, cu o incizie corectă, efectuată cu ajutorul dispozitivelor specializate, au devenit moment indispensabil în chirurgia ficatului. Planul de transecție corespunzătoare înseamnă că tumorile maligne vor fi rezecate cu margini adecvate și, de asemenea, că drenajul vascular și biliar va fi îndemn pentru supraviețuirea ficatului rezidual.

5. Deoarece am obținut o incidență mai mică a sângerării intraoperatorii și postoperatorii, odată cu introducerea disectorului cu ultrasunete CUSA®, același rezultat a fost înregistrat pe motivul fistulei biliare: acest lucru poate fi explicat atât printr-o mai bună procedură de planificare, cât și printr-o procedură chirurgicală ahemoragică. În ultimii ani, am ales o procedură chirurgicală anatomică, precum și segmentectomia, mai degrabă decât rezecția nonanatomică pentru reducerea posibilității deteriorării sistemului vascular și biliar.

6. Acest studiu demonstrează, de asemenea, o tendință favorabilă a rezultatelor îmbunătățite, în lotul de cercetare pe un termen lung în timp. Deși, în ultimii ani, au apărut progrese semnificative în depistarea precoce, selecția pacientului și tehnica operatorie. Variabilitatea criteriilor de incluziune, suprapunerea populațiilor de pacienți și diferențele dintre metodele analitice între lotul de control și lotul de cercetare, limitează capacitatea de a trage concluzii cu privire la tendințele pe termen lung (mai mult de 5 ani), cu comparația acestor studii. Putem

remarca o varietate de explicații posibile pentru tendința observată a rezultatelor îmbunătățite, care pot fi luate în considerare. La etapa de diagnosticare studiile imagistice preoperatorii joacă un rol esențial în îmbunătățirea selecției pacientului. Pe lângă reducerea incidenței unei rezecții chirurgicale inutile cu prezența nodulelor hepatice sau extrahepatice mici nedetecți, determinarea afectării limfo ganglionare, determinarea invaziei vasculare, determinarea volumelor tumorali și hepatice pot fi considerate că progresele imagisticii preoperatorii, ce au contribuit la îmbunătățirea rezultatelor în lotul de cercetare.

7. Determinarea strictă stadializării intraoperatorii sunt, de asemenea, susceptibile să contribuie la îmbunătățirea supraviețuirii pe termen lung. Aplicarea USIO, în special, poate oferi o identificare mai exactă a tumorilor intrahepatice oculte, care au fost apoi rezecate. În acest studiu, USIO a fost efectuat într-o măsură semnificativ mai mare în perioada recentă. Cu toate acestea, nu am putut determina pe baza investigației USIO a modelului de recurență între grupuri și în ce măsură USIO ar fi putut contribui la tendința stabilirii rezultatului observat.

8. În ultimul deceniu, am implementat modificări semnificative în tehnica operatorie pentru rezecții hepatice. Inovațiile tehnologiei chirurgicale, cum ar fi LigaSure® sau CUSA® și dispozitivele hemostatice, utilizarea strategiilor intraoperatorii pentru controlul vascular și menținerea presiunii venoase centrale la un nivel scăzut, au dus la îmbunătățirea clară a morbidității postoperatorii.

9. Prejudecata timpului de observare, în mod evident, este o problemă, deoarece diferența de urmărire în lotul de control și în lotul de cercetare, limitează capacitatea de a încheia cu încredere impactul timpului ca variabilă. Nu avem numere suficiente cu un timp lung în lotul de cercetare pentru a evalua timpul ca o variabilă continuă. Așadar, am limitat perioada de timp în ambele grupuri până la 5 ani pentru a obține suficientă putere. La fel, trebuie să fim precauți în ceea ce ține de analiza rezultatelor mai favorabile în lotul de cercetare, este posibil ca rezultatele promițătoare pe un termen lung sunt asociate și cu progresele în tratamentul chimioterapic, pe care noi nu l-am analizat în acest studiu. Determinarea efectului chimioterapiei adjuvante postoperatorii în urma rezecției hepatice este un parametru dificil de dezvăluit într-un studiu necontrolat.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. Abordarea unei tumori hepatice este multifactorială și include un șir de investigații, având ca scop obținerea și confirmarea diagnosticului pozitiv. Sensibilitatea și specificitatea înaltă în diagnosticul CHC și a metastazelor hepatice, în corelație cu nivelul mărit de biomarkerii tumorali (AFP sau CEA), cu certitudine poate fi stabilit diagnosticul de CHC sau Mts hepatice. La fel, pentru a realiza un tratament complex, combinând o rezecție hepatică de siguranță oncologică, cu rezecție maximală anatomică sau non-anatomică, rezecții extinse cu marginile rezecției R0, trebuie să ținem cont de volumul și funcția ficatului rezidual. Fiecare caz de masă tumorală hepatică va include analiza CT (RMN) în regim angiografie și în cazul tumorilor voluminoase, ce ocupă 3 sau mai multe segmente, este strict necesară și volumetria hepatică. Luând în considerare, că tumorile hepatice primare și secundare, în majoritate cazurilor, apar pe fundal unui ficat compromis, cu deteriorarea funcțiilor hepatice principale, analiza multifactorială a fiecărui caz este o condiție strictă în tratamentul acestor pacienți.
2. Tehnica chirurgicală de transecție hepatică este diferită, la fel cum sunt și dispozitivele chirurgicale, dar scopul principal este transecția hepatică cu o hemoragie mică și complicații postoperatorii minimale. Tehnica de crush-clamp și transecție hepatică cu Harmonic scalpel este utilizată pentru tumori marginale de dimensiuni relativ mici, care necesită rezecții non-anatomice, oferă rezecții rapide, dar cu risc de hemoragie și biliragie postoperatorie. Transecția hepatică cu ajutorul dispozitivului LigaSure este o metodă perfectă pentru rezecții hepatice non-anatomice, oferă rezultate acceptabile perioperatorii, asociate cu un timp operator relativ scurt. Cele mai bune rezultate sunt obținute cu ajutorul dispozitivului CUSA. Este utilă pentru rezecții majore, cu o rată medie de hemoragie relativ mică, posibilitatea de manevrare în apropierea vaselor magistrale, la fel, oferă și o rată relativ mică de complicații.
3. Tehnicile de conversia tumorilor hepatice inițial nerezecabile și potențial rezecabile în rezecabile ne-a permis să mărim cu 28% rata pacienților rezecabili și oferă o supraviețuire de 2 ori (pentru CHC) – 3 (MHCCR) ori mai mare, decât tot acești pacienți fără rezecție chirurgicală. PVL/PVE, Two stage hepatectomy, ALPPS procedure au la bază capacitatea hepatică de hipertrofie porțiunii hepatice rezidual. Acest fenomen ne permite să evităm maximal posibil cea mai gravă complicație în chirurgia ficatului – insuficiență hepatică postrezecție. Tumorile hepatice, ce implică venele magistrale, în continuare rămân o provocare în chirurgia ficatului, dar rezecțiile devin posibile, utilizând manierele de transplant hepatic: rezecții ez-vivo, lațuirea venei cave și a venelor hepatice, perfuzii hipotermice etc. În baza

studiului dat, în centrul nostru de chirurgie hepatobiliară și colorectale, aceste metode sunt aplicate pe scară largă cu rezultate perioperatorii excelente.

4. Ratele morbidității și mortalității după hepatectomie s-au îmbunătățit considerabil, datorită progreselor în tehnicile chirurgicale și managementul perioperator. Cu toate acestea, ratele relativ ridicate de morbiditate în lotul de cercetare rămân problematice, precum este hemoragia intraoperatorie și postoperatorie, fistula biliară și, mai ales, IHPH – sunt cauze comune ale morbidității majore după rezecțiile hepatice. Diferite tipuri de hepatectomie au fost efectuate în baza gradului de rezervă funcțională hepatică și localizarea tumorii. S-au mărit numărul de hepatectomii agresive cu rezecții vasculare și hepatectomii pentru tumori inițial nerezecabile (după ligaturarea ramului portal, two-stage hepatectomy, ALPPS procedure, rezecții hepatice sincrone cu rezecții colonice), toate acestea au menținut rata de morbiditate la un nivel relativ înalt, dar în schimb, oferă o supraviețuire acceptabilă, mai ales în comparație cu pacienții, ce au beneficiat doar de tratament noninvaziv și/sau terapie paliativă. Transplantul hepatic este o indicație bine stabilită pentru pacienții cu CHC cu cea mai bună rată de supraviețuire pe termen lung, dar deficit de donatorii de organe disponibili impune aplicarea criteriilor restrictive pentru utilizarea optimă a organelor disponibile.
5. Rezecția R0 în toate tipurile de cancer hepatic este cel mai important factor de prognostic pentru supraviețuire; în multe cazuri, este nevoie de a extinde volumul rezecției cu o morbiditate acceptată. Prezența ganglionilor limfatici afectați, cirozei hepatice, HTP, nivelul sporit de AFP, CEA, rezecțiile non anatomice sunt factori indiferent asociați cu scăderea ratei de supraviețuire la 5 ani.



## RECOMANDĂRI PRACTICE

Tratamentul pacienților cu CHC ar trebui să fie efectuat de către o echipă multidisciplinară, care include toate specialitățile implicate în furnizarea diferitor terapii. În plus, terapiile multimodale simultane sunt mai succesive pentru pacienții cu CHC și promet îmbunătățirea rezultatelor, subliniind în continuare importanța unei abordări multidisciplinare a gestionării CHC cu o selecție pentru tratament adaptat în funcție de stadiul bolii, vârsta pacientului și comorbiditățile. Diagnosticul precoce va permite terapii mai eficiente, ceea ce duce la un prognostic mai bun. Mai multe metode din managementul CHC încă mai au nevoie de o evaluare suplimentară, inclusiv utilizarea terapiei neoadjuvantă/adjuvantă pentru a reduce recurența după rezecție sau ablație, combinații de terapii locale și sistemice, combinații de terapii specifice sistemice și terapii de linia a doua.

Tratamentul MHCCR este o ramură a chirurgiei hepatice în care se remarcă progrese evidente, cum ar fi: modificări în procedeele și indicațiile chirurgicale, abordul oncologic. Progresele apărute impun să reevaluăm anual strategiile folosite actual și extind permanent indicațiile pentru rezecție hepatică, devenind mai agresive, dar totodată, fezabile și sigure. La baza extinderii indicațiilor pentru rezecții hepatice survine experiența chirurgicală în domeniu. Rezecția și reconstrucția vasculară, multiorganică cu implementarea tehnicilor de transplant, impune ca rezecțiile hepatice să fie realizate în centre supraspecializate de chirurgia hepatică, unde sunt posibilități de a efectua ultrasonografie intraoperatorie, transecție hepatică cu instrumente moderne, tehnici de transplant (izolare vasculară selectivă sau totală).

Pacienții selectați cu MHCCR, inițial inoperabili, pot fi redat rezecabile în urma embolizării venei portă sau ligaturare, având ca rezultat, un beneficiu de supraviețuire importantă sau chiar un tratament definitiv. „Two-stage” hepatectomiile (cu/fără PVE/PVL) pot fi efectuate în condiții de siguranță, cu realizarea rezecției complete a metastazelor hepatice cu o supraviețuire înaltă pe termen lung. Utilizarea de hepatectomiilor ghidate sonografic, scade cerința pentru hepatectomiile majore, ocluzia venei portă și „two-stage” rezecții hepatice la pacienții cu MHCCR, care sunt aproape de confluența hepatocavală sau în caz de boală multiplă bilobară. Această abordare oferă un beneficiu oncologic similar cu alte strategii. Rezecțiile hepatice după chimioterapia de conversie la pacienții cu MHCCR anterior nerezecabili, poate oferi un beneficiu considerabil de supraviețuire. Pe viitor, la pacienți selectați cu MHCCR inoperabili și factori de prognostic favorabil, pot primi un transplant de ficat cu grefe de la donatori marginali sau în viață, care ar putea atinge rate de supraviețuire mai bune decât cu un tratament paliativ.

Hepatectomiile extinse au devenit o procedură standard, care poate fi realizată cu o mortalitate minimă la pacienții cu ficat normal în centre cu experiență în chirurgia hepatică. În același timp, mai mulți pacienți cu tumori complexe, extinse sau cu un ficat compromis pentru rezecție, sunt luați la evidență deosebită, deoarece excizia radicală oferă singura speranță pentru vindecare. Rezecția la acești pacienți este o provocare și necesită abilități și experiență de toate specialitățile implicate. Noi strategii, cum ar fi răcirea ficatului în situ sau rezecția extracorporeală, ne permit să ne ocupăm cu cele mai dificile tumori hepatice. Mai ales tumori ce invadează originea venelor hepatice la nivelul venei cave suprahepatice și necesită deconectarea completă a ficatului din vena cavă. Cu tehnica de rezecție hepatică ante situm, vena cava suprahepatică este prinsă și tăiată, permițând ficatul să fie mobilizat în anterior din abdomen. În mod alternativ, pentru tumorile cu infiltrarea vena hepatică mijlocie, la confluenta hepatocavală, o mini-mesohepatectomie oferă o economie a parenchimul – „en bloc” rezecție.

Strategii noi în chimioterapie, mai ales, a MHCCR, au devenit din ce în ce mai eficiente în reducerea masei tumorale. Combinația dintre rezecția cu procedurile ablativ locale sau extinse, de asemenea, s-au extins și criteriile de rezecție a tumorilor hepatice, sunt acum acceptați la pacienți care până acum s-au considerat inoperabili.

Deși rezecția hepatică este o procedura chirurgicală sofisticată, utilizarea bisturiului cu ultrasunete, Cavitron aspirator cu ultrasunete (CUSA™), sistemul de sudare a vaselor (Ligasure™) și foarfece cu ultraincizie (Autosonix™) scade hemoragia intraoperatorie, facilitează secționarea parenchimului și crește posibilitățile de divizare sistemului vascular și biliar în condiții de siguranță, se reduce necesitatea în hemotransfuzie, frecvența manevrei Pringle, morbiditatea postoperatorie, timpul de însănătoșire și reabilitare.

Ocluzie vasculară, folosind manevra Pringle, este metoda tradițională de a controla pierderea de sânge intraoperator și poate fi extinsă prin clamparea venei cave suprahepatice și infrahepatice. Venind de la tehnica digitoclazie pentru secționarea parenchimului ficatului, am ajuns la mai multe dispozitive sofisticate, care sunt acum disponibile pentru a diseca ficatul, printre care capsatoare sau instrumente chirurgicale, bazate pe coagulare locale, folosind tehnologia de radiofrecvență. După terminarea rezecției, pot fi utilizați agenți hemostatici topici pentru a stopa scurgea de sânge și bilă de pe suprafața lezată a ficatului. Cu aceste tehnici, rezecția e posibil să se efectueze în condiții de siguranță, chiar și rezecțiile hepatice complexe sau la pacienții cu coagularea sângelui compromisă.

Bilioragia este o complicație anevoioasă după rezecție hepatică, care este tratată în mod eficient prin stentarea biliare percutană sau endoscopică. Indiferent de tehnica aplicată în rezecții hepatice, cel mai dificil eveniment pentru a gestiona pacientul postoperator este insuficiența

hepatică postresecțională. Prin urmare, toate eforturile noastre perioperatorie ar trebui să fie îndreptate spre prevenirea acestei complicații potențial letale.

Rezecția hepatică majoră a devenit acum standardul de aur, acceptat în tratamentul tumorilor maligne hepatice primare și secundare. Cu astfel de rezecții extinse ale parenchimului hepatic, riscul IHPR este crescut, și se asociază cu complicații postoperatorii, mortalitate și o durată mai mare de spitalizare. Incidența IHPR este extrem de variabilă în literatură, între 1,2 și 32%, ca urmare a diferențelor de pacienți studiați și lipsa unei definiții standardizate și universal acceptate. Printre diferitele definiții ale IHPR, utilizate pe scară largă în cea mai practica clinică este scăderea protrombinei și bilirubinemia totală crescută, asociată cu encefalopatie hepatică și/sau ascită în timpul perioadei post-operatorie. Diferite factori de risc sunt asociate cu apariția IHPR; printre factorii legați de pacient, diabet și excesul de greutate este asociat cu o frecvență mai mare de IHPR. Prezența bolii hepatice preexistente, cum ar fi ciroza, colestaza, steatoza au fost implicate în regenerarea ficatului afectat și crește apariția complicațiilor postoperatorie. Evaluarea preoperatorie include determinarea volumului funcției hepatice și a ficatului rezidual, este o condiție obligatorie înainte de a efectua hepatectomie majoră. Volumul critic hepatic rezidual pentru pacienții care pot anticipa IHPR este strâns legată de prezența boli hepatice preexistente și funcția hepatică. Dintre pacienții ficat normal, limita pentru rezecția sigură variază între 20 și 30% din TLV. La pacienții cu ciroză (colestază sau steatoză), evaluarea preoperatorie a riscului de IHPR ar trebui să includă volumetrie VFR și evaluarea funcției hepatice exacte, inclusiv diferite teste ale funcției hepatice dinamice. Volumul VFR critic la acești pacienți în conformitate cu datele din literatura de specialitate este de 30-50%. În cele din urmă, managementul intraoperator atent cu pierdere redusă de sânge intraoperator și evitarea ischemiei-reperfuzie poate evita leziuni hepatice suplimentare. Perspective de viitor este protecția perioperatorie farmacologică a ficatului, suportul hepatic cu dispozitiv „ficat asistat” și îmbunătățirea perioperatorie regenerării ficatului va îmbunătăți rezultatele postoperatorii, scăderea incidenței IHPR la pacienții, supuși rezecției hepatice extinse.

IHPR rămâne o problemă gravă și pune viața în pericol, la pacienții cu rezecțiile hepatice majore sau cu o rezervă funcțională limitată din cauza bolii hepatice preexistente. Evaluarea adecvată a riscului preoperator a funcției hepatice, stării generale, chirurgie blândă și tratamentul postoperator optim sunt esențiale în prevenirea IHPR. Diagnosticul precoce al IHPR poate ajuta la un tratament în ATI pentru a recupera funcția de organe, atât hepatice și extrahepatice. Dispozitivele hepatice extracorporale sunt încă metode experimentale, iar utilizarea lor poate fi recomandată numai în studii clinice randomizate prospective.

Rezecția chirurgicală va rămâne, probabil, o abordare principală pentru pacienții cu CHC în SFI și SI, având în vedere superioritatea evidentă a TH. Cu toate că transplantul hepatic oferă un rezultat mai bun, lipsa de donatori, rămâne, indiscutabil, o problemă foarte serioasă.

TH reprezintă o alternativă terapeutică atunci, când rezecția locală nu poate fi efectuată din cauze variate: tumora nu poate fi abordată chirurgical din motive anatomice, funcția reziduală hepatică după rezecție ar putea fi intens afectată sau tumora este multinodulară, diseminată în ambii lobi hepatici (semne sugestive pentru gradul IIIA). Transplantul hepatic este o metodă ideală de tratament al CHC, deoarece rezecă cancerul, dar și înlocuiește ficatul deteriorat, predispus de formarea cancerului multicentric. Cu toate acestea, criteriile de selecție pentru transplant hepatic rămân în permanent un obiect de discuții aprinse.

Nu există un singur factor, care este responsabil pentru îmbunătățirea semnificativă a rezultatelor perioperatorii. Îmbunătățire generală a tehnicii operative și anesteziice, selecția mai bună a pacientului, precum și efectuarea intervențiilor chirurgicale de specialist a zonei hepatobiliare, joacă un rol în rezultate postoperatorii. O înțelegere bună a anatomiei hepatice și aplicarea rezecțiilor anatomice sunt, probabil, cei mai importanți factori în acest sens.

Catabolismul de diferit grad în perioada postoperatorie este un factor determinant de apariția complicațiilor. Suport nutrițional în timpul acestei perioade critice este extrem de important pentru a asigura o regenerare hepatică adecvată și recuperare favorabilă. Trebuie elaborat un plan nutrițional perioperator pentru fiecare pacient individual, bazat pe starea nutrițională și funcție hepatică. Pacienți non-cirofici cu starea nutrițională adecvată poate să nu necesite nici-o intervenție specială și ar trebui să înceapă cu o dietă orală/enterală timpurie. Pe de altă parte, pacienții care sunt subnutriți, cu sau fără funcția hepatică compromisă (ciroză sau steatoză) și cei, care suferă rezecție hepatică majoră, vor beneficia de suport nutrițional perioperator, de preferință prin cale enterală. Dovezile actuale susțin puternic utilizarea traseului enteral pentru suport nutrițional, cu excepția cazului în care este contraindicată altfel.

Într-o perioadă remarcabil de scurtă, rezecția hepatică în clinica chirurgie 2 a evoluat de la o procedură intensivă, cu risc operator sporit, fiind la marginea practicii chirurgicale, la o operație în masă cu indicații largi. Rezecția hepatică este acum stabilită ca cel mai eficient tratament pentru pacienții selectați cu patologie hepatică oncologică primară și secundară. Această evoluție se datorează în mare parte îmbunătățirilor morbidității și mortalității perioperatorii din ultimii 20 de ani. La început, pentru a micșora rata morbidității și mortalității perioperatorii s-a recurs la rezecții nonanatomice, segmentare cu economisire parenchimatice, care și au contribuit la îmbunătățirea rezultatelor. La rândul său, a încurajat eforturile de a extinde indicațiile pentru rezecția hepatică și de a o utiliza mai frecvent rezecții hepatice majore în combinație cu alte proceduri chirurgicale sau

terapeutice. Acest studiu a documentat rezultate mai favorabile în lotul de cercetare după o gamă de schimbări la toate nivelele de diagnosticare, planificare și intervenție chirurgicală, au evaluat în mod specific rezultatul perioperator și utilizarea resurselor în contextul acestei schimbări practice. Studiul de față abordează aceste probleme, analizând un număr mare de pacienți consecutivi tratați într-un singur centru, pe o perioadă scurtă de timp.

Rezultatele analizei multivariate se potrivesc tendințelor în rezultat perioperator. În perioada de studiu, a existat o creștere progresivă a proporției segmentelor rezecate și o scădere a numărului de segmente rezervate. Reducerea morbidității și mortalității postoperatorii a avut loc în ciuda creșterii semnificative a numărului de rezecții complexe, ceea ce pare inițial paradoxal. Însă impactul negativ al efectuării unor proceduri majore a fost neutralizat prin abordare individualizată și multidisciplinară la fiecare pacient, cu efectuarea unui complex de proceduri diagnostice și/sau curative suplimentare în dependență de patologie, de numărul de segmente rezecate, starea morfologică a ficatului, planificarea virtuală a intervenției chirurgicale conform datelor CT. La fel, pe scară largă s-a utilizat dispozitive medicale pentru transecție hepatică cu obținerea hemoragiilor intraoperatorii minimale.

Ratele de supraviețuire sunt mai bune în centrele specializate, care angajează specialiști multidisciplinari, inclusiv radiologi, patologi, oncologi și chirurghi hepatici, decât în centre nespecializate. Astfel, este recomandat ca toți pacienții cu metastaze hepatice să fie administrați de către echipe mixte multidisciplinare în centre de chirurgie hepatică, specializați pentru a decide cea mai bună strategie, obiectivul principal al căruia este realizarea rezecției chirurgicale. Recomandările privind o serie de aspecte-cheie – gestionarea metastazelor sincrone potențial rezecabile, indiferent dacă perspectiva intervenției chirurgicale ar trebui să influențeze alegerea chimioterapiei de primă linie, indiferent dacă există sau nu un număr maxim de metastaze pentru obținerea unei intervenții chirurgicale curative, acțiunea recomandată, care trebuie luată atunci când există un răspuns clinic complet, orientări privind numărul minim de cicluri de chimioterapie înaintea intervenției chirurgicale și rolul respectiv al chimioterapiei preoperatorii și postoperatorii – ar trebui, de asemenea, să contribuie la creșterea nivelului de îngrijire a pacienților cu MHCCR.

## BIBLIOGRAFIE

1. Kim et al. Surveillance of HCC Liver Cancer 2012; 1:2–14
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
3. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W.W., Comber H., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* (2013) 49, 1374– 1403
4. I. Popescu, M. Ionescu, S. Alexandrescu. *Revista Societății Române de Chirurgie*. Iunie 2007 (Chirurgia, 101 (1): 13-24)
5. HOTINEANU, V., HOTINEANU, A., **BURGOCI, S.**, IVANCOV, G., BOGDAN, V. Aspecte de diagnostic și tratament a tumorilor hepatice. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2013, nr. 4(14), pp. 86-96. ISSN 1857-1719.
6. Guglielmi A., Ruzzenente A., Conci S., Valdegamberi A., Iacono C., *Digestive Surgery* 2012;29:6–17.
7. Andres A., Toso C., Moldovan B., Schiffer E., Rubbia-Brandt L., Terraz S., Klopfenstein C., Morel P., Majno P., Mentha G., Complications of Elective Liver Resections in a Center With Low Mortality. *Arch Surg*. 2011;146(11):1246-1252. Published online July 18, 2011. doi:10.1001/archsurg.2011.175
8. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers CD, Parkin D: GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Year. Available at: <http://globocan.ia.rc.fr.2010>. Last accessed 8/17/2010.
9. Ahmed F, Perz JF, Kwong S, Jamison PM, Friedman C, Bell BP: National trends and disparities in the incidence of hepatocellular carcinoma, 1998-2003. *Prev Chronic Dis* 2008;5:A74 Available at [http://www.cdc.gov/pcd/issues/2008/jul/07\\_0115.htm](http://www.cdc.gov/pcd/issues/2008/jul/07_0115.htm) Accessed on May 19, 2011.
10. Stravitz RT, Heuman DM, Chand N, et al: Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis improves outcome. *Am J Med* 2008;121:119–126.
11. Liu JH, Chen PW, Asch SM, Busuttill RW, Ko CY: Surgery for hepatocellular carcinoma: does it improve survival? *Ann Surg Oncol* 2004;11:298–303.
12. Borovic D. Epidemiologia cancerului hepatic primar în Republica Moldova. *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”* No. 4(9), a. 2008. p. 49-54.
13. **BURGOCI, S.** Managementul medico-chirurgical al carcinomului hepatocelular. *Sănătatea publică, Economie și Management în Medicină* Nr.4 (74), 139-145, 2017, Chișinău. ISSN 1729-8687
14. Parsons CJ, Takashima M, Rippe RA: Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(Suppl 1):S79–S84.
15. Friedman SL: Mechanism of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008;134:1655–1669.
16. Feitelson MA, Lee J: Hepatitis B virus integration, fragile sites, and hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett* 2007;252:157–170.
17. Lok AS, Seeff LB, Morgan RT, et al: Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138–148.
18. Castells L, Vargas V, Gonzalez A, Esteban J, Esteban R, Guardia J. Long interval between HCV infection and development of hepatocellular carcinoma. *Liver* 1995;15: 159–163.
19. Seitz HK, Stickel F: Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7:599– 612.

20. Altamirano J, Bataller R: Alcoholic liver disease: pathogenesis and new targets for therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:491–501.
21. Chen CL, Yang HI, Yang WS, et al: Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008;135:111–121.
22. Yang WS, Va P, Bray F, et al: The role of pre-existing diabetes mellitus on hepatocellular carcinoma occurrence and prognosis: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE* 2011;6:e27326.
23. Omer RE, Kuijsten A, Kadaru AM, et al. Population attributable risk of dietary aflatoxins and hepatitis B virus infection with respect to hepatocellular carcinoma. *Nutr Cancer* 2004;48:15–21.
24. Kinoshita A, Onoda H, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Tajiri H. Staging systems for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(3):406-424. doi:10.4254/wjh.v7.i3.406.
25. Child C. G., Turcotte J. G. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1-85.
26. Al Sibae MR, Cappell MS. Accuracy of MELD scores in predicting mortality in decompensated cirrhosis from variceal bleeding, hepatorenal syndrome, alcoholic hepatitis, or acute liver failure as well as mortality after non-transplant surgery or TIPS. *Dig Dis Sci* 2011;56:977-87.
27. Roberts JP, Venook A, Kerlan R, et al. Hepatocellular carcinoma: Ablate and wait versus rapid transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:925-9.
28. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
29. Silverman PM, Szklaruk J. Controversies in imaging of hepatocellular carcinoma: multidetector CT (MDCT). *Cancer Imaging*. 2005;5(1):178-187. doi:10.1102/1470-7330.2005.0105.
30. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: screening and staging. *Clin Liver Dis* 2011; 15: 323-334, vii-x [PMID: 21689616 DOI: 10.1016/j.cld.2011.03.003]
31. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338 [PMID: 10518312 DOI: 10.1055/s-2007-1007122].
32. HOTINEANU, V., HOTINEANU, A., **BURGOCI, S.** Tratatamentul chirurgical al cancerului hepatocelular în stadiul incipient și în cel intermediar pe fundal de ciroză hepatică. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău. Republica Moldova, 2017, nr. 4(74), pp. 113-117. ISSN 1729-8687.
33. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379: 1245-1255 [PMID: 22353262 DOI: 10.1016/ S0140-6736(11)61347-0].
34. Marrero JA, Kudo M, Bronowicki JP. The challenge of prognosis and staging for hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2010; 15 Suppl 4: 23-33 DOI: 10.1634/theoncologist.2010 -S4-23.
35. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASLEORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943 [PMID: 22424438 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.001].
36. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]
37. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, Sangro B. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal

- for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 348-359 DOI: 10.1055/s-0032-1329906.
38. Farinati F, Sergio A, Baldan A, Giacomini A, Di Nolfo MA, Del Poggio P, Benvegna L, Rapaccini G, Zoli M, Borzio F, Giannini EG, Caturelli E, Trevisani F. Early and very early hepatocellular carcinoma: when and how much do staging and choice of treatment really matter? A multi-center study. *BMC Cancer* 2009; 9: 33 [PMID: 19171074 DOI: 10.1186/1471-2407-9-33]
  39. Gomaa AI, Waked I. Recent advances in multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; 7(4): 673-687 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v7/i4/673.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v7.i4.673>.
  40. Guy J, Kelley RK, Roberts J, Kerlan R, Yao F, Terrault N. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 354-362 [PMID: 22083023 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.11.008]
  41. Kaseb AO, Abaza YM, Roses RE. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 2013; 190: 247-259 [PMID: 22941025 DOI: 10.1007/978-3-642-16037-0\_16].
  42. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, Takayama T, Capussotti L, Nuzzo G, Vauthey JN, Choti MA, De Santibanes E, Donadon M, Morengi E, Makuuchi M. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations? : an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg* 2013; 257: 929-937 [PMID: 23426336 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31828329b8].
  43. Lee KK, Kim DG, Moon IS, Lee MD, Park JH. Liver transplantation versus liver resection for the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010; 101: 47-53 [PMID: 19798686 DOI: 10.1002/jso.21415].
  44. Yang T, Lin C, Zhai J, Shi S, Zhu M, Zhu N, Lu JH, Yang GS, Wu MC. Surgical resection for advanced hepatocellular carcinoma according to Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 1121-1129 [PMID: 22402598 DOI: 10.1007/s00432-012-1188-0].
  45. Sapisochin G, Fernandez de Sevilla E, Echeverri J, Charco R. Management of “very early” hepatocellular carcinoma on cirrhotic patients. *World J Hepatol* 2014; 6(11): 766-775 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v6/i11/766.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v6.i11.766>.
  46. de Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol* 2012; 56 Suppl 1: S75-S87 [PMID: 22300468 DOI: 10.1016/S0168-8278(12)60009-9].
  47. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, Decaens T, Hurtova M, Memeo R, Mallat A, Du voxel C. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009; 250: 738-746 [PMID: 19801927 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181bd582b].
  48. Belghiti J, Fuks D. Liver resection and transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2012; 1: 71-82 [PMID: 24159575 DOI: 10.1159/000342403].
  49. Jarnagin WR: Management of small hepatocellular carcinoma: a review of transplantation, resection, and ablation. *Ann Surg Oncol* 2010;17: 1226–1233.
  50. Pagano MA, Tibaldi E, Gringeri E, et al: Tyrosine phosphorylation and liver regeneration: A glance at intracellular transducers. *IUBMB Life* 2012; 64:27–35.
  51. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 181-200 [PMID: 15918147 DOI: 10.1055/s-2005-871198].



52. Aoki T., Kubota K. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma: Consensus and controversy. *World J Hepatol.* 2016 Mar 28; 8(9): 439–445. Published online 2016 Mar 28. doi: [10.4254/wjh.v8.i9.439](https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i9.439).
53. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, Grazi GL, Pinna AD. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg* 2009; 250: 922-928 [PMID: 19855258 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b977a5].
54. Ruzzenente A, Valdegamberi A, Campagnaro T, Conci S, Pachera S, Iacono C, Guglielmi A. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with portal hypertension: is liver resection always contraindicated? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5083-5088 [PMID: 22171142 DOI: 10.3748/wjg.v17.i46.5083].
55. Chang WT, Kao WY, Chau GY, et al: Hepatic resection can provide long-term survival of patients with non-early-stage hepatocellular carcinoma: Extending the Indication for resection? *Surgery* 2012; 152:809– 820.
56. Kudo M: Adjuvant therapy after curative treatment for hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2011;81(Suppl 1):50–55.
57. **BURGOCI, S.** Managementul medico-chirurgical al carcinomului hepatocelular. În: *Sănătatea publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, nr.4 (74), pp. 139-145, 2017, ISSN 1729-8687.
58. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S20-S37 [PMID: 18304676 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.022].
59. Sapisochin G, Bilbao I, Balsells J, Dopazo C, Caralt M, Lázaro JL, Castells L, Allende H, Charco R. Optimization of liver transplantation as a treatment of intrahepatic hepatocellular carcinoma recurrence after partial liver resection: experience of a single European series. *World J Surg* 2010; 34: 2146-2154 [PMID: 20411387 DOI: 10.1007/s00268-010-0583-4].
60. Chan AC, Poon RT, Cheung TT, et al: Survival analysis of re-resection versus radiofrequency ablation for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2012;36:151–156.
61. Hu Z, Zhou J, Xu X, et al: Salvage liver transplantation is a reasonable option for selected patients who have recurrent hepatocellular carcinoma after liver resection. *PLoS ONE* 2012;7: e36587.
62. Barone C, Koeberle D, Metselaar H, Parisi G, Sansonno D, Spinzi G. Multidisciplinary approach for HCC patients: hepatology for the oncologists. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 2: ii15-ii23 [PMID: 23715939 DOI: 10.1093/annonc/mdt053].
63. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334:693-699.
64. Kaido T. Selection Criteria and Current Issues in Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Review. S. Karger AG, Basel. *Liver Cancer* 2016;5:121–127.
65. HOTINEANU, V., HOTINEANU, A., IVANCOV, G., **BURGOCI, S.** Primul transplant hepatic de la donator viu efectuat în Republica Moldova. In: *Anale Științifice ale USMF “Nicolae Testemițanu”*. Ed. a 14-a. Chișinău: CEP Medicina, 2013, vol. 4: Probleme clinico-chirurgicale, pp. 65-73. ISSN 1857-1719.
66. Duffy J. P, Vardanian A, Benjamin E, Watson M., et al. Liver Transplantation Criteria For Hepatocellular Carcinoma Should Be Expanded A 22-Year Experience With 467 Patients at UCLA. *Ann Surg* 2007;246: 502–511.
67. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM: Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* 2009;49:832–838.

68. **BURGOCI, S.** Transplant hepatic pentru carcinom hepatocelular. Managementul preoperator optimal. In: *Arta Medica*. 2020, nr. 2(75), pp. 25-31. ISSN 1810-1852. DOI: 10.5281/zenodo.3979740
69. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, et al. Metroticket Investigator Study Group: Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35–43.
70. Barr ML, Belghiti J, Villamil FG, et al: A report of the Vancouver Forum on the care of the live organ donor: lung, liver, pancreas, and intestine data and medical guidelines. *Transplantation* 2006;81:1373–1385.
71. Sandhu L, Sandroussi C, Guba M, et al: Living donor liver transplantation versus deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparable survival and recurrence. *Liver Transpl* 2012;18:315– 322.
72. Hoffmann K, Hinz U, Hillebrand N, et al: Risk factors of survival after liver transplantation for HCC: a multivariate single-center analysis. *Clin Transplant* 2011;25:E541–E551.
73. DuBay DA, Sandroussi C, Kachura JR, et al: Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2011;13:24–32.
74. HOTINEANU, V., HOTINEANU, A., IVANCOV, G., **BURGOCI, S. și a.** Primul Transplant hepatic ortotopic de la donator aflat în moarte cerebrală în Republica Moldova. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2014, nr. 5(56), pp. 142-148. ISSN 1729-8687.
75. De Luna W, Sze DY, Ahmed A, et al: Transarterial chemoinfusion for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:1158–1168.
76. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al: Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11–e22.
77. HOTINEANU, V., HOTINEANU, A., IVANCOV, G., **BURGOCI, S. și a.** Transplant hepatic efectuat în premieră în Republica Moldova. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2013, nr. 5(50), pp. 126-132. ISSN 1729-8687.
78. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut* 2014; 63: 844-855 [PMID: 24531850 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306627].
79. Adam, R, Wicherts, D. A, De Haas, R. J, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* (2009)., 27, 1829-35.
80. Rees M, Tekkis P. P, Welsh F. K, Rourke O, John, T. TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* (2008). , 247, 125-35.
81. **BURGOCI, S.** Tratatamentul chirurgical al metastazelor hepatice ale cancerului colorectal. Revista literaturii. In: *Arta Medica*, 2017, Nr.3 (64). Chișinău, pp. 52-57, ISSN: 1810-1852.
82. El Khodary, M, Milot, L, & Reinhold, C. Imaging of Hepatic Metastases. In: Brodt P (ed.) *Liver Metastasis: Biology and Clinical Management*. New York: Springer Science+Business Media B.978-9-40070-291-2, 2011, 307-353.
83. Chami, L, Lassau, N, Malka, D, Ducreux, M, Bidault, S, Roche, A, & Elias, D. Benefits of Contrast-Enhanced Sonography for the Detection of Liver Lesions: Comparison with Histologic Findings. *AJR* (2008), 190, 683-90.
84. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Kihne CH, Ychou M, Sobrero A, Adam R, Arvidsson D, Carrato A, Georgoulas V, Giuliantè F, Glimelius B, Gollig M, Gruenberger T, Tabernero J, Wasan H, Poston G, European Colorectal Metastases Treatment Group: Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic

- colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007, 43(14):2037-45, Epub 2007 Sep 4.
85. Bittoni A., Scartozzi M., Giampieri R., Faloppi L., Maccaroni E., Del Prete M., Bianconi M., Cascinu S. The Tower of Babel of liver metastases from colorectal cancer: Are we ready for one language? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 85 (2013) 332–341. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.08.005>.
  86. Sacks A., Peller P. J., Surasi D. S., Chatburn L., Mercier G., Subramaniam R. M. Value of PET/CT in the Management of Liver Metastases, Part 1. *American Journal of Roentgenology* 2011 197:2, W256-W259. doi:10.2214/AJR.10.6331.
  87. Doan, P. L, Vauthey, J. N, Palavecino, M, & Morse, M. A. Colorectal Liver Metastases. In: Clavien PA, Breitenstein S (eds.) *Malignant Liver Tumours. Current and Emerging Therapies*. Oxford: Wiley-Blackwell; (2012). , 342-346.
  88. Larsen LPS Role of contrast enhanced ultrasonography in the assessment of hepatic metastases: A review. *World J Hepatol* (2012). , 2(1), 8-15.
  89. Yang, S, Ho, S, Hanna, S. S, Gallinger, S, Wei, A. C, Kiss, A, & Law, C. Utility of pre-operative imaging in evaluating colorectal liver metastases declines over time. *HPB* (2010). 12(9), 605-9.
  90. Koike, N, Cho, A, Nasu, K, Seto, K, Nagaya, S, Ohshima, Y, & Ohkohchi, N. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of focal hepatic lesions. *World J Gastroenterol* (2009). , 15(46), 5805-12.
  91. Valls, C, Martinez, L, Ruiz, S, & Alba, E. Radiological imaging of liver metastases. In: Vauthey JN, Hoff PMG, Audisio RA, Poston GJ (eds.) *Liver metastases*. London: Springer-Verlag; (2009)., 1-13.
  92. Pawlik, T, Assumpcao, L, Vossen, J, Buijs, M, Gleisner, A, Schulick, R, & Choti, M. Trends in nontherapeutic laparotomy rates in patients undergoing surgical therapy for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* (2009), 16(2), 371-78.
  93. Fioole, B, De Haas, R. J, Wicherts, D. A, Elias, S. G, Scheffers, J. M, Van Hillegersberg, R, & Van Leeuwen, M. S. Borel Rinkes IH. Additional value of contrast enhanced intraoperative ultrasound for colorectal liver metastases. *Eur J Radiol* (2008), 67(1), 169-76.
  94. HOTINEANU, A., **BURGOCI, S.**, BORTĂ, E. ALPPS Procedure. The New Frontier in Advanced Liver Surgery. Single Centre Experience and Literature Review. In: *Chirurgia*. București. România, 2021 116(4): pp. 409-423. doi: 10.21614/chirurgia. 116.4.409.
  95. Poultides, G. A, Schulick, R. D, & Pawlik, T. M. Hepatic resection for colorectal metastases: the impact of surgical margin status on outcome. *HPB* (2010), 12, 43-9.
  96. Vauthey, J. N. Colorectal Liver Metastases: Treat Effectively Up Front and Consider the Borderline Resectable. *J Clin Oncol* (2007), 25(29), 4524-5.
  97. KIMURA, F., MIYAZAKI, M., SUWA, T., KAKIZAKI, S., ITOH, H., KAIHO, T., AMBIRU, S., SHIMIZU, H. - Reduced hepatic acute-phase response after simultaneous resection for gastrointestinal cancer with synchronous liver metastases. *Br. J. Surg.*, 1996, 83:1002.
  98. WEBER, S. M., JARNAGIN, W. R., DEMATTEO, R. P., BLUMGART, L. H., FONG, Y. - Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann. Surg. Oncol.*, 2000, 7:643.
  99. Scripcariu V., Maria-Gabriela Roșca, Radu I. Abordul chirurgical al leziunilor secundare hepatice din cancerul colorectal. *Jurnalul de Chirurgie, Iași*, 2008, Vol. 4, Nr. 3, pp 158-169. [ISSN 1584 – 9341]
  100. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Colon Cancer. Version 3, NCCN, 2013, <http://www.nccn.org>.

101. E. Van Cutsem, B. Nordlinger, and A. Cervantes, "Advanced colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for treatment", *Annals of Oncology*, vol. 21, supplement 5, pp. v93–v97, 2010.
102. Van Cutsem E, Lang I, D'Haens G, Moiseyenko V, Zaluski J, Folprecht G, Tejpar S, Kisker O, Stroh C, Rougier P: KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008;26(suppl):1006s.
103. De Rosa, Gomez D, Brooks A, Cameron IC. "Liver-first" approach for synchronous colorectal liver metastases: is this a justifiable approach? *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Mar;20(3):263-70. doi: 10.1007/s00534-012-0583-x.
104. Verhoef C, van der Pool AE, Nuyttens JJ, Planting AS, Eggermont AM, de Wilt JH. The "liver-first approach" for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis. Colon Rectum* 52(1), 23–30 (2009).
105. Thelen A., Jonas S., Benckert C et al. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* 22, 1269–1276 (2007).
106. Karoui M, Vigano L, Goyer P et al. Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases. *Br. J. Surg.* 97, 1354–1362 (2010).
107. Popescu I., Alexandrescu S.T. Surgical Options for Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases. *Review Article.* *HPB Surgery.* Volume 2012, Article ID 454026, 13 pages doi:10.1155/2012/454026.
108. van Dam RM, Lodewick TM, van den Broek MA, de Jong MC, Greve JW, Jansen RL, Bemelmans MH, Neumann UP, Olde Damink SW, Dejong CH. Outcomes of extended versus limited indications for patients undergoing a liver resection for colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford).* 2014 Jun;16(6):550-9. doi: 10.1111/hpb.12181. Epub 2013 Nov 7.
109. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:3677.
110. [http://www.alpps.net/sites/default/files/ALPPS\\_5.2\\_AMENDED\\_STUDY\\_MAY\\_2014.pdf](http://www.alpps.net/sites/default/files/ALPPS_5.2_AMENDED_STUDY_MAY_2014.pdf)
111. Ome Y, Kawamoto K, Park TB, Ito T, Ogasahara K. Two-stage hepatectomy and associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) in treating liver metastases of rectal cancer: a case report. *SpringerPlus.* 2015;4:194. doi:10.1186/s40064-015-0965-z.
112. H. Kinoshita, K. Sakai, and K. Hirohashi, "Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma," *World Journal of Surgery*, vol. 10, no. 5, pp. 803–808, 1986.
113. M. Makuuchi, B. L. Thai, K. Takayasu et al., "Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report," *Surgery*, vol. 107, no. 5, pp. 521–527, 1990.
114. D. Jaeck, P. Bachellier, H. Nakano et al., "One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases," *American Journal of Surgery*, vol. 185, no. 3, pp. 221–229, 2003.
115. Munene G., Parker R. D., Larrigan J., Wong J., Sutherland Fs., Dixon E. Sequential preoperative hepatic vein embolization after portal vein embolization for extended left hepatectomy in colorectal liver metastases. *World Journal of Surgical Oncology* 2013;11:134 DOI: 10.1186/1477-7819-11-134.
116. Denys A, Bize P, Demartines N, Deschamps F, De Baere T. Quality Improvement for Portal Vein Embolization. *Cardiovascular and Interventional Radiology.* 2010; 33(3). 452-456. doi:10.1007/s00270-009-9737-x.

117. Orcutt ST, Kobayashi K, Sultenfuss M, et al. Portal Vein Embolization as an Oncosurgical Strategy Prior to Major Hepatic Resection: Anatomic, Surgical, and Technical Considerations. *Frontiers in Surgery*. 2016;3:14. doi:10.3389/fsurg.2016.00014.
118. Mohammad WM, Balaa FK. Surgical Management of Colorectal Liver Metastases. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2009;22(4):225-232. doi:10.1055/s-0029-1242462.
119. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-Stage Hepatectomy: A Planned Strategy to Treat Irresectable Liver Tumors. *Annals of Surgery*. 2000;232(6):777-785.
120. Lam VWT, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HCC, Richardson AJ. A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2013;15(7):483-491. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00607.x.
121. Homayounfar K., Liersch T., Schuetze G., Niessner M., Goralczyk A., Meller J., C. Langer., Ghadimi B. M., Becker H., Lorfint T. Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation—towards curing patients with extended bilobular colorectal liver metastases *J Colorectal Dis* (2009) 24:409–418 DOI 10.1007/s00384-008-0620-z.
122. Narita M., Oussoultzoglou E., Jaeck D., Fuchschuber P., Rosso E., Pessaux P., Marzano E., Bachellier P. Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2011 Oct;98(10):1463-75. doi: 10.1002/bjs.7580.
123. Grondona P, Meola C, Floris F, Masini R, Brignole E, Quidaciolu F. Ultrasound-guided liver resection: Early experience in a district general hospital. *Journal of Ultrasound*. 2008;11(4):162-167. doi:10.1016/j.jus.2008.09.004.
124. Mattia Garancini, Luca Gianotti, Fabrizio Romano, Vittorio Giardini, Franco Uggeri and Guido Torzilli (2013). The Role of Ultrasound in Hepatic Surgery, Hepatic Surgery, Prof. Hesham Abdeldayem (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/54420.
125. Malik H., Khan A., Berry D, P., Cameron I. C., Pope I., Sherlock D., Helmy S., Byrne B., Thompson M., Pulfer A., Davidson B. Liver resection rate following downsizing chemotherapy with cetuximab in metastatic colorectal cancer: UK retrospective observational study. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Apr;41(4):499-505. doi: 10.1016/j.ejso.2015.01.032.
126. Devaud N, Kanji ZS, Dhani N, et al. Liver resection after chemotherapy and tumour downsizing in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases. *HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2014;16(5):475-480. doi:10.1111/hpb.12159.
127. Mentha G., Roth A. D. , Terraz S. et al., “Liver first’ approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases,” *Digestive Surgery*, 2009. Vol. 25, no. 6, pp. 430–435.
128. Adam R., Wicherts D.A., De Haas R. J. et al. “Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality?” *Journal of Clinical Oncology*, 2008. vol. 26, no. 10, pp. 1635–1641.
129. Tan M. C. B., Linehan D. C., Hawkins W. G., Siegel B. A. I., Strasberg S. M., “Chemotherapy-induced normalization of FDG uptake by colorectal liver metastases does not usually indicate complete pathologic response,” *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2007. vol. 11, no. 9, pp. 1112–1119.
130. Abdalla E. K., Vauthey J.N. “Chemotherapy prior to hepatic resection for colorectal liver metastases: helpful until harmful?” *Digestive Surgery*, 2009. vol. 25, no. 6, p. 421–429.
131. H. Nakano, E. Oussoultzoglou, E. Rosso et al., “Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy,” *Annals of Surgery*, 2008, vol. 247, no. 1, pp. 118–124.
132. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN: Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg* 2002; 137: 675–680, discussion 680–681.

133. Kauffmann R, Fong Y. Post-hepatectomy liver failure. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2014;3(5):238-246. doi:10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.01.
134. Lin X. J., Yang J., Chen X. B., Zhang M., Xu M. Q. The critical value of remnant liver volume-to-body weight ratio to estimate posthepatectomy liver failure in cirrhotic patients. *J Surg Res*. 2014 May 15;188(2):489-95. doi: 10.1016/j.jss.2014.01.023. Epub 2014 Jan 24.
135. Heymsfield SB, Fulenwider T, Nordlinger B, Barlow R, Sones P, Kutner M: Accurate measurement of liver, kidney, and spleen volume and mass by computerized axial tomography. *Ann Intern Med* 1979;90:185-187.
136. Cieslak K, P, Runge J, H, Heger M, Stoker J, Bennink R, J, van Gulik T, M, New Perspectives in the Assessment of Future Remnant Liver. *Dig Surg* 2014;31:255-268.
137. D'Onofrio M, De Robertis R, Demozzi E, Crosara S, Canestrini S, Pozzi Mucelli R. Liver volumetry: Is imaging reliable? Personal experience and review of the literature. *World J Radiol* 2014; 6(4): 62-71.
138. de Graaf W, van Lienden KP, van den Esschert JW, Bennink RJ, van Gulik TM: Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization. *Br J Surg* 2011;98:825–834.
139. Marsman HA, van der Pool AE, Verheij J, Padmos J, Ten Kate FJ, Dwarkasing RS, van Gulik TM, Ijzermans JN, Verhoef C: Hepatic steatosis assessment with CT or MRI in patients with colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol* 2011;104:10–16.
140. Lau L., Christophi C., Nikfarjam M. et al., Assessment of Liver Remnant Using ICG Clearance Intraoperatively during Vascular Exclusion: Early Experience with the ALIIVE Technique, *HPB Surgery*, vol. 2015, Article ID 757052, 9 pages, 2015. doi:10.1155/2015/757052.
141. Makuuchi M., Hasegawa H., Yamazaki S. Indication for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Shindan To Chiryō*. 1986;741225- 1230.
142. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M: Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 16–22.
143. Miki K, Matsui Y, Teruya M, Kaminishi M, Kokudo N: Index of convexity: a novel liver function index using Tc-GSA scintigraphy. *World J Gastroenterol* 2013;19:92–96.
144. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P: The LiMAX test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB (Oxford)* 2010;12:139–146.
145. Hotineanu A. Patologia chirurgicală a ficatului. Indicații metodice. Chișinău: CEP „Medicina”, 2015, 83 p.
146. Rahbari NN, Reissfelder C, Koch M, Elbers H, Striebel F, Büchler MW, Weitz J: The predictive value of postoperative clinical risk scores for outcome after hepatic resection: a validation analysis in 807 patients. *Ann Surg Oncol* 2011, 18:3640–3649.
147. Nishikawa H, Arimoto A, Wakasa T, Kita R, Kimura T, Osaki Y. The Relation between Obesity and Survival after Surgical Resection of Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology Research and Practice*. 2013;2013:430438. doi: 10.1155/2013/430438.
148. Paik WH, Loganathan N, Hwang J-H. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: When and how? *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;6(3):68-73. doi:10.4253/wjge.v6.i3.68.
149. May BJ, Madoff DC. Portal Vein Embolization: Rationale, Technique, and Current Application. *Seminars in Interventional Radiology*. 2012;29(2):81-89. doi:10.1055/s-0032-1312568.

150. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D: Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1271–1280.
151. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, et al: Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg* 2009; 250: 540–548.
152. Hotineanu A. Patologia chirurgicală a ficatului. Îndrumare metodică. Univ. de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, Chișinău. CEP Medicina, 2015, 61-64.
153. Sun, J, Liu, G, Yuan, Y, He, Y, & Liu, Z S. (2013). Operable severe obstructive jaundice: How should we use pre-operative biliary drainage?. *South African Journal of Surgery*, 51(4), 127-130.
154. Ferrero A, Vigano L, Polastri R, et al: Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: where is the limit? Results of a prospective study. *World J Surg* 2007; 31: 1643–1651.
155. Suda K, Ohtsuka M, Ambiru S, et al: Risk factors of liver dysfunction after extended hepatic resection in biliary tract malignancies. *Am J Surg* 2009; 197: 752–758.
156. Abdalla EK, Vauthey J-N. Steatosis as a Risk Factor in Liver Surgery. *Annals of Surgery*. 2007;246(2):340-341. doi:10.1097/SLA.0b013e31811ea9d2.
157. Tanaka K, Kumamoto T, Matsuyama R, Takeda K, Nagano Y, Endo I: Influence of chemotherapy on liver regeneration induced by portal vein embolization or first hepatectomy of a staged procedure for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 359–368.
158. Reddy, S. K., Marsh, J. W., Varley, P. R., Mock, B. K., Chopra, K. B., Geller, D. A. and Tsung, A. (2012), Underlying steatohepatitis, but not simple hepatic steatosis, increases morbidity after liver resection: A case-control study. *Hepatology*, 56: 2221–2230. doi:10.1002/hep.25935.
159. de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JN: Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *Br J Surg* 2010; 97: 1331–1339.
160. Vassiliou I., Arkadopoulos N., Stafyla V., Theodoraki K., Yiallourou A., et al. The introduction of a simple maneuver to reduce the risk of postoperative bleeding after major hepatectomies. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:552–556.
161. Ishii M., Mizuguchi T., Harada K., et al. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system. *World Journal of Hepatology*. 2014;6(10):745-751. doi:10.4254/wjh.v6.i10.745.
162. Stellingwerff M, Brandsma A, Lisman T, Porte RJ. Prohemostatic interventions in liver surgery. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 244-249. DOI: 10.1055/s-0032-1302440.
163. Lau AW, Chen CC, Wu RS, Poon KS. Hypothermia as a cause of coagulopathy during hepatectomy. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2010; 48: 103-106. DOI: 10.1016/S1875-4597(10)60023-9.
164. Sabate A, Dalmau A, Koo M, Aparicio I, Costa M, Contreras L. Coagulopathy management in liver transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44: 1523-1525. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.05.004.
165. Herszényi L, Mihály E, Tulassay Z. Somatostatin and gastrointestinal tract. Clinical experiences. *Orv Hetil* 2013; 154: 1535-1540. DOI: 10.1556/OH.2013.29721.
166. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011;13(8):528-535. doi:10.1111/j.1477-2574.2011.00319.x.
167. Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of posthepatectomy complications. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7983-7991. DOI: 10.3748/wjg.v19.i44.7983.
168. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, Fan ST, Yokoyama Y, Crawford M, Makuuchi M, Christophi C, Banting S, Brooke-Smith M, Usatoff V, Nagino M,

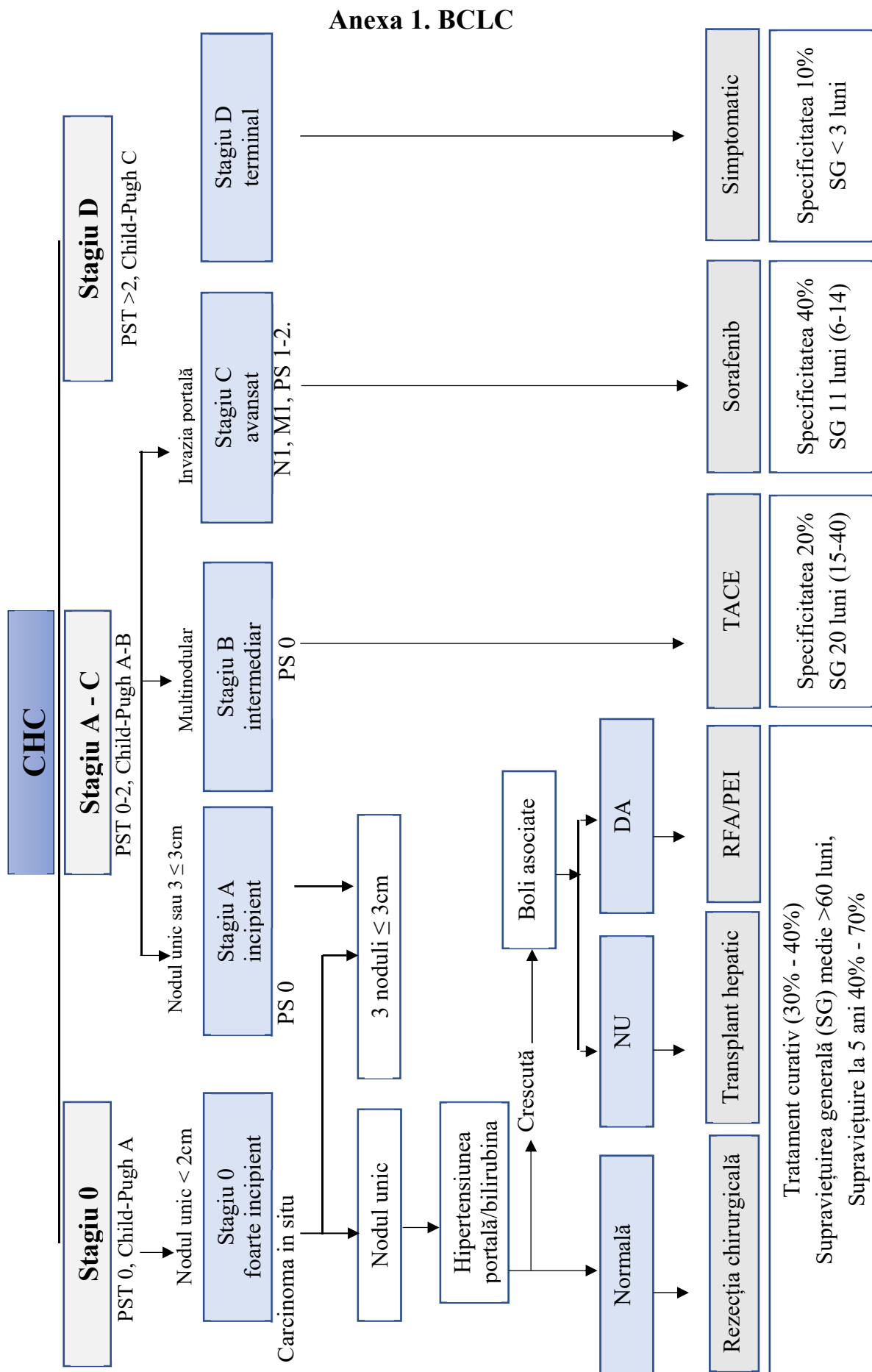


- Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Nimura Y, Figueras J, DeMatteo RP, Büchler MW, Weitz J. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery* 2011; 149: 680-688. DOI: 10.1016/j.surg.2010.12.002.
169. Liu Z, Jin H, Li Y, Gu Y, Zhai C. Randomized controlled trial of the intraoperative bile leakage test in preventing bile leakage after hepatic resection. *Dig Surg* 2012; 29: 510-515. DOI: 10.1159/000346480.
  170. Lisette T, Hoekstra Thomas M, van Gulik Dirk J, Gouma Oliver R, Busch. Posthepatectomy Bile Leakage: How to Manage. *Dig Surg* 2012;29:48–53. DOI: 10.1159/000335734.
  171. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013; 369: 2525-2534 DOI: 10.1056/NEJMra1208937.
  172. Maartje A. J. van den Broek, Steven W. M. Olde Damink, Cornelis H. C. Dejong, Hauke Lang, Massimo Malagó, Rajiv Jalan, Fuat H. Saner. Liver Failure After Partial Hepatic Resection: Definition, Pathophysiology, Risk Factors and Treatment. *Liver International*. 2008;26(8):767-780.
  173. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011;149:713-724.
  174. Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, et al: Perioperative management of hepatic resection toward zero mortality and morbidity: analysis of 793 consecutive cases in a single institution. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 443– 449.
  175. Yokoyama Y, Nishio H, Ebata T, Igami T, Sugawara G, Nagino M: Value of indocyanine green clearance of the future liver remnant in predicting outcome after resection for biliary cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 1260–1268.
  176. Balzan S, Belghiti J, Farges O, et al: The ‘50-50 criteria’ on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005; 242: 824–828, discussion 828–829. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, et al: Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000; 127: 512–519.
  177. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, et al: Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 2008; 28:767–780.
  178. Michalopoulos GK, DeFrances MC: Liver regeneration. *Science* 1997; 276: 60–66.
  179. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, et al: Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 854–862, discussion 862–864.
  180. Iakova P, Awad SS, Timchenko NA: Aging reduces proliferative capacities of liver by switching pathways of C/EBPalpha growth arrest. *Cell* 2003; 113: 495–506.
  181. Balzan S, Nagarajan G, Farges O, et al: Safety of liver resections in obese and overweight patients. *World J Surg* 2010; 34: 2960–2968., Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G, Di Gioia P, Peri E, Pinna AD: Safety of hepatic resection in overweight and obese patients with cirrhosis. *Br J Surg* 2011; 98: 1147–1154.
  182. Tiberio GA, Tiberio L, Benetti A, et al: IL-6 promotes compensatory liver regeneration in cirrhotic rat after partial hepatectomy. *Cytokine* 2008; 42: 372–378.
  183. Nakano K, Chijiwa K, Tanaka M: Lower activity of CCAAT/enhancer-binding protein and expression of cyclin E, but not cyclin D1, activating protein-1 and p21(WAF1), after partial hepatectomy in obstructive jaundice. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 640–645.
  184. Baer HU, Guastella T, Wheatley AM, Zimmermann A, Blumgart LH: Acute effects of partial hepatectomy on liver blood flow in the jaundiced rat. *J Hepatol* 1993; 19: 377–382.
  185. Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, et al: Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2009; 11: 445–451.



186. Pessaux P, Chenard MP, Bachellier P, Jaeck D: Consequences of chemotherapy on resection of colorectal liver metastases. *J Visc Surg* 2010; 147:e193–e201.
187. Silva MA, Muralidharan V, Mirza DF: The management of coagulopathy and blood loss in liver surgery. *Semin Hematol* 2004; 41: 132–139.
188. Schreckenbach T., Wolf J. L., Moench B. C. Posthepatectomy Liver Failure. *Dig Surg* 2012, 29, 79–85. DOI: 10.1159/000335741.
189. Weigand K., Brost S., Steinebrunner N., Büchler M., Schemmer P., Müller M. “Ischemia/Reperfusion Injury in Liver Surgery and Transplantation: Pathophysiology,” *HPB Surgery*, vol. 2012, Article ID 176723, 8 pages, 2012. doi:10.1155/2012/176723.
190. Liang R., Bruns H., Kincius M. et al., “Danshen protects liver grafts from ischemia/reperfusion injury in experimental liver transplantation in rats,” *Transplant International*, vol. 22, no. 11, 2009. pp. 1100–1109.
191. Yan S, Jin LM, Liu YX, Zhou L, Xie HY, Zheng SS. Outcomes and mechanisms of ischemic preconditioning in liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010; 9(4): 346-354.
192. Sayão Filho Rogério Heggendorf, Perini Marcos Vinicius, Cruz José Arnaldo, Requena Juliana, Barbeiro Hermes Vieira, Molan Nilza Trindade et al. Superoxid dismutase activity in portal vein endothelium after partial liver resection. *Acta Cir. Bras.* 2013 Sep 28( 9 ): 646-651.
193. L. Capussotti, L. Viganò, F. Giuliani, A. Ferrero, I. Giovannini, G. Nuzzo. Liver dysfunction and sepsis determine operative mortality after liver resection. *Br J Surg.* 2009 January; 96(1): 88–94. doi: 10.1002/bjs.6429.
194. Asencio JM, Vaquero J, Olmedilla L, et al. “Small-for-flow” syndrome: shifting the “size” paradigm. *Med Hypotheses* 2013;80:573-7.
195. Eshkenazy, R., Dreznik, Y., Lahat, E., Zakai, B. B., Zendel, A., & Ariche, A. (2014). Small for size liver remnant following resection: prevention and management. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, 3(5), 303–312. <http://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.08>
196. HOTINEANU, V. HOTINEANU A., **BURGOCI S.** et al. Four years of hepatic transplantation in the Republic of Moldova. In: *Chirurgia*, București, România. 2017, 112 (3), pp. 244 – 251, doi: [10.21614/chirurgia.112.3.244](https://doi.org/10.21614/chirurgia.112.3.244), ISSN1221-9118.
197. Krisper P, Stauber RE. Technology insight: artificial extracorporeal liver support – how does Prometheus compare with MARS? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 267–76.
198. Faenza S, Baraldi O, Bernardi M, Bolondi L., et al. Mars and Prometheus: our clinical experience in acute chronic liver failure. *Transplant Proc.* 2008 May;40(4):1169-71. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.03.069.

Anexa 1. Stadializarea CHC conform criteriilor BCLC



Anexa 1. BCLC

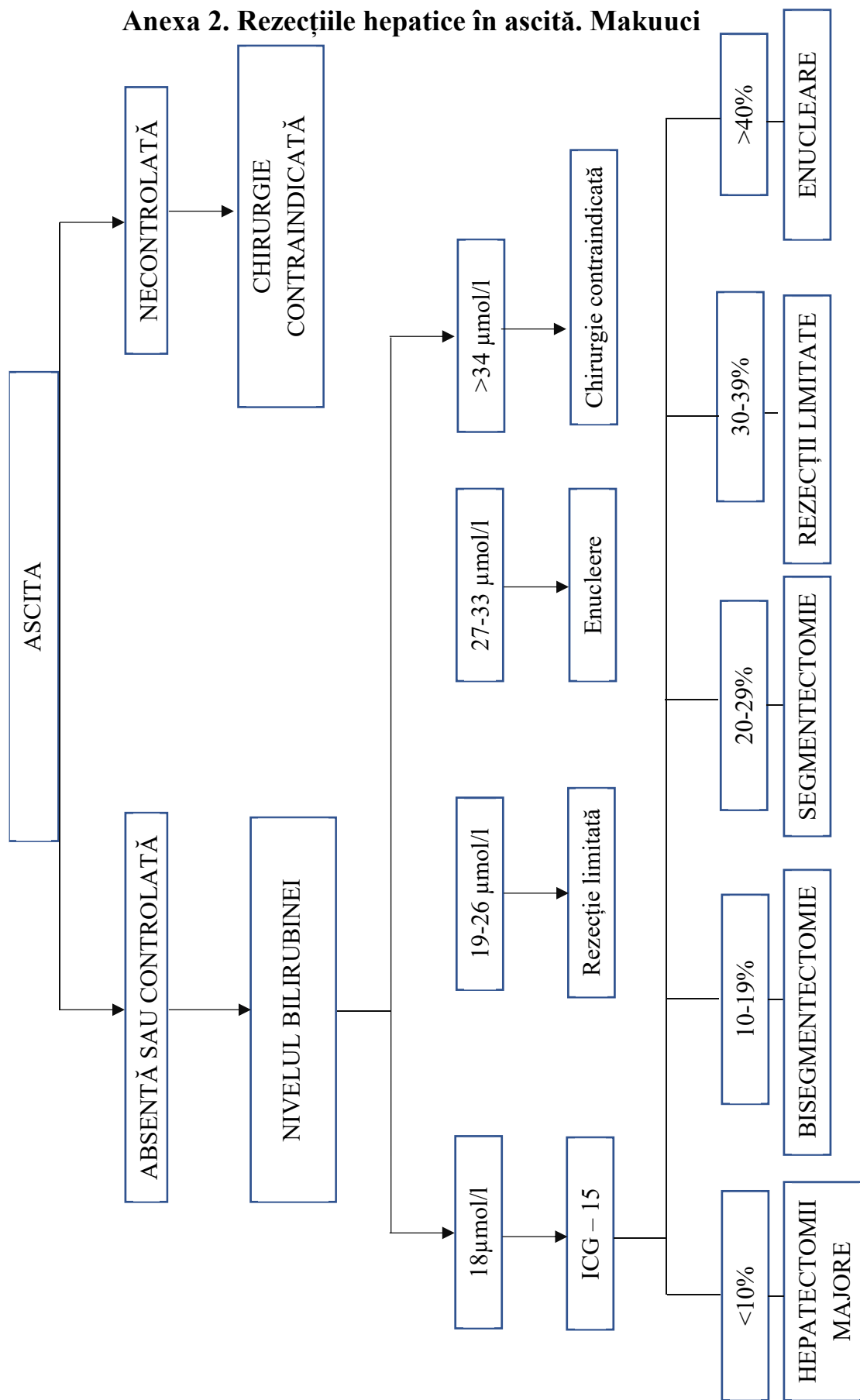
## Anexa 1. Stadializarea CHC conform criteriilor BCLC

<b>Tabelul. Starea de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)</b>	
Gradul	Starea de Performanță a pacientului (Performance Status – PS)
0	Complet activ, capabil să desfășoare toate performanțele de pre-boală fără restricții.
1	Restricționat în activitate fizică obositoare și capabil de a efectua munca de zi sau de natură sedentară, de exemplu, locul de muncă casa, munca de birou de zi. Ambulator
2	Ambulator. Capabil de autodeservire, dar imposibil de a efectua lucru de zi cu zi mai mult de 50%.
3	Autodeservire limitată, imobilizat la pat sau cărucior mai mult de 50% de ore pe zi.
4	Total incapabil de muncă și autodeservire, imobilizat total la pat sau cărucior.

<b>Tabelul. BCLC</b>					
Stadiul	Statutul de Performanță	Stadiul tumoral	Funcția hepatică	Intenția de tratament	Prima/a doua alegere
0	0	Unică < 2cm	HTP abs/Bilir.norm	Radicală	Rezecția
A1	0	Unică < 2cm	HTP abs/Bilir.norm	Radicală	Rezecția
A2	0	Unică < 2cm	HTP gr I/Bilir.norm	Radicală	Rezecția/transplant
A3	0	Unică < 2cm	HTP gr I Bilirubina crescută	Radicală	Transplant/tratament percutan
A4	0	3 noduli <3cm	Child-Pugh A B	Radicală	Transplant/tratament percutan
B	0	Multinodular	Child-Pugh A B	Paliativ	TACE
C	1-2	Invazie vasculară sau Mts extrahepatice	Child-Pugh A B	Paliativ	Sorafenib

Anexa 2. Algoritmul tratamentului chirurgical la pacienți cu CHC pe fondal unul ficat compromis. Ascita, bilirubina serică, rata de retenția a ICG sunt factori care determină tactica chirurgicală la acești pacienți. Adaptat de Makuuci și autorii.

## Anexa 2. Rezecțiile hepatice în ascită. Makuuci



### Anexa 3. Explorarea funcțională a ficatului în loturi

Tabelul. Valorile medii a ALT și AST în loturi de cercetare							
	Preoperator		1 zi postoperator		5 zi postoperator		N
	ALT	AST	ALT	AST	ALT	AST	
	VM <sup>1</sup>	VM <sup>1</sup>	VM <sup>1</sup>	VM <sup>1</sup>	VM <sup>1</sup>	VM <sup>1</sup>	
Lotul de cercetare	45,67	50,77	146	187	130	144	138
Lotul de control	43,23	52,51	182	223	180	143	152
Total în loturi	44,45	51,44	164	205	155	143	290

VM<sup>1</sup> – Valorile medii

Tabelul. Valorile medii a bilirubinei, FA și GGTP în loturi de cercetare										
	Preoperator			1 zi postoperator			5 zi postoperator			N
	Bilirub	FA <sup>1</sup>	GGTP <sup>2</sup>	Bilirub	FA <sup>1</sup>	GGTP <sup>2</sup>	Bilirub	FA <sup>1</sup>	GGTP <sup>2</sup>	
	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	
Lotul de cercetare	21	127	121	32	249	178	36	198	173	138
Lotul de control	17	115	82	40	271	207	35	209	194	152
Total în loturi	19	121	101	36	260	193	35	204	184	290

FA<sup>1</sup> – Fosfataza alcalină, GGTP<sup>2</sup> – gama-glutamin transpeptidaza, VM<sup>3</sup> – Valorile medii

Tabelul. Valorile medii a Protrombinei, INR, Fibrinogenului în loturi de cercetare										
	Preoperator			1 zi postoperator			5 zi postoperator			N
	PT <sup>1</sup>	INR <sup>2</sup>	Fibri-nogen	PT <sup>1</sup>	INR <sup>2</sup>	Fibri-nogen	PT	INR	Fibri-nogen	
	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	
Lotul de cercetare	89	1,13	3,3	79	1,24	3,3	80	1,24	3,5	138
Lotul de control	87	1,13	3,4	77	1,24	3,4	78	1,24	3,7	152
Total în loturi	88	1,13	3,3	78	1,24	3,3	79	1,24	3,6	290

Tabelul. Valorile medii a Proteinei, Albuminei în loturi de cercetare							
	Preoperator		1 zi postoperator		5 zi postoperator		N
	Proteina	Albumina	Proteina	Albumina	Proteina	Albumina	
	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	VM <sup>3</sup>	
Lotul de cercetare	68	49	59	44	59	45	138
Lotul de control	67	46	59	42	59	41	152
Total în loturi	67	48	59	43	59	43	290

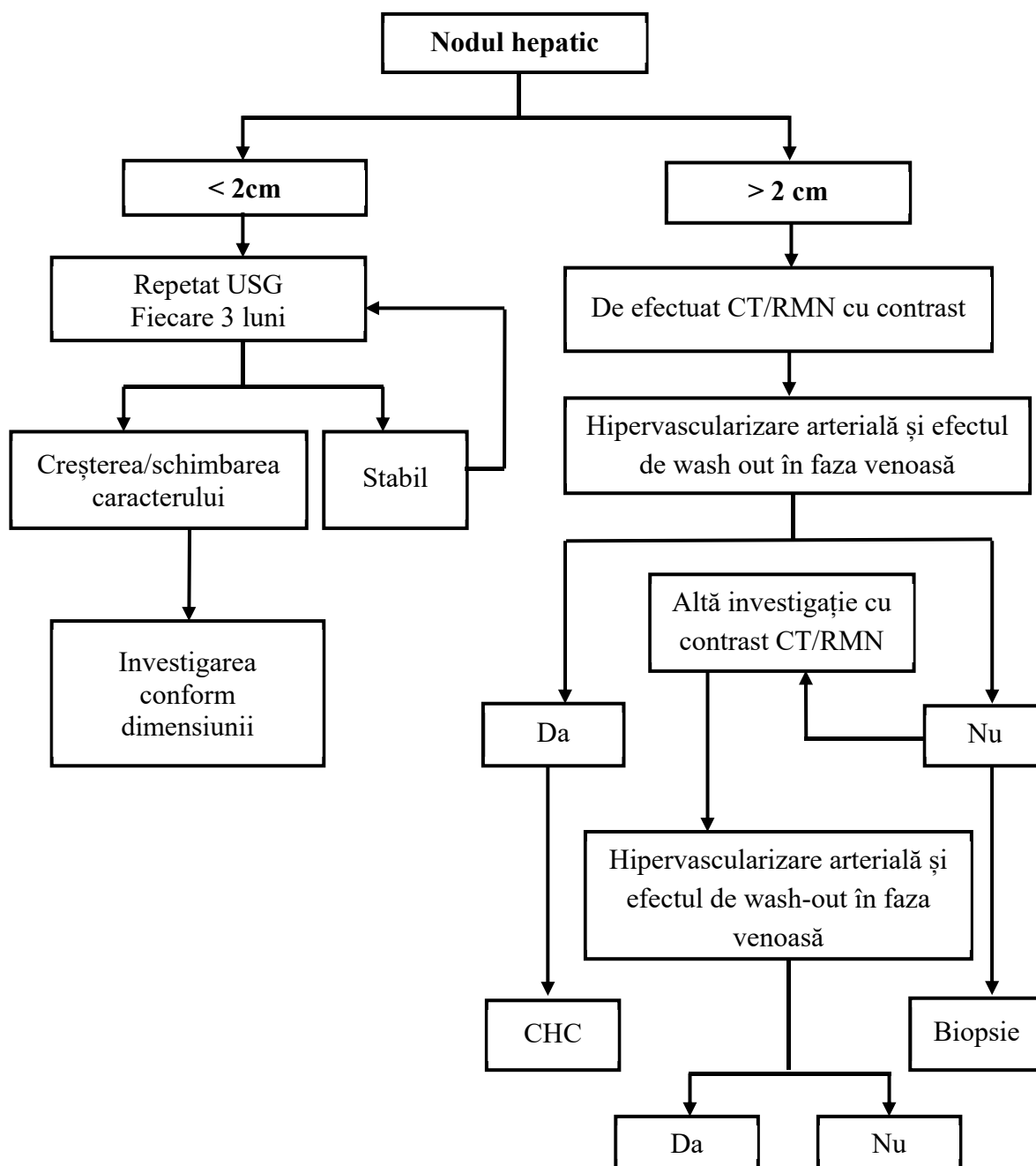
#### Anexa 4. Analiza dispersională unifactorială a markerilor tumorali

<b>Tabelul. Analiza dispersională unifactorială a nivelului de AFP la pacienți cu carcinom hepatocelular supuși rezecției hepatice. ANOVA</b>							
		Suma pătratelor	Grad de libertate	Media pătratelor	F	F <sub>crit</sub>	P.
AFP	Între loturi (externă)	14400,011	1	14400,011	,433	,512	,047
	În loturi (internă)	2994846,717	90	33276,075			
	Globală	3009246,728	91				
F – Raportul între dispersia corectată sistematică și cea reziduală, F <sub>crit</sub> – Valoarea critică a F, P – P value							

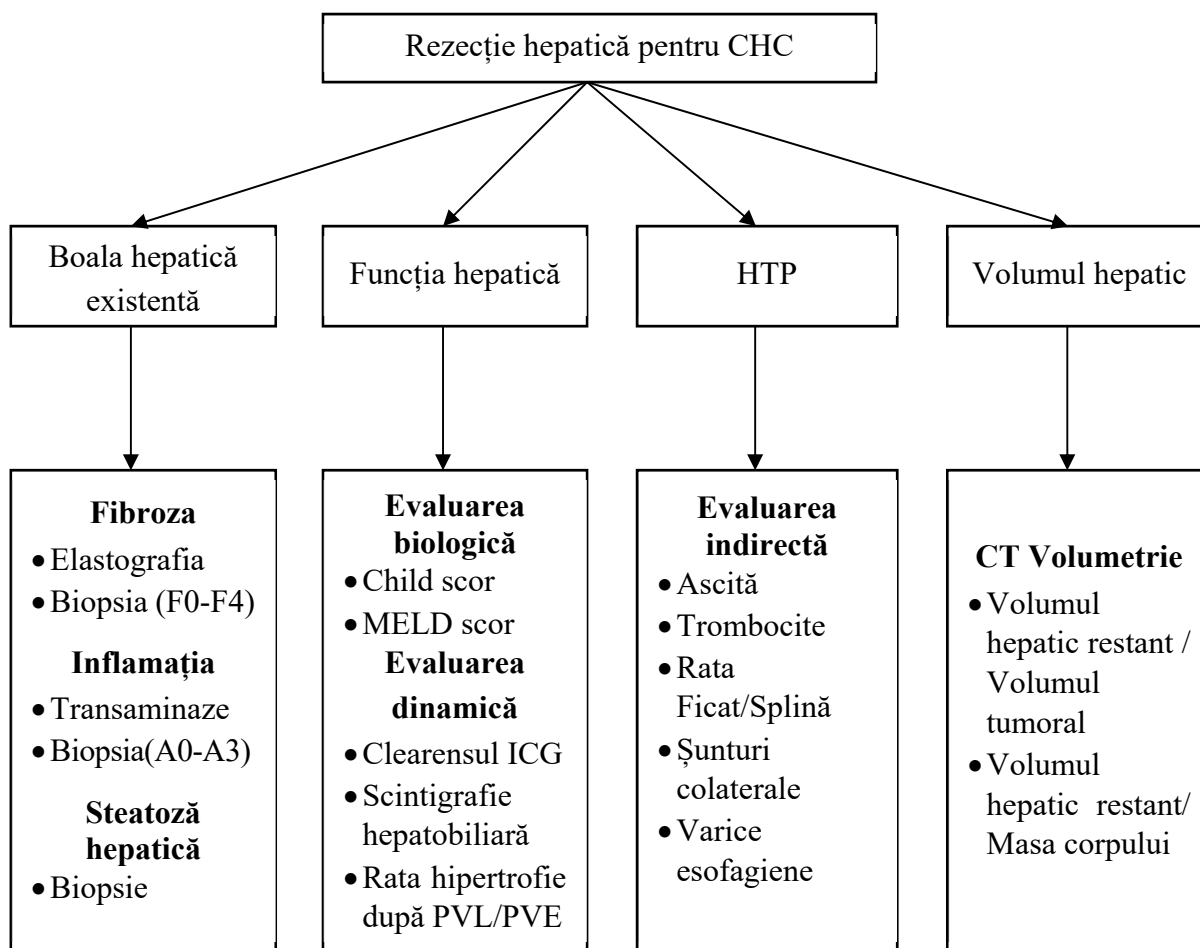
<b>Tabelul. Analiza dispersională unifactorială a nivelului de AFP la pacienți cu carcinom hepatocelular supuși TACE. ANOVA</b>							
		Suma pătratelor	Grade de libertate	Media pătratelor	F	F <sub>crit</sub>	P.
AFP	Între loturi (externă)	67826,130	1	67826,130	2,059	1,155	,0015
	În loturi (internă)	2964228,870	90	32935,876			
	Globală	3032055,000	91				
F – Raportul între dispersia corectată sistematică și cea reziduală, F <sub>crit</sub> – Valoarea critică a F, P – P value							

<b>Tabelul. Analiza dispersională unifactorială a nivelului de CEA la pacienți cu MHCCR ANOVA</b>							
		Suma pătratelor	Grad de libertate	Media pătratelor	F	F <sub>crit</sub>	P.
CEA	Între loturi (externă)	3936,557	1	3936,557	,234	,630	,0017
	În loturi (internă)	1513020,039	90	16811,334			
	Globală	1516956,596	91				
F – Raportul între dispersia corectată sistematică și cea reziduală, F <sub>crit</sub> – Valoarea critică a F, P – P value							

**Anexa 5. Algoritmul supravegherii persoanelor cu risc sporit de apariție a CHC**

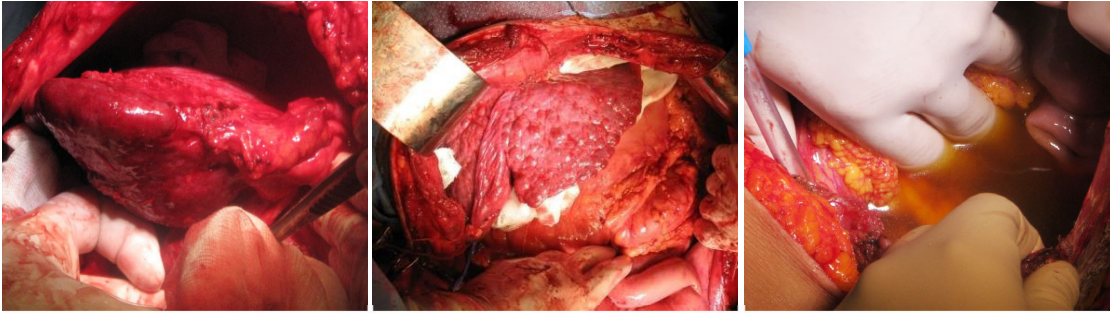


## Anexa 6. Algoritmul de evaluarea a pacientului cu CHC

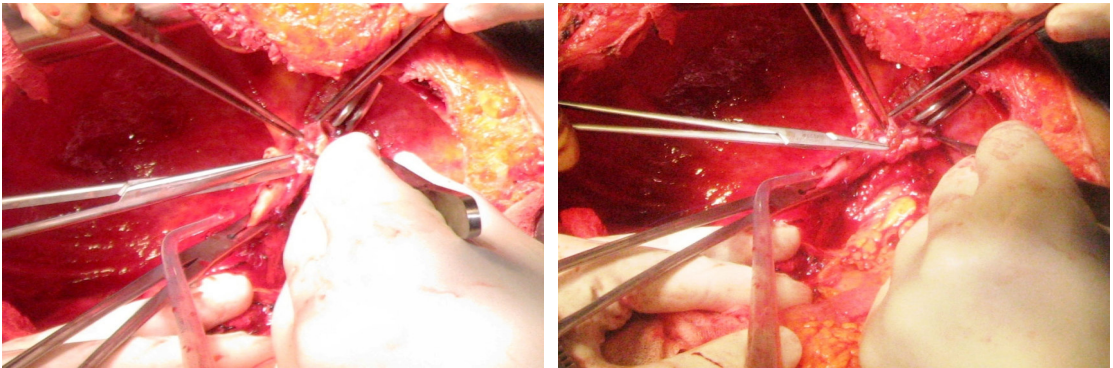




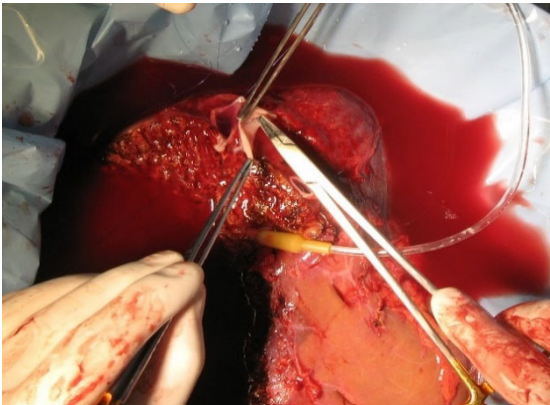
## Anexa 7. Transplant hepatic



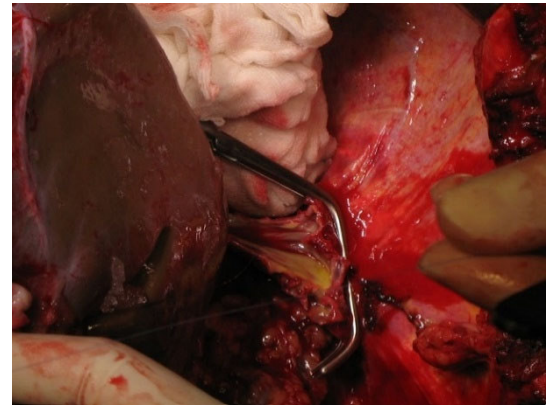
**Revizia cavității peritoneale, explorarea macroscopică a ficatului**



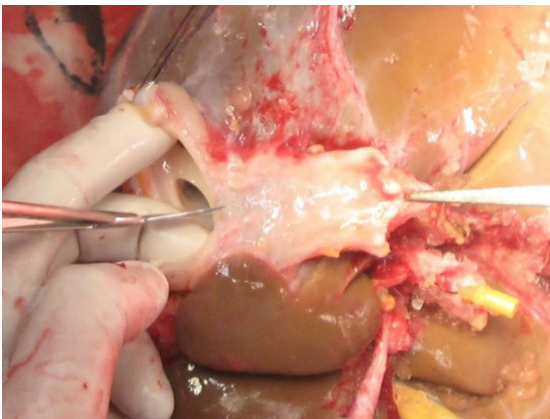
**Faza anhepatică**



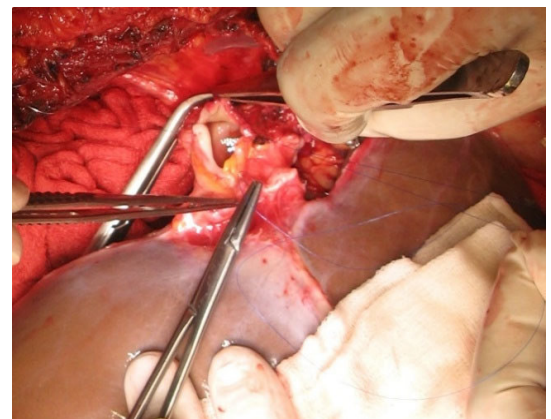
**Reconstrucția venei hepatice drepte a grefei**



**Anastamoză: vena hepatică dreapta donator și vena cavă inferioară**

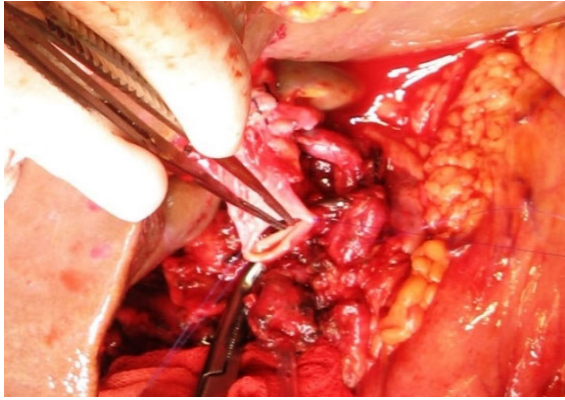


**Cavoplastie prin triangulare la grefa integră**

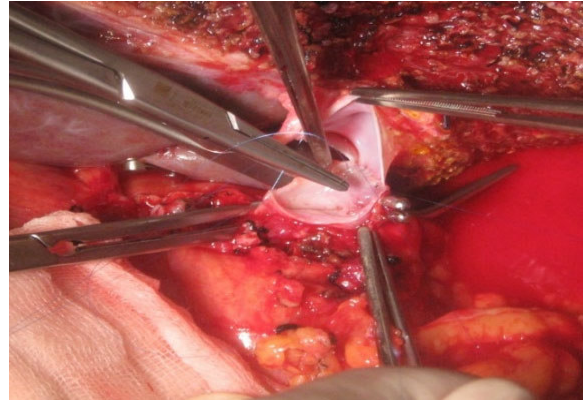


**Anastamoză cavo-cavală, greă**

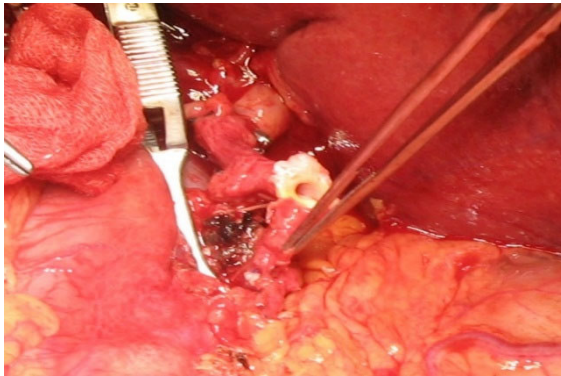




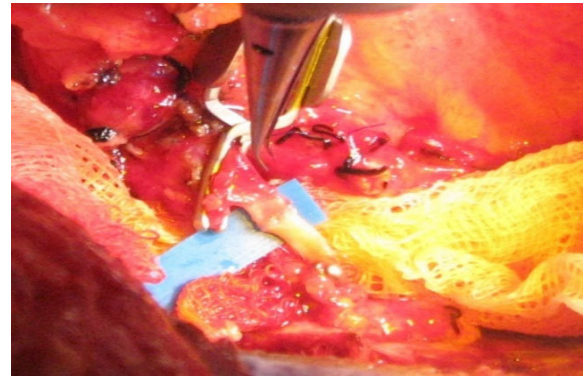
**Anastamoza portală. Ficat integru**



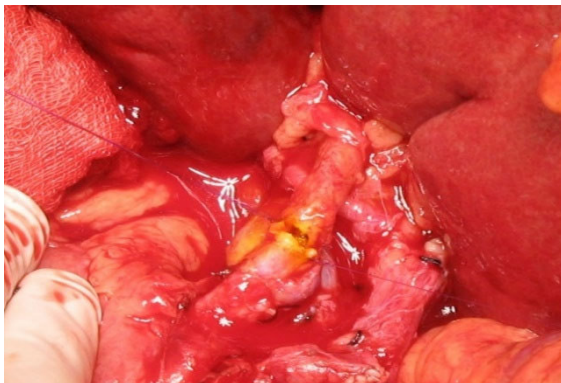
**Anastamoză portală. Hemificat drept**



**Anastamoza arterială.  
Ficat integru**



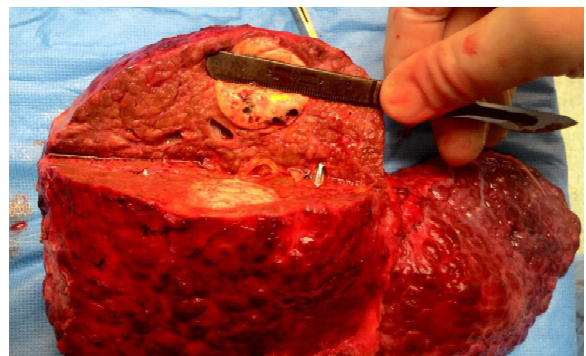
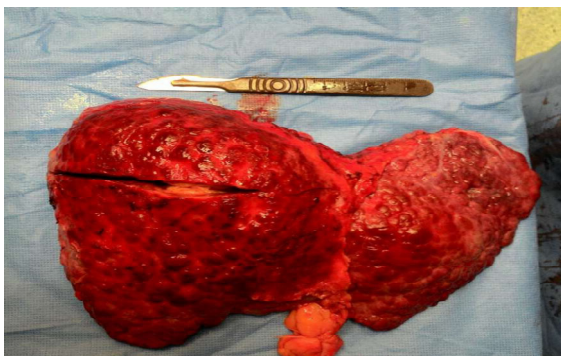
**Anastamoza arterială.  
Hemificat drept**



**Anastamoza coledociană.  
Ficat integru**



**Hepaticojejunoanastomoză.  
Hemificat drept**



**Piesa operatorie**





APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,  
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM  
academician al AȘM,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

2023

ACTUL nr.44

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "APRECIEREA CRITERIILOR ȘI LIMITELOR DE REZECABILITATE LA PACIENȚII CU CANCER HEPATIC PRIMAR ȘI METASTATIC PRIN EVALUAREA IMAGISTICĂ A TUMORII ȘI FUNCȚIEI HEPATICE"
2. **Autori:** BURGOCI Serghei, medic, doctorand, asist. univ., HOTINEANU Adrian, dr. hab. șt. med., prof. univ.
3. **Numărul inovației:** Nr. 6014 din 03 aprilie 2023
4. **Unde și când a fost implementată:** IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, mun. Chișinău, în perioada anilor 2020 - 2023
5. **Eficacitatea implementării:** Această inovație rezumă o serie de abordări unice ale managementului perioperator al pacienților cu CHC supuși rezecției hepatice pe baza dovezilor disponibile, cu scopul de a obține „zero mortalitate” și „complicații postoperatorii minime”. Considerăm că managementul general perioperator al pacienților supuși unei intervenții chirurgicale pentru cancer hepatic primar sau metastatic este în esență același, chiar și atunci când există o mare varietate de pacienți și factori chirurgicali. Noul algoritm utilizat pentru optimizarea criteriilor diagnostice a tumorii și funcțiilor hepatice preoperatorii și managementul perioperator sunt esențiale în extinderea indicațiilor pentru rezecția hepatică, îmbunătățirea morbidității și mortalității postoperatorii.
6. **Rezultatele:** Tactica și modalitatea tratamentului cancerului hepatocelular și a MHCCR este determinată de o serie de factori, care necesită de a fi strict analizate. Principalele din ele sunt: stadializarea bolii, aprecierea morfofuncțională hepatică, biomarkerii tumorali, datele imagistice. Rezultatul inovației constă în optimizarea tratamentului cancerului hepatic primar și metastatic.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.*

Șef departament, Departamentul Cercetare,  
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Director IMSP SOR „TIMOFEI MOȘNEAGA”  
dr. șt. med., conf. univ.

Andrei UNCUTA



*Elizaveta*

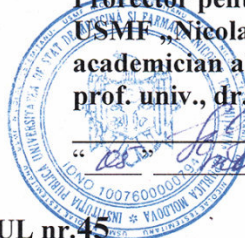


APROB

Proector pentru activitate de cercetare,  
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM  
academician al AȘM,  
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

2023



ACTUL nr. 15

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI  
(în procesul științifico-practic)

7. Denumirea ofertei pentru implementare: "PROCEDURA ALPPS ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL LA PACIENȚII CU CANCER HEPATIC PRIMAR ȘI METASTATIC ÎNȚIAL NEREZECABIL"
8. Autori: BURGOCI Serghei, medic, doctorand, asist. univ., HOTINEANU Adrian, dr. hab. șt. med., prof. univ.
9. Numărul inovației: Nr. 6015 din 03 aprilie 2023
10. Unde și când a fost implementată: IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, mun. Chișinău, în perioada anilor 2020 - 2023
11. Eficacitatea implementării: Tehnica ALPPS ne permite să mărim rata rezecabilității la pacienți cu tumori hepatice inițial nerezecabile, cu rezultate postoperatorii favorabile. Selecția atentă a pacienților pentru o intervenție de complexitate majoră, cum este ALPPS, ne-a permis să evităm mortalitate postoperatorie. Ciroză hepatică, coleastă și hemoragia intraoperatorie sunt factori principali pentru dezvoltarea morbidității postoperatorii.
12. Rezultatele: Rezultatul inovației constă în convertirea tumorilor hepatice primare și metastatice nerezecabile în cele rezecabile, printr-o manevră chirurgicală sofisticată, utilizată în 2 etape. Avantajele procedurii ALPPS este obținerea hipertrofiei semnificative a ficatului neafectat de tumoră, pentru a efectua o rezecție radicală, oncologic adecvată și cu rezultate postoperatorii imediate și tardive favorabile. Conduită chirurgicală propusă constă în: implementarea metodei de ligatura unui ram portal a vene porta și partiția hepatică în prima etapă și înlăturarea ficatului afectat cu disecția artei hepatice, ductului hepatic și venei hepatice aferente.

*Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.*

Șef departament, Departamentul Cercetare,  
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Director IMSP SCR „TIMOFEI MOȘNEAGA”  
dr. șt. med., conf. univ.

Andrei UNCUTA



*deproza.*





Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6014**

Pentru inovația cu titlul  
**APRECIEREA CRITERIILOR ȘI LIMITELOR DE  
REZECABILITATE LA PACIENȚII CU CANCER HEPATIC  
PRIMAR ȘI METASTATIC PRIN EVALUAREA  
IMAGISTICĂ A TUMORII ȘI FUNCȚIEI HEPATICE**

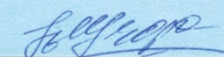
Inovația a fost înregistrată pe data de  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
“Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**BURGOCI Serghei,  
HOTINEANU Adrian**



Data eliberării **03 aprilie 2023**

  
(Semnătura autorizată)







Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6015**

Pentru inovația cu titlul  
**PROCEDURA ALPPS ÎN TRATAMENTUL  
CHIRURGICAL LA PACIENȚII CU CANCER  
HEPATIC PRIMAR ȘI METASTATIC ÎNȚIAL  
NEREZECABIL**

Inovația a fost înregistrată pe data de  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
“Nicolae Testemițanu”

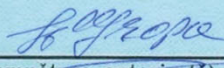
Se recunoaște calitatea de autor(i)

**BURGOCI Serghei,  
HOTINEANU Adrian**



Data eliberării **03 aprilie 2023**

L.Ș.

  
(Semnătura autorizată)







REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru  
Proprietatea Intelectuală

# ADEVERINȚĂ

privind înscrisura obiectelor  
dreptului de autor și ale drepturilor conexe

SERIA OȘ NR. 7542

DIN 16.05.2023

eliberată în temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor  
și drepturile conexe, prin care se confirmă înscrisura obiectului de pe verso  
în Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director general

CHIȘINĂU

**Seria:** OȘ (operă științifică)

**Numărul de înscriere:** 7542

**Data înscrierii:** 28.04.2023

**Numărul cererii:** 2330

**Denumirea obiectului:** „CANCERUL HEPATIC PRIMAR ȘI METASTATIC.  
OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI  
CHIRURGICAL CU PROCEDURA ALPPS -  
PREMIERĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA”

**Autori:**

Hotineanu Adrian **IDNP:** 0963101549590

Burgoci Serghei **IDNP:** 0972608051211

**Titularul drepturilor patrimoniale:**

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae  
Testemițanu" din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

L.S.

Șefă Direcție Drept de Autor





## Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnatul, declar pe proprie răspundere că materialele prezentate în teza de doctorat, se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar, urmând să suport consecințele, în conformitate cu legislația în vigoare.

Burgoci Serghei

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Serghei Burgoci', is written over the printed name.

08.09.2023

# CURRICULUM VITAE

## INFORMAȚII PERSONALE

Serghei Burgoci



📍 Republic of Moldova, MD-2072  
Chisinau, str. Grenoble 259/13 ap 59  
☎ +3732220524 📠 +37368470434  
✉ [serjburg@gmail.com](mailto:serjburg@gmail.com)  
[serghei.burgoci@usmf.md](mailto:serghei.burgoci@usmf.md)

Sexul M | Data nașterii 22/07/1981 | Naționalitatea moldovean

## EXPERIENȚĂ PROFESIONALĂ

- 2012 – prezent – cercetător științific, laboratorul de cercetări științifice „Chirurgia reconstructivă a tractulu digestiv”, USMF „N. Testemițanu”.
- 2012 – prezent Medic Chirurg secția Chirurgia Hepatobiliopancreatică Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.
- 2019 – prezent Asistent Universitar, Catedra de chirurgie Nr.2, IP USMF „Nicolae Testemitanu”.
- 2019 – prezent Medic chirurg Spitalul Multidisciplinar Repromed+

## EDUCAȚIE ȘI FORMARE

- 2012-2016 Doctorantură în Chirurgia Generală, IP USMF ”Nicolae Testemițanu”.
- 2008-2012 Rezidențiat în Chirurgie Generală, USMF “N.Testemițanu”.
- 2001-2007 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”, facultatea medicină Generală.

## PROIECTE DE CERCETARE

- 2012-2014 Malrotația duodenală asociată cu duodenostază și impactul ei asupra CBP și pancreasului. Proiect național, instituțional, aplicativ.
- 2015-2016 Proiect Twinning „Consolidarea Agenției de Transplant din Republica Moldova și armonizarea legislativă în sfera calității și siguranței substanțelor de origine umană” MD/ENP-PCA/HE/11
- 2015-2018 Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv, transplant de ficat, chirurgie endocrină. Proiect național, instituțional, aplicativ.
- 2020-2023 Proiect Național Nr. 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”.

## PERFEȚIONĂRI, STAGIERI

- 2023 Endolaparoscopy hand-on course. European Association for Endoscopic Surgery. Szczecin. Poland.
- 2022 Meril Academy Observership Program for Colorectal Procedure. Mumbai. India.

- 2021 Chirurgie laparoscopică și Robotică a colonului. Clinica de chirurgie colorectală și miniinvazivă. Universitatea de Medicină „I. M. Secenov”. Moscova, Federația Rusă.
- 2019 International Training cours in Abdominal Organ Procurement. Ankara. Turkey.
- 2015 Chirurgie Hepato-biliopancreatică și Transplant hepatic, Spitalul Universitar Vall d'Hebron, Barcelona, Spania.
- 2015 Transplant Hepatic. Hospital Clinic de Barcelona, Spain.
- 2014 Organ Transplantation Face to Face Training. Chișinău, Republica Moldova.
- 2013 Chirurgie Generală, Spitalul Județean Cluj-Napoca, România.
- 2012, 2014, 2016 Chirurgia hepatobiliopancreatică și Transplant hepatic, Institutul Clinic Fundeni, București, România

#### ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

- 2019 Membru al Asociației Internaționale de Chirurgi Hepatici (ISLS)
- 2018 Membru al Asociației Internaționale Transplantului Hepatic (ISLT)
- 2017 Membru al Asociației Internaționale de Chirurgie Hepatopancreatobiliară (IHPBA)
- 2015 Membru al Asociației de Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliare și Transplant Hepatic din România (ARCHBPTH)
- 2014 Membru al Asociației Internaționale de Chirurgie Gastroenterală și Oncologică (IASGO)
- 2013 Membru a Asociației Europene de Transplant de Organe (ESOT)
- 2012 Membru a Asociației Chirurgilor din Moldova

#### COMPETENTE PERSONALE

Limba(i) maternă(e)	Română				
	INȚELEGERE		VORBIRE		SCRIERE
Alte limbi străine cunoscute	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	
Engleză	B2	B2	B2	B2	B2
Rusă	C2	C2	C2	C2	C2
	Niveluri: A1/2: Utilizator elementar - B1/2: Utilizator independent - C1/2: Utilizator experimentat Cadru european comun de referință pentru limbi străine				

- Competențe de comunicare** ▪ bune competențe de comunicare dobândite prin experiența profesională la nivel național și internațional
- Competențe organizaționale/manageriale** ▪ leadership (în prezent, sunt responsabil/ă de o echipă de 30 persoane)
- Competențe informatice** ▪ o bună cunoaștere a instrumentelor Microsoft Office™, Exel.
- Permis de conducere** ▪ B