

Поєднання in-situ розділення печінки та лігування ворітної вени у хворих при колоректальному раку з метастатичним ураженням печінки

(сучасний стан проблеми та перший досвід)

Національний інститут раку

Науково-дослідне відділення пухлин органів черевної порожнини та заочеревинного простору

Директор Національного інституту раку, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор **І.Б. Щепотін**; головний науковий співробітник, доктор медичних наук **О.О. Колеснік**; провідний науковий співробітник, кандидат медичних наук **А.В. Лукашенко**; старший науковий співробітник **А.А. Бурлака**; завідувач відділенням, кандидат медичних наук **В.В. Приймак**; лікар-рентгенолог рентген-діагностичного відділення **О. В. Ганіч**

Ключові слова: метастатичний колоректальний рак, in-situ split, двоетапні резекції печінки

Резюме

Близько 50 % пацієнтів із колоректальним раком (КРР) мають метастатичне ураження печінки, 20-34 % з яких є синхронними. Згідно даних світових статистичних відомств, 80-90% хворих із IV стадії КРР мають нерезектабельні форми метастатичного ураження печінки. Основною проблемою при розгляді резектабельності метастатичного КРР (мКРР) із ураженням печінки є можливість залишити достатній об'єм паренхіми органу, оскільки гостра печінкова недостатність (ГПН) залишається одним із найбільших ризиків розвитку ускладнення та смертність в ранньому післяопераційному періоді при розширених (великих) гемігепатектоміях.

Метою нашого дослідження було застосувати хірургічну тактику асоційованого in-situ split розділення печінки та лігування порталльної вени (АРП-ЛПВ), розроблену групою хірургів в Регенсбурзі на базі Національного інституту раку.

Ми проаналізували та порівняли результати лікування клінічних випадків мКРР із застосуванням АРП-ЛПВ (n = 3) та стандартних двоетапних резекцій (СДР) печінки (n = 3). Медіана часового проміжку між хірургічними етапами АРП-ЛПВ склала 10±1 діб, при СДР - 56±11,3 діб, p = 0,001. Медіана

відсоткових часток гіпертрофії у хворих групи АРП-ЛПВ була 68%, в групі СДР 56% ($p = 0,39$). В обох групах післяопераційні ускладнення не перевищували ступінь ІІІа згідно класифікації Clavien-Dindo. Період спостереження за пацієнтами групи АРП-ЛПВ склав $5 \pm 2,5$ міс. в групі СДР - $4 \pm 3,6$ міс.

Отримані первинні дані свідчать про безпечність виконання АРП-ЛПВ у хворих на мКРР. Така хірургічна тактика дозволяє знизити ризики ГПН при розширених резекціях печінки у хворих із білобарним метастатичним ураженням органу.

Вступ

Захворюваність на колоректальний рак (КРР) впродовж останніх 10 років стійко зростає в усіх країнах світу. ВООЗ щорічно реєструє понад 940 тис. нових випадків захворювання та близько 500 тис. смертей від КРР^[2]. За даними Національного канцер-реєстру, в Україні КРР посідає 3–4 місце в структурі смертності від злоякісних новоутворень^[1]. За останній календарний рік вперше виявлений рак ободової та прямої кишки відповідно у 8881 та 10069 осіб^[1].

Найчастіше органами-мішенями метастатичного ураження при КРР є печінка та легені. В 50% хворих на КРР виявляють метастази в печінці, в 1/3 випадків метастази в печінку є синхронними з первинною пухлиною^[10]. Згідно даних світових статистичних відомств, 80-90% хворих із ІV стадією КРР мають нерезектабельні форми метастатичного ураження печінки^[18]. Медіана виживаності у таких хворих без хірургічного лікування перебуває в межах 6 - 12 місяців, застосування сучасної хіміотерапії може підвищити виживаність хворих до 19 місяців^[31].

Активний розвиток гепатобіліарної хірургії дозволив суттєво розширити показання до хірургічного лікування при метастатичному колоректальному раку (мКРР). Впродовж останніх 20 років було проведено суттєвий перегляд критеріїв резектабельності печінки при метастатичному ураженні^[29]. На сьогодні такі критерії як кількість метастазів в печінці, наявність

позапеченкового ураження, необхідність резекції крупних судин та суміжних органів є відносними обмеженнями в плануванні хірургічного лікування. Основною проблемою печінкової хірургії даної категорії хворих є брак залишкової паренхіми печінки при численних білобарних метастазах. Гостра печінкова недостатність залишається одним із найбільших ризиків розвитку ускладнення та смертності в ранньому післяопераційному періоді при розширених (великих) гемігепатектоміях ^[19,23]. Однак, певні хірургічні успіхи були досягнуті і в даній категорії хворих шляхом впровадження методик двоетапних резекцій печінки, а також застосування методів прискорення гіпертрофії залишкової паренхіми печінки. Таким чином, безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування хворих із обширними ураженнями печінки є найбільш дискутабельним питанням. А запропоновані новітні методики, потребують застосування ресурсів наукових розробок, досвіду хірургів та онкологів з метою оптимізації хірургічного лікування в умовах двоетапних резекцій мКРР ^[7,12].

Нещодавно була запропонована новітня хірургічна методика під назвою - асоційоване in-situ split розділення печінки та лігування порталльної вени (АРП-ЛПВ), ("Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy" (ALPPS)), із подальшою швидкою гіпертрофією залишкової культури печінки (ЗКП) та повторним хірургічним втручанням з метою видалення ураженої долі ^[1]. Така тактика з позитивними результатами була вперше застосована Schlitt та колегами ^[13] в Регенсбурзі у 2007 р., та представлена на науковому конгресі в Німеччині у 2010 р. ^[6]. На теперішній час у провідних онкологічних центрах активно досліджуються двоетапні резекції печінки із використанням АРП-ЛПВ ^[30].

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності хірургічного лікування хворих на мКРР шляхом застосування хірургічної тактики АРП-ЛПВ.

Матеріал та методи

Проведено аналіз результатів лікування хворих на мКРР (n = 68), які отримували резекції печінки в науково дослідному відділенні пухлин органів черевної порожнини та заочеревинного простору Національного інституту раку в період 2013-2014 рр.

В 6-ти хворих були застосовані підходи двоетапних резекцій. Із них у 3-х (50%) клінічних випадках була виконана методика стандартної двоетапної резекції (СДР) - при наявності синхронних білобарних метастазів КРР в печінку, першим етапом проводилось комбіноване видалення первинної пухлини та віддалених метастазів з лівої долі печінки із перев'язкою правої гілки портальної вени. Далі проводилось 2-3 цикли поліхіміотерапії (ПХТ) та переоцінка резектабельності з метою виконання правобічної гемігепатектомії.

В 3-х хворих були виконані резекції за методикою асоційованого in-situ split розділення печінки та лігування портальної вени. Необхідність виконання АРП-ЛПВ було обгрунтовано даними 3-фазової спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) та результатами волюметрії можливо допустимої ЗКП (>30 %).

При застосуванні методики in-situ split хірургічний доступ виконувався через L-подібну чи верхньо-серединну лапаротомію. Після ревізії всіх поверхів черевної порожнини виконували інтраопераційне ультразвукове дослідження паренхіми печінки. Початкову мобілізацію правої долі печінки не виконували - застосовували принцип «переднього доступу» до нижньої порожнистої вени^[2]. При розсіченні паренхіми печінки застосовували методику “Hanging Maneuver” (гумовий тримач проводився між передньо-медіальною поверхнею позапечінкового сегменту нижньої порожнистої вени чи венозною зв'язкою, верхня межа тунелю розташована між устям 3-х печінкових вен, а нижня між 3-ма ніжками глісону; після тунелізації та зведення тримача, виконують трансекцію паренхіми печінки, вектор якої спрямований на проекцію заведеної стрічки).

Транссекцію паренхіми печінки здійснювали за допомогою ультразвукового диссектора, монополярного коагулятора та лазеро-аргонового скальпеля. Під час виконання трансекції паренхіми печінки застосовували методику керованої гіпотензії, маневр Прінгла не використовували в жодному разі. Після виконання розсічення паренхіми на обох резекційних поверхнях встановлювали гемостатичний матеріал та дренажну трубку з метою запобігання рубцювання та “зникнення” лінії резекції.

Стандартом обстеження хворих перед 2-м етапом резекції була СКТ з метою виконання повторної волюметрії ЗКП та оцінки ступеня гіпертрофії останньої. Нами застосовувалась “ручна” волюметрія із використанням принципу шайб [3]²⁴. Такий підхід дозволив оцінити швидкість гіпертрофії ЗКП та порівняти останню із класичним підходом досягнення гіпертрофії паренхіми печінки шляхом лігування гілки ПВ. СКТ виконували через 7-9 діб від після 1-го хірургічного етапу. При підтвердженні адекватної гіпертрофії за даними обстеження та відсутністю протипоказів до операції виконувався 2-й етап. Після завершення хірургічного лікування, пацієнти проходили обстеження та отримували лікування згідно затверджених стандартів та локальних протоколів.

Результати

Проведено аналіз найближчих результатів хірургічного лікування хворих на мКРР. Всім хворим з групи асоційованого in-situ split розділення печінки другий етап виконано в повному обсязі. (Таблиця 1). Із 3-х хворих групи СДР другий етап вдалося виконати 2-м пацієнтам, оскільки в 3-го хворого при контрольному обстеженні на фоні проведення ПХТ діагностували прогресування метастазів в печінці та метакронні метастатичні вогнища в легенях.

Таблиця 1

Характеристика хворих

ПАЦІЄНТИ	ВІК	СТАТЬ	ГІСТОЛОГІЧНИЙ ТИП ПЕРВИННОЇ ПУХЛИНИ	СТАДІЯ ЗАХВОРЮВАННЯ (TNM, 6-Е ВИДАННЯ)	ПХТ
----------	-----	-------	--	---	-----

ГРУПА АРП-ЛПВ:					
1	44	Ж	аденокарцинома	pT ₃ pN ₀ M ₀ ,G ₃	Не проводилась до оперативного лікування на печінці
2	61	Ж	аденокарцинома	pT ₄ pN ₁ M ₀ ,G ₂	4 курси FOLFOX-6
3	60	Ж	аденокарцинома	pT ₄ pN ₀ M ₀ ,G ₄	6 курсів FOLFOX-6
Група СДР:					
1	50	Ч	аденокарцинома	pT ₄ pN ₀ M ₁ ,G ₄	2 курси FOLFOX-6
2	48	Ч	аденокарцинома	pT ₃ pN ₁ M ₁ ,G ₃	3 курси FOLFOX-6
3	52	Ж	аденокарцинома	pT ₄ pN ₀ M ₁ ,G ₄	2 курси FOLFOX-6

У одному клінічному випадку групи АРП-ЛПВ метастази в печінці діагностували синхронно із первинною пухлиною, у 2-х пацієнтів вони були метакронними. В групі СДР всі пацієнти мали синхронне метастатичне ураження печінки. В усіх 6-ти хворих було досягнуто R0-резекція із мінімальним відступом від краю пухлини > 5 мм.

Вікова медіана склала 60 та 50 р., відповідно в групі АРП-ЛПВ та СДР, статевий розподіл не мав достовірної різниці. Групи оперованих хворих були однорідними за гістологічною будовою первинної пухлини (аденокарцинома зі ступенем диференціювання G₂₋₄). Медіана часового проміжку між хірургічними етапами АРП-ЛПВ склала 10±1 діб, при СДР - 56±11,3 діб, p = 0,001 (Таблиця 2).

Характеристика хірургічних втручань обох груп представлена в Таблиці 2. В 2-х клінічних випадках була виконана класична двоетапна резекція АРП-ЛПВ, у 1 випадку - з приводу метастатичного колоректального раку із синхронним ураженням печінки (сМ-КРР) - комбінована резекція сигмовидної кишки із розширеною правобічною гемігепатектомією на Sg 4b. У 2-х випадках пацієнти при резекціях in-situ split отримували хіміотерапію до проведення

резекцій печінки (Таблиця 2). В жодному клінічному випадку після 1-го та 2-го етапів при АРП-ЛПВ не було зареєстровано гострої печінкової недостатності.

В групі СДР в усіх трьох випадках перший етап передбачав резекцію первинної пухлини та атипове видалення синхронних віддалених метастазів лівої долі печінки та перев'язку правої гілки ПВ. Всі пацієнти отримували ПХТ в неoad'ювантному режимі перед 2-м етапом резекції печінки, в одному клінічному випадку було зареєстровано прогресування хвороби на фоні хіміотерапії (Таблиця 2). Таким чином завершити заплановане хірургічне лікування вдалось тільки у 2-х пацієнтів.

В дослідженні від Schlitt та ін., автори дотримувались 8-10 денного періоду перед виконанням 2-го етапу з видалення враженої долі печінки, а інші дослідники - 7^[5] чи 12^[9] діб між етапами резекції. Нами застосовано 9-11 денний період після завершення 1-го та початком 2-го хірургічного етапу резекції печінки. На момент проведення аналізу було успішно виконано 3 АРП-ЛПВ резекцій печінки, в одному клінічному випадку об'єм ЗКП складав (15%) у інших 3-х хворих, цей показник складав $\geq 30\%$. Медіана відсоткових часток гіпертрофії у хворих групи АРП-ЛПВ склала 68%, в групі СДР – 56% ($p = 0,39$). В деяких дослідженнях автори демонструють можливість виконання атипових резекцій ЗКП при АРП-ЛПВ з приводу білобарних метастазів^[27], однак ми не виконували таких резекцій.

Таблиця 2

Характеристика хірургічних втручань

ПАЦІЄНТИ	ОБ'ЄМ РЕЗЕКЦІЇ	ВІДСОТКОВА ЧАСТКА ЗКП (%)	ВІДСОТКОВА ЧАСТКА ГІПЕРТРОФІЇ ЗКП	ІНТЕРВАЛ МІЖ ЕТАПАМИ АРП-ЛПВ (ДОБА)
ГРУПА АРП-ЛПВ				
1	Комбінована резекція сигмовидної кишки із правобічною гемігепатектомією, розширеною на Sg 4	30	68	11

2		Розширена правобічна гемігепатектомія на Sg 4	38	54	9
3		Розширена правобічна гемігепатектомія на Sg 4, тотальна каудальна лобектомія (Sg 1)	15	86	10
ГРУПА СДР					
1	I етап	Комбінована лівобічна геміколектомія із атиповою резекцією Sg 2 печінки, лігуванням правої ніжки ПВ	20	45	64
	II етап	Розширена правобічна гемігепатектомія на Sg 4			
2	I етап	Комбінована резекція сигмовидної кишки із атиповою резекцією Sg 3 печінки, лігуванням правої ніжки ПВ	25	-	-
	II етап	Прогресування хвороби			
3	I етап	Комбінована лівобічна геміколектомія із атиповою резекцією Sg 4, 2 печінки, лігуванням правої ніжки ПВ	30	53	48
	II етап	Розширена правобічна гемігепатектомія на Sg 4			

Проведено аналіз найближчих та віддалених результатів лікування. Медіана спостереження за пацієнтами групи АРП-ЛПВ склала $5 \pm 2,5$ міс. в групі СДР - $4 \pm 3,6$ міс. Нами не зареєстровано смертності в 30 денному післяопераційному періоді та не виявлено ускладнень, які могли загрожувати життю (Таблиця 3). В групі АРП-ЛПВ в 2-х окремих хворих зареєстровано правобічний реактивний плеврит та рідинне відмежування в зоні резекції печінки, що було ліковано консервативним шляхом. В групі СДР діагностували пневмонію та нагноєння післяопераційної рани (1 випадок).

Таблиця 3

Безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування

Пацієнти	Ускладнення (Clavien-Dindo Classification)	Ліжкодень	Статус (живий/помер)	Прогресування (так/ні) та період спостереження
ГРУПА АРП-ЛПВ				
1	IIIa	31	Живий	Так, 8 місяців
2	II	21	Живий	Ні, 5 місяців
3	I	25	Живий	Ні, 3 місяці
ГРУПА СДР				
1	II	30	Живий	Ні, 4 місяці
2	II	8	Живий	Так, 2 місяці
3	IIIa	26	Живий	Ні, 9 місяців

Медіана перебування хворих на стаціонарному лікуванні склала 25 ± 5 та $26 \pm 11,6$ ліжко-днів відповідно при АРП-ЛПВ та СДР ($p = 0,6$). У 1 хворої було зареєстровано прогресування захворювання через 8 місяців після АРП-ЛПВ операції (метастатичне ураження Sg 2 печінки), остання отримує передопераційну хіміотерапію. На момент проведення аналізу в групі СДР прогресування захворювання не спостерігали.

На Рис.1 продемонстровано клінічний випадок пацієнтки К. 60 р. яка була госпіталізована із діагнозом: аденокарцинома сигмовидної кишки $pT_4pN_1M_0, G2$ комбіноване лікування (2013 р.), *prolongacio morbi* (mts hepar Sg 1, 4b, 5-8); 6 курсів ПХТ (FOLFOX-6, ефект – стабілізація), II клінічна група. За даними волюметрії СКТ та МРТ у хворої були множинні метакронні вогнища в правій

долі печінки, один із яких поширювався на Sg 4b, також виявлено метастаз в Sg 1 (Рис. 1А). Хворій запланували 2-етапну АРП-ЛПВ резекцію печінки, об'єм ЗКП складав близько 15%. Хвора успішно пройшла обидва етапи резекції

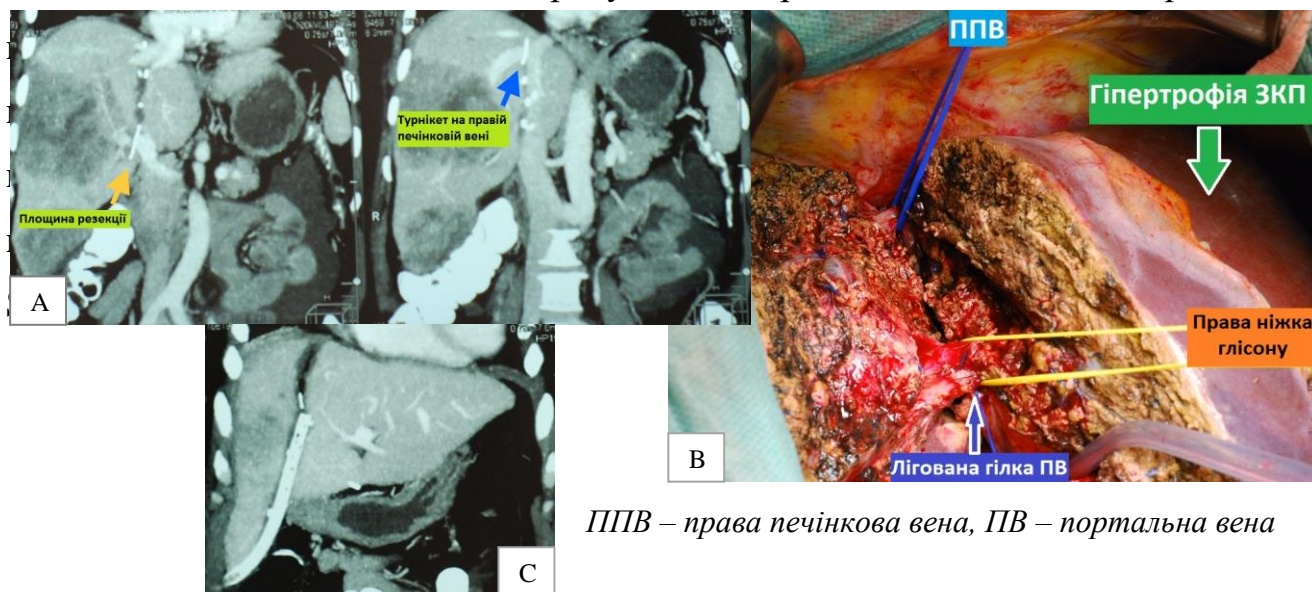


Рис. 1. СКТ хворої К. на 9-ту добу після 1-го етапу АРП-ЛПВ (А). Вигляд операційного поля хворої К. під час 2-го етапу АРП-ЛПВ (розширена правобічна гемігепатектомія на Sg 4, тотальна каудальна лобектомія (Sg 1), (В). Гіпертрофія ЗКП склала 86% від свого початкового об'єму (С).

Обговорення

За останнє десятиріччя резекції печінки при мКРР набули статусу стандартизованої та безпечної процедури, а більшість передових хірургічних центрів представили задовільні результати лікування цієї категорії хворих із рівнем післяопераційної смертності < 5%, а у групі пацієнтів без цирозу непухлинної тканини печінки - 1% [16]. У хворих на мКРР в тому числі із синхронним ураженням печінки R0-резекція залишається єдиним способом лікування, який дозволяє ефективно контролювати хворобу. Швидкість видужання пацієнта після перенесеної резекції печінки прямо пропорційно залежить від об'єму ЗКП [22]. Частота виникнення гострої печінкової недостатності (ГПН) в післяопераційному періоді за даними різними авторів зустрічається в діапазоні 1,2-32%, що залежить від об'єму ЗКП в кожному конкретному клінічному випадку [19]. Ризик виникнення ГПН збільшується коли об'єм ЗКП <25% від загального об'єму печінки (ЗОП) [26]. Для групи хворих які

мають виражені неонкологічні супутні захворювання печінки, зокрема цироз, співвідношення ЗКП/ЗОП має складати $\geq 40\%$, аналогічна ситуація і з групою пацієнтів які отримали неoad'ювантну поліхіміотерапію (нПХТ) [16]. Співвідношення ЗКП до маси тіла хворого (ЗКП/МТ) у випадку відсутності супутньої патології печінки має складати $< 0,5\%$, а у в протилежному випадку цей показник повинен перебувати на рівні $< 0,8\%$ з метою зменшення ризиків розвитку ГПН [3].

На сьогодні розроблені деякі методики, зокрема лігування портальної вени (ЛПВ), емболізація портальної вени (ЕПВ), які мають відомі переваги та недоліки при лікуванні мКРР. Але опубліковані результати із використанням двоетапних резекцій печінки у хворих із білобарним ураженням метастазами КРР продемонстрували обмеження можливостей застосування таких хірургічних тактик [2,11]. За останні роки звичним підходом в досягненні гіпертрофії ЗКП було застосування ЕПВ. Проте така тактика не завжди здатна забезпечити бажаний відсоток гіпертрофії, крім того ЕПВ асоціювався із достатньо високим рівнем (2,8%) втрати можливості резекції печінки [20]. За звичай для досягнення адекватного рівня гіпертрофії ЗКП із використанням ЕПВ необхідний часовий проміжок 2-8 тижнів [27], такий період може призводити до прогресування хвороби, що за даними різних авторів перебуває на рівні 17% [21]. Розроблена нещодавно методика АРП-ЛПВ за своїми попередніми результатами має перспективу компенсувати недоліки ЕПВ. У перших публікаціях від Schnitzbauer та ін. у групі хворих ($n = 25$), вдалось досягти швидкої та ефективною гіпертрофії ЗКП [27]. Автори продемонстрували медіану гіпертрофії 74% через 9 діб після першого етапу. Лі та ін. також відзначили швидку гіпертрофію ЗКП після АРП-ЛПВ та через 2 тижні виконали цій підгрупі пацієнтів правобічну трисекціонектомію [22].

Концепція на якій основана методика АРП-ЛПВ була відкрита раніше (2004 р.) [30], однак такий підхід отримав новий зміст та можливості застосування в умовах хірургії мКРР [25]. Вважається, що лігування правої ніжки портальної вени має супроводжуватись реактивною перфузією правої долі

печінки через міждольові внутрішньопечінкові судини та колатеральні гілки протилежної долі^[8]. Така думка була нещодавно підтверджена клінічним дослідженням^{[4]15}. Техніка АРП-ЛПВ передбачає класичне лігування правої гілки портальної вени та одночасне розділення паренхіми печінки. Останнє може виконуватись вздовж серповидної зв'язки (резекція Sg 2,3 від решти паренхіми печінки), як це було продемонстровано авторами^[27], чи із атиповою резекцією Sg 4b^[14]. Доведено, що АРП-ЛПВ достовірно прискорює процеси гіпетрофії паренхіми печінки у порівнянні із класичним лігуванням ніжки портальної вени (ріст за добу складає 22% та 3% відповідно)^[7]. Marcello D. та співавтори продемонстрували, що більш тривалий період (4 тижні) між хірургічними етапами дозволяє досягти гіпертрофії ЗКП до 200%, однак у таких хворих відмічаються більші технічні складнощі при 2-му етапі через виражений злуковий процес^[4].

Існує категорія хворих мКРР, які не підлягають комбінованому чи етапному хірургічному лікуванню через розповсюджене ураження печінки метастатичною хворобою, супутню патологію та неонкологічні захворювання печінки, та які традиційно отримують паліативну чи симптоматичну терапію. Хірургічна тактика із використанням АРП-ЛПВ вважається новітньою через те, що її застосування зменшує частку таких пацієнтів. Показанням до АРП-ЛПВ при мКРР є нерезектабельність навіть при застосуванні класичного двоетапного хірургічного підходу^[17]. Тому ми переконані, що підвищені ризики, пов'язані із технічною складністю АРП-ЛПВ є допустимими у зв'язку із підвищенням кількості хворих на мКРР, яким виконали видалення метастатичних вогнищ в печінці.

Крім того, ми дотримуємось тієї точки зору, що АРП-ЛПВ слід застосовувати при мКРР проводячи ретельний “відбір кандидатів”. Останнє дозволить досягти безпечної R0-резекції у випадку білобарного метастатичного ураження печінки при мКРР. Однак з метою підтвердження ефективності запропонованої методики необхідно оцінити віддалені результати лікування.

Вважається, що широке застосування хіміотерапії при мКРР у неоад'ювантному режимі розширить показання до АРП-ЛПВ у випадках часткової чи повної регресії. Однак застосування нПХТ може збільшувати ризики синдрому синусоїдальної обструкції та інших токсичних уражень непухлинної тканини печінки, що також корелює із ризиками гострої печінкової недостатності в післяопераційному періоді, отже такі пацієнти можуть бути прооперовані із застосуванням АРП-ЛПВ. Таким чином, мультидисциплінарний підхід при мКРР із застосуванням нПХТ згідно затверджених міжнародних рекомендацій призведе до збільшення когорти пацієнтів, яким необхідне виконання досліджуваного хірургічного способу лікування.

Висновки

Хірургічна тактика лікування із застосуванням АРП-ЛПВ дозволяє знизити ризики гострої печінкової недостатності при розширених резекціях печінки у хворих на КРР із білобарним метастатичним ураженням.

Отримані первинні дані свідчать про безпечність виконання АРП-ЛПВ у хворих на мКРР.

Досліджувана хірургічна тактика є технічно складною та її слід застосовувати в умовах спеціалізованих хірургічних центрах, проводячи ретельний “відбір кандидатів”. Розробка критеріїв до застосування АРП-ЛПВ є перспективним напрямком досліджень.

Список літератури

1. Рак в Україні, 2011-2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / І.Б. Щепотін [та ін.] // Бюл. Національного канцер-реєстру України. – К., 2013. – № 14. – 124 с.
2. A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases / V.W. Lam, J.M. Laurence, E. Johnston [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2013. – Vol. 15. – P. 483–491.
3. ALPPS in right trisectionectomy: a safe procedure to avoid postoperative liver failure? / J. Li, P. Girotti, I Königsrainer [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2013. – Vol. 17, № 5. – P. 956–961.
4. Anterior approach liver resection with the liver hanging maneuver. Technique and indications / K.J. Oldhafer, M. Donati, M. Lipp [et al.] // *Chirurg.* – 2012. – Vol. 83. – P. 65–70.
5. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks / F.A. Alvarez, V. Ardiles, R. Sanchez Claria [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2013. – Vol. 17. – P. 814–821.
6. Clavien P.A. Note from the editors on the ALPPS e-Letters-to-the-Editor / P.A. Clavien, K.D. Lillemoe // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol. 256. – P. 552.
7. Combination of in situ split and portal ligation: lights and shadows of a new surgical procedure / M. Donati, G.A. Stavrou, F. Basile [et al.] // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol. 256. – P. e11–e12.
8. Comparative study of portal vein embolization versus portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant using a mini-pig model / C. Wilms, L. Mueller, C. Lenk [et al.] // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol. 247. – P. 825–834.
9. Donati M. Current position of ALPPS in the surgical landscape of CRLM treatment proposals / M. Donati, G.A. Stavrou, K.J. Oldhafer // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 39. – P. 6548–6554.
10. Evaluation of the safety and efficacy of simultaneous resection of primary colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases / R. Yoshioka, K. Hasegawa, Y. Mise [et al.] // *Surgery.* – 2014. – Vol. 155, № P. 478–485.
11. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome / A. Brouquet, E.K. Abdalla, S. Kopetz [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 1083–1090.
12. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection / W.T. Knoefel, I. Gabor, A. Rehders [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2013. – Vol. 100. – P. 388–394.
13. In situ split with portal vein ligation induces rapid left lateral lobe hypertrophy enabling two-staged extended right hepatic resection / A. Schnitzbauer, S.A. Lang, S. Fichtner-Feigl [et al.]. – Berlin: Oral Presentation, 2010. – 35 p.
14. Integration of 3D volumetry, portal vein transection and in situ split procedure: a new surgical strategy for inoperable liver metastasis / K.J. Oldhafer, M. Donati, T. Maghsoudi [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2012. – Vol. 16. – P. 415–416.
15. Intrahepatic left to right portoportal venous collateral vascular formation in patients undergoing right portal vein ligation / van K.P. Lienden, L.T. Hoekstra, R.J. Bennink, van T.M. Gulik // *Cardiovasc Int. Radiol.* – 2013. – Vol. 36, № 6. – P. 1572–1579.
16. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade / W.R. Jarnagin, M. Gonen, Y. Fong [et al.] // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 236, № 4. – P. 397–406.
17. Liver remnant hypertrophy induction--how often do we really use it in the time of computer assisted surgery? / G.A. Stavrou, M. Donati, K.I. Ringe [et al.] // *Adv. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 57. – P. 251–258.
18. NCCN Guidelines colon cancer. Version 3.2014
19. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) / N.N. Rahbari, O.J. Garden, R. Padbury [et al.] // *Surgery.* – 2011. – Vol. 149. – P. 713–724.
20. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review / van K.P. Lienden, van den J.W. Esschert, de W. Graaf [et al.] // *Cardiovasc Int. Radiol.* – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. 25–34.
21. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a metaanalysis / A. Abulkhir, P. Limongelli, A.J. Healey [et al.] // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol. 247, № 1. – P. 49–57.
22. Preoperative contralateral portal vein embolization before major hepatic resection is a safe and efficient procedure: a large single institution experience / G. Giraud, M. Greget, E. Oussoultzoglou [et al.] // *Surgery.* – 2008. – Vol. 143, № 4. – P. 476–482.
23. Percentage of future liver remnant volume before portal vein embolization influences the degree of liver regeneration after hepatectomy / H. Okabe, T. Beppu, S. Nakagawa [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2013. – Vol. 17. – P. 1447–1451.
24. Quantitative radiology: automated CT liver volumetry compared with interactive volumetry and manual volumetry / K. Suzuki, M.L. Epstein, R. Kohlbrenner [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2011. – Vol. 197, № 4. – P. W706–712.

-
25. Reply to letter: “The ALPPS procedure for extended indications in liver surgery: an old finding applied in surgical oncology” / A.A. Schnitzbauer, S.A. Lang, H. Lang, H.J. Schlitt // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 257, № 6. – P. e27.
 26. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization / D. Azoulay, D. Castaing, A. Smail [et al.] // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 231, № 4. – P. 480–486.
 27. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings / A.A. Schnitzbauer, S.A. Lang, H. Goessmann [et al.] // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol. 255, № 3. – P. 405–414.
 28. Using NCCN clinical practice guidelines in oncology to measure the quality of colorectal cancer care in the veterans health administration / G.L. Jackson, L.L. Zullig, S.Y. Zafar [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2013. – Vol. 11, № 4. – P. 431–441.
 29. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement / R.B. Adams, T.A. Aloia, E. Loyer [et al.] // *HPB (Oxford)*. – 2013. – Vol. 15. – P. 91–103.
 30. Sotiropoulos G.C. The ALPPS procedure for extended indications in liver surgery: an old finding applied in surgical oncology / G.C. Sotiropoulos, G. Kouraklis // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 257, № 6. – P. e26.
 31. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus / R. Adam, A. De Gramont, J. Figueras [et al.] // *Oncologist*. – 2012. – Vol. 17, № 10. – P. 1225–1239.