

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.683>

<https://orcid.org/0000-0002-6116-2930>

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Rokas Račkauskas

# Chemoterapijos įtaka pooperacinei kepenų regeneracijai

**DAKTARO DISERTACIJA**

Medicinos ir r sveikatos mokslai,  
Medicina M 001

VILNIUS 2024

Disertacija buvo parengta 2018–2023 metais Vilniaus universitete. Tyrimą rėmė Lietuvos mokslo taryba, suteikusi stipendiją už akademinį pasiekimą.

**Mokslinis vadovas – Prof. habil. dr. Kęstutis Strupas** (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Gynimo taryba:

**Pirmininkas:** Prof. dr. Tomas Poškus (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

**Nariai:**

Doc. dr. Saulius Mikalauskas (Graco universitetinė ligoninė, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

Prof. dr. Vytautas Kasiulevičius (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

Prof. dr. Janina Tutkuvienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

Prof. habil. dr. Jonas Valantinas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2024 m. spalio mėn. 30 d. 15 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų konferencijų salėje. Adresas: Santariškių g. 2, LT-08661, Vilnius, Lietuva.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu: <https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.683>

<https://orcid.org/0000-0002-6116-2930>

VILNIUS UNIVERSITY

Rokas Račkauskas

# Impact of Chemotherapy on Postoperative Liver Regeneration

**DOCTORAL DISSERTATION**

Medicine and Health Sciences,  
Medicine M 001

VILNIUS 2024

This dissertation was prepared between 2018 and 2023 at Vilnius University. The research was supported by the Research Council of Lithuania, which provided a scholarship for academic achievements.

**Academic supervisor – Prof. Habil. Dr. Kęstutis Strupas** (Vilnius University Medicine and Health Sciences, Medicine - M 001).

Defence council:

**Chairman:** Prof. Dr. Tomas Poškus (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine - M 001).

**Members:**

Assoc. Prof. Dr. Saulius Mikalauskas (Graz University Hospital, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Vytautas Kasiulevičius (Vilnius university, Medicine and Health Sciences, Medicine - M 001),

Prof. Dr. Janina Tutkuvienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine - M 001),

Prof. Habil. Dr. Jonas Valantinas (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine - M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 15:00 on the 30th of October 2022 in meeting room E122 of the Vilnius University Hospital Santaros Klinikos. Address: Santariškių Str., house No. 2, Room No. B325B, Vilnius, Lithuania. Tel. +37052365000; e-mail: [info@santa.lt](mailto:info@santa.lt).

The text of this dissertation can be accessed through the Library of Vilnius University as well as on the website of Vilnius University: <https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

# TURINYS

1. ĮŽANGA .....	9
1.1 Darbo aktualumas.....	9
1.2 Darbo tikslas.....	9
1.3 Darbo uždaviniai .....	10
1.4 Darbo naujumas .....	10
2. LITERATŪROS APŽVALGA .....	11
2.1 Epidemiologija .....	11
2.1.2 Metastazinio kolorektinio vėžio epidemiologija .....	11
2.1.3 Kitų navikų metastatinė liga.....	12
2.2 Metastazių patofiziologija.....	14
2.3 Radiologinė diagnostika .....	15
2.4 Metastatinės ligos gydymas .....	18
2.4.1 Chirurginis gydymas .....	18
2.4.1.1 Kepenų rezekcija .....	21
2.4.1.2 Kepenų abliacija.....	24
2.4.1.3 Kombinuotos procedūros .....	25
2.4.1.4 Embolizacija.....	25
2.4.1.5 Kepenų transplantacija .....	26
2.4.2 Sisteminis gydymas.....	26
2.5 Chirurginio gydymo komplikacijos .....	27
2.5.1 Kepenų nepakankamumas.....	27
2.5.2 Kraujavimas .....	29
2.5.3 Tulžies latakų komplikacijos.....	29
2.5.4 Infekcinės komplikacijos .....	30
2.6 Kepenų regeneracija.....	31
3. DISERTACIJOS TEIGINIAI.....	37
4. METODIKA.....	38
5. REZULTATAI .....	43

6. APTARIMAS.....	56
7. IŠVADOS.....	64
8. PRAKTINĖ REIKŠMĖ.....	65
9. TYRIMO TRŪKUMAI.....	66
10. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	67
11. SANTRAUKA .....	93
12. MOKSLINIAI STRAIPSNIAI IR PRANEŠIMAI DISERTACIJOS TEMA.....	122
GYVENIMO, KŪRYBINĖS IR MOKSLINĖS VEIKLOS APRAŠYMAS .....	124
PUBLIKACIJOS.....	136
PRIEDAI .....	139
PADĖKA.....	141

## SANTRUPOS

<b>ALBI</b>	albumino-bilirubino indeksas
<b>ALPPS</b>	Asocijuota kepenų padalinimo ir vartų venos ligavimo operacija
<b>ALT</b>	Alanininė aminotferazė
<b>AST</b>	Aspartatinė aminotferazė
<b>CA 19.9</b>	Vėžio antigenas 19.9
<b>C-D</b>	Clavien–Dindo
<b>CEA</b>	Karcinoembrioninis antigenas
<b>CEUS</b>	kontrastu sustiprintas ultragarsinis tyrimas
<b>CRC</b>	Kolorektinis vėžys
<b>CTC</b>	cirkuliuojančio naviko ląstelės
<b>DCE-MRT</b>	dinaminė kontrastinė magnetinio rezonanso tomografija
<b>DFS</b>	išgyvenamumas be ligos
<b>DWI</b>	difuzinis svertinis vaizdas
<b>ECM</b>	tarpląstelinis matriksas
<b>ELISA</b>	imunofermentinis tyrimas
<b>EMT</b>	epitelinė mezenchimė transformacija
<b>ERCP</b>	endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija
<b>FNH</b>	lokali židininė hiperplazija
<b>FOLFOX</b>	Leukovorinas, fluoruracilas, oksaliplatina
<b>FOLFOXIRI</b>	Leukovorinas, fluoruracilas, oksaliplatina, irinotekanas
<b>GE</b>	General Electrics
<b>GGT</b>	Gamma-glutamyl transferazė
<b>GIST</b>	gastrointestininės stromos tumoras
<b>HCC</b>	hepatoceliulinė karcinoma
<b>HGF</b>	hepatocitų augimo faktorius

<b>HSC</b>	kepenų žvaigždinės ląstelės
<b>IHC</b>	imunohistochemija
<b>KMI/BMI</b>	Kūno masės indeksas
<b>KPI</b>	kepenų parenchimą išsauganti operacija
<b>KT</b>	Kompiuterinė tomografija
<b>MDSC</b>	mieloidinės kilmės slopinančios ląstelės
<b>MELD</b>	model for end-stage disease/galutinė stadijos kepenų ligos modelis
<b>MRCP</b>	magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija
<b>MRT</b>	magnetinio rezonanso tomografija
<b>MWA</b>	mikrobangų abliacija
<b>PD-L1</b>	programuotas mirties ligandas 1
<b>PET</b>	pozitronų emisijos tomografija
<b>POD</b>	pooperacinė diena
<b>PSO</b>	pasaulio sveikatos organizacija
<b>RFA</b>	radiodažnuminė abliacija
<b>SPA</b>	protrobino laiko tyrimas
<b>ŠF</b>	šarminė fosfatazė
<b>TAM</b>	su naviku susiję makrofagai
<b>TGF-β1</b>	naviko augimo faktorius β1
<b>TNF</b>	naviko nekrozė faktorius
<b>uPa</b>	urokinazės tipo plazminogeno aktyvatoriaus
<b>US</b>	ultragarsinis tyrimas
<b>VEGF</b>	kraujagyslių endotelio augimo faktorius
<b>XELOX/CAPOX</b>	oksaliplatina ir kapecitabinas



# 1. ĮŽANGA

## 1.1 Darbo aktualumas

Modernėjant medicinai, vis daugiau ligų tampa išgydomos arba pratęsimas pacientų išgyvenamumas, taip pat gerėja ligų diagnostika. Tai ypač galima pastebėti onkologijos srityje. Kolorektinis vėžys yra trečia pagal pagal dažnumą onkologinė liga lemianti pacientų mirtingumą(1). 2020 metais naujų kolorektinio vėžio atvejų kiekis siekė beveik 2 milijonus ir apie 1 milijoną mirčių(2). Dėl pagerėjusios diagnostikos ir prevencinių programų pacientų 5-metų išgyvenamumas stipriai išaugo ir siekia 90%(3, 4). Metastatinė kepenų liga stipriai pablogina pacientų gyvenimo kokybę ir išgyvenamumą. Deja, apie 15-20% pacientų diagnozės nustatymo metu jau turi kepenų metastazes, o apie 20-50% pacientų gydymo eigoje jos išsivystys(5). Anksčiau, nesant radikalaus gydymo, nustačius kepenų metastazes, pacientai buvo pasmerkti gauti sisteminį gydymą arba tik paliatyvią pagalbą, tačiau progresuojant chirurginei technikai, pacientams atsirado šansas pasveikti(6). Atsiradus moderniai kepenų chirurginei technikai ir derinant su chemoterapija, pacientų, sergančių IV stadijos kolorektiniu vėžiu su kepenų metastazėmis, 5-metų išgyvenamumas padidėjo iki 50%(7). Pagrindinis kepenų rezekcinę apimtį ribojantis faktorius yra pooperacinis kepenų tūris, dėl ko gali išsivystyti kepenų nepakankamumas, padidinantys pooperacinį mirtingumą iki 80%(8). Nepaisant chemoterapijos teigiamo efekto pacientų išgyvenamumui, ji turi ir neigiamas pasekmes, sukeliant chemoterapinį kepenų pažeidimą ir taip apribojant pacientų galimybę sulaukti rezekcinės operacijos(9). Yra atlikta daugybė studijų, tiriančių chemoterapijos įtaką kepenų nepakankamui, tačiau rezultatai išlieka dviprasmiški(10-12). Tokie rezultatai iškėlė poreikį atlikti papildomas studijas vertinant kepenų rezekcijų rezultatus ir įvertinti chemoterapijos poveikį kepenų regeneracijai bei galimus molekulinis mechanizmus atsakingus už regeneraciją.

## 1.2 Darbo tikslas

Palyginti kepenų regeneravusį tūrį pacientams, sergantiems kolorektinio vėžio metastazėmis ir gerybine patologija, po atliktos kepenų rezekcinės operacijos bei artimuosius ir atokiuosius gydymo rezultatus.

### 1.3 Darbo uždaviniai

1. Palyginti pacientų, kuriems atliekama kepenų rezekcinė operacija, pooperacines išėitis atsižvelgiant į chemoterapinį gydymą ir prognozuojamą likutinį kepenų tūrį;
2. Įvertinti kepenų regeneracinių markerių dinamiką serume ir ekspresiją histologiniuose vaizduose;
3. Įvertinti kepenų funkciją pooperaciniu periodu;
4. Įvertinti kepenų regeneracinių žymenų įtaką kepenų pooperacinei regeneracijai;
5. Nustatyti kepenų metastazių artimuosius ir atokiuosius rezultatus Vilniaus Universitetinės Ligoninės Santaros Klinikose (VULSK) gydytiems pacientams.

### 1.4 Darbo naujumas

- Tai pirmas toks Lietuvoje atliktas tyrimas, tyrinėjantis artimuosius bei atokiuosius kepenų metastazių gydymo rezultatus;
- Tai pirmasis tyrimas Lietuvoje, siekiantis nustatyti chemoterapijos įtaką kepenų regeneracijai;
- Tai pirmasis tyrimas tiriantis kepenų regeneracinių žymenų HGF ir TGFβ1 įtaką žmonėse, Lietuvoje ir pasaulyje.

## 2. LITERATŪROS APŽVALGA

### 2.1 Epidemiologija

Onkologinės ligos dar vadinamos civilizacijos ligomis, yra antra pagal dažnumą mirties priežastis pasaulyje, 2022 metais siekė 20 milijonų naujų atvejų ir beveik 10 milijonų mirčių(13). Jungtinėse Amerikos Valstijose numatoma, kad 2024 metais bus diagnozuojama apie 2 milijonai naujų atvejų ir apie 600.000 mirčių(14).

#### 2.1.1 Kolorektinio vėžio epidemiologija

Kolorektinis vėžys yra trečia pagal dažnį naujai diagnozuojamo vėžio rūšis pasaulyje bei trečia dažniausia su vėžiu susijusi mirties priežastis(15, 16). Pozicija pasaulinėje statistikoje praktiškai nepasikeitė per 10 metų, tačiau naujų atvejų kiekis bei mirčių mažėja kiekvienais metais(16, 17). Pagrindinė mažėjimo priežastis yra efektyvių stebėjimo programų įdiegimas klinikinėje praktikoje, dėl ko ikivėžiniai pakitimai storioje žarnoje pašalinami dar ankstyvose stadijose(16). Pagrindiniai stebėjimo programų įrankiai yra slapto kraujo išmatose testas bei kolonoskopija(18, 19). Lietuvoje storosios žarnos vėžio programa įdiegta nacionaliniu lygmeniu nuo 2014 metų ir į ją įtraukiama daugiau nei pusė populiacijos, kas lėmė ankstyvą storosios žarnos vėžio diagnostiką ir pagerėjusį išgyvenamumą(20).

Kolorektinio vėžio pasiskirstymo tendencijos išlieka nepakitusios per paskutinius kelerius metus. Išsivysčiusiose šalyse kolorektinio vėžio dažnis yra 3-4 kartus didesnis negu besivystančiose(21). Besivystančiose regionuose, tokiuose kaip rytų Europos, pietinės Azijos, pietų Amerikos, kolorektinio vėžio atvejų kiekis didėja(22, 23). PSO ataskaitoje pateikiama, kad susirgti kolorektiniu vėžiu rizika yra stipriai susijusi su alkoholio vartojimu, rūkymu, apdorotos ir raudonos mėsos vartojimu, antsvoriu bei nutukimu(21).

#### 2.1.2 Metastazinio kolorektinio vėžio epidemiologija

Nepaisant mažėjančio sergamumo kolorektiniu vėžiu ir mirtingumo nuo jo, penktadalis pacientų jau diagnozės nustatymo metu yra priskiriami IV stadijai ir apie 50 % pacientų bus nustatomos kepenų metastazės gydymo eigoje (24, 25). Pacientų, sergančių IV stadijos kolorektiniu vėžiu, bendras 5 metų išgyvenamumas, nepaisant šiuolaikinio gydymo, išlieka nepakankamas ir siekia 14%(26). Yra daug faktorių, kurie daro įtaką pacientų, sergančių metastatiniu kolorektiniu vėžiu, išgyvenamumui – kolorektinio

vėžio kilmės storioje žarnoje, vėžio mikroaplinkos, imuninio fenotipo bei vėžio genetikos (27-29). Sisteminė chemoterapija išlieka auksiniu gydymo standartu, pacientams, sergantiems kepenų metastatine liga. Atsiradus šiuolaikiniam sisteminiam gydymui, pacientų išgyvenamumas vidutiniškai padvigubėjo ir siekia 12 mėn.(30). Tobulėjant kepenų chirurginiam gydymui, vis daugiau pacientų, sergančių kepenų metastatine liga, gali būti radikaliai išoperuoti, jų išgyvenamumas gali siekti 16–71 % (31, 32). Chirurginio gydymo rezultatai priklauso nuo labai daug modifikuojamų ir nemonifikuojamų faktorių, kurie bus apžvelgti kituose skyriuose.

### 2.1.3 Kitų navikų metastatinė liga

Gerėjant gydymo ir išgyvenamumo rezultatams kolorektinėje chirurgijoje, pradėjo keistis požiūris ir į kitų lokalizacijų vėžius. Šiandienės tarptautinės gairės nerekomenduoja rutiniškai taikyti kepenų rezekcijų kitų lokalizacijų vėžiams, nes nėra pakankamai įrodymų, kad kepenų rezekcija prailgintų pacientų išgyvenamumą, o siūlo tęsti šiuo metu galiojanti auksinį gydymo standartą – sisteminį gydymą (33-35). Tačiau literatūroje atsiranda vis daugiau įrodymų, kad atrinktiems pacientams kepenų rezekcija prailgina vidutinį pacientų išgyvenamumą iki 23–49 mėnesių sergant išplitusia onkologine liga (36). Konkretūs rezultatai labai priklauso nuo pirminio naviko lokalizacijos ir įvairių rizikos veiksnių.

Neuroendokrininiai navikai, nors bendrai turi gerą prognozę, palyginus su kitais į kepenis plintančiais navikais, nepaisant to iki 77% atvejų gydymo eigoje metastazuoja į kepenis ir taip pablogina išgyvenamumą(37). Ieškant kaip prailginti pacientų, sergančių metastatine kepenų liga, išgyvenamumą, prie naujų sisteminio gydymo būdų buvo pradėta atlikinėti ir kepenų rezekcines operacijas. Kadangi randomizuotų tyrimų nėra, įrodymai remiasi retrospektyviniais duomenimis, kurie parodė, kad selektyviai atrinktais atvejais kepenų metastazių rezekcija, sergant neuroendokrininiu vėžiu, gali vidutiniškai prailginti pacientų išgyvenamumą 5 metus iki 60–80 % (38-40).

Taikant pacientų atranką skrandžio vėžio metastazių rezekcija prailgino pacientų išgyvenamumą iki 12–41 mėn. (41). Tačiau yra nustatyta, kad blogos prognozės rizikos faktoriai yra didelės, daugybinės bei sinchroninės metastazės bei metastazės, kurios siekia kepenų serozinį paviršių (42). Geriausi išgyvenamumo rezultatai po skrandžio vėžio kepenų metastazių rezekcijos buvo pasiekiami, kai pacientui išsivystydavo viena metachroninė metastazė (43).

Kasos vėžys yra vienas iš piktybiškiausių navikų, turinčių labai blogą prognozę. 5 metų išgyvenamumas siekia 20–25 % po radikali operacijos, o radikali operacija gali būti taikoma tik 20 % pacientų (44). 50% pacientų,

sergančių kasos vėžiu, diagnozės nustatymo metu jau turi kepenų metastazes, o trys ketvirtadaliai pacientų po radikalios operacijos patiria ligos atkrytį (45, 46). Auksinis gydymo standartas išlieka sisteminė chemoterapija. Tačiau literatūroje daugėja įrodymų, kad selektyviai atrinktiems pacientams su metachroninėmis kepenų metastazėmis, ypač oligometastatine liga, taikant kepenų rezekciją pacientų išgyvenamumas gali vidutiniškai prailgėti 4 kartus, palyginti su paliatyvia chemoterapija (47, 48).

Gastrointestinės stromos navikai (GIST) yra dažniausi mezenchiminės kilmės virškinimo trakto navikai ir sudaro iki 3 % visų virškinimo trakto navikų (49). Anksčiau kepenų rezekcija buvo vienintelis gydymo metodas pacientų, kuriems gydymo eigoje atsirasdavo kepenų metastazės iki kol buvo atrasta biologinė terapija, kuri šiuo metu yra auksinis gydymo standartas metastatiniam GIST(50). Kombinuojant biologinę terapiją ir kepenų rezekcijas galima prailginti pacientų laikotarpį be ligos (DFS) ir atitolinti ligos atkrytį (51).

Dažniausi ne virškinimo sistemos vėžiai, kurie metastazuoja į kepenis yra melanoma, krūties vėžys, sėklidžių, kiaušidžių, inkstų ląstelių. Šių vėžių gydymo rezultatai labai priklauso nuo ligos formos, vėžinių ląstelių morfologinių bei imunologinių savybių. Kadangi tarptautinėse gairėse kepenų metastazių rezekcija rekomenduojama tik atrinktiems pacientams, nėra daug patikimų rezultatų. Tačiau atsargiai atrinktiems pacientams su akies melanomos metastazėmis kepenų rezekcija gali pagerinti vidutinį išgyvenamumą nuo 6 mėn. iki 29 mėn. (52). Krūties vėžio kepenų metastatinės ligos gydymo rezultatai dažniausiai yra labai prasti, nes iš esmės yra skiriamas paliatyvus sisteminis gydymas ir nėra priimto sutarimo, ar kepenų rezekcija turi teigiamą efektą (53). Tačiau atrinktiems pacientams kepenų metastazių rezekcija gali prailginti išgyvenamumą 5 metus beveik 3 kartus, nuo 16,9 % iki 51,6 % (54). Metastazavusio sėklidžių vėžio į kepenis atveju rezekcija nerekomenduojama ir aprašomi tik pavieniai atvejai su sėkmingais rezultatais, kuomet taikoma personalizuota medicina (55). Kiaušidžių vėžys dažniausiai diagnozuojamas pažengusiose stadijose ir kepenų metastazės aptinkamos 18% atvejų (56). Kepenų rezekciją taikant kartu su optimalia citoredukcija gali prailginti pacientų išgyvenamumą 5 metus iki 20–50 % (36, 57, 58). Kombinuojant kepenų rezekciją ir sisteminį gydymą inkstų vėžio atveju galima pasiekti 38–62 % 5 metų išgyvenamumą.

Taigi, taikant kepenų rezekciją išplitusiems kepenų audinyje vėžiams kartu su sisteminiu gydymu, galima prailginti pacientų išgyvenamumą. Gydant visus metastatinius navikus galima įžvelgti vieną tendenciją – geriausi pacientų išgyvenamumo rezultatai pasiekiami, kai taikoma tinkamų pacientų atranka specifiniam gydymo metodui.

## 2.2 Metastazių patofiziologija

Kepenų metastazės tai pirminės lokalizacijos naviko plitimas į kepenų audinį. Šis reiškinys yra dažnas dėl unikalių kepenų anatominių ir fiziologinių savybių, kurios sudaro palankią aplinką vėžinių ląstelių kolonizacijai ir augimui (59). Metastazavimas į kepenis apima sudėtingą sąveiką tarp vėžinių ląstelių ir kepenų mikroaplinkos. Kepenų metastazių patofiziologinių procesų supratimas yra labai svarbus kuriant tikslingą taikinių terapiją bei pažengusias kepenų operacijas siekiant pagerinti pacientų išgyvenamumo rezultatus (60). Yra keletas mechanizmų, kurie dabar žinomi, kad dalyvauja kepenų metastazės formavimesi – anatominiai, kepenų mikroaplinkos ir tarpląstelinė sąveika bei molekuliniai signaliniai keliai.

### **Anatominiai mechanizmai:**

- Kepenys turi dvigubą kraujotaką iš kepenų arterijos ir vartų venos. Vartų vena drenuoja kraują iš virškinamojo trakto, kuriame dažnai yra vėžinių ląstelių iš pirminių navikų, tokių kaip gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžys (CRC) ir kasos vėžys, plonasis žarnynas, todėl kepenys yra dažna metastazavimo vieta.
- Kepenų kapiliarų baigtinė sinusoidinė struktūra palengvina cirkuliuojančių naviko ląstelių (CTC) sugaudymą ir sukibimą. Šie sinusoidai yra iškloti Kupferio ląstelėmis, kurios vaidina svarbų vaidmenį imuniniame atsake, bet taip pat gali sąveikauti su CTC, skatindamos metastazių augimą (61).

### **Naviko mikroaplinka (TME) ir ląstelių sąveika:**

- Kupferio ląstelės gali išskirti citokinus ir augimo faktorius, kurie skatina naviko ląstelių išgyvenimą ir dauginimąsi (62). Kepenų žvaigždėtosios ląstelės (HSC), kai aktyvuojamos Kupferio ląstelės kartu su vėžinėmis ląstelėmis, gali pertvarkyti tarpląstelinę matricą (ECM), padedant sukurti nišas metastazių implantacijai (63).
- Kepenų naviko mikroaplikoje yra daug imuninių ląstelių, citokinių ir augimo faktorių, kurie gali slopinti arba skatinti naviko augimą (64). Šių veiksnių pusiausvyra daro įtaką CTC kolonizacijai ir metastazių formavimuisi (65, 66). Su navikais susiję makrofagai (TAM) ir mieloidinės kilmės slopinančios ląstelės (MDSC) yra labai svarbios kuriant imunosupresinę aplinką, kuri palengvina metastazių formavimąsi (60, 67).

## Molekuliniai mechanizmai ir signaliniai keliai:

- **Epitelinis-mezenchiminis perėjimas (EMT):** EMT yra procesas, per kurį epitelio vėžinės ląstelės įgyja mezenchiminių savybių, tokiu būdu sustiprinamos jų migracinės ir invazines galimybės (68). Šį perėjimą reguliuoja keli ląsteliniai signaliniai keliai, įskaitant TGF- $\beta$ , Wnt /  $\beta$ -kateniną ir Notch, kurie taip pat yra aktyvūs kepenų metastazėse (66, 69, 70).
- **Angiogenezė ir kraujagyslių imitavimas:** kad metastazės augtų, joms reikalingas nuolatinis kraujo tiekimas. Angiogenezė, kurią skatina tokie veiksniai kaip kraujagyslių endotelio augimo faktorius (VEGF), yra labai svarbus vidinis metastazavusių ląstelių mechanizmas, kuris leidžia aprūpinti metastazes maistinėmis medžiagomis ir deguonimi (71, 72). Kai kurios vėžinės ląstelės taip pat gali imituoti kraujagysles, sudarydamos į kraujagysles panašias struktūras, kurios palengvina jų aprūpinimą krauju (73).
- **Imuninės sistemos išvengimas:** vėžinės ląstelės kepenyse turi arba sukuria mechanizmus, kad išvengtų imuninės sistemos aptikimo, pavyzdžiui, ekspresuoja imuninės kontrolės taško baltymus (pvz., PD-L1), kurie slopina T ląstelių aktyvumą (74, 75). Metastatinės ląstelės taip pat gali išnaudoti vidinius kepenų tolerancijos mechanizmus, kurie užkerta kelią pernelyg dideliame imuniniame atsakai iš žarnyno.

### 2.3 Radiologinė diagnostika

Kepenų metastazės yra 18–40 kartų dažnesni antriniai kepenų navikai palyginti su pirminiais, atsirandantys dėl įvairios kilmės pirminių vėžių, tokių kaip gaubtinės ir tiesiosios žarnos, krūties, plaučių ir kasos vėžys (76). Tikslus metastazių kepenyse nustatymas ir apibūdinimas yra labai svarbūs nustatant ligos stadijas, planuojant gydymą ir prognozuojant paciento išgyvenamumą. Radiologinė diagnostika vaidina pagrindinį vaidmenį nustatant ir įvertinant metastazes. Šioje apžvalgoje daugiausia dėmesio skiriama būdams, dažniausiai naudojamiems kepenų metastazių radiologiniam nustatymui, įskaitant ultragarsinį tyrimą (US), kompiuterinę tomografiją (KT), magnetinio rezonanso tomografiją (MRT) ir pozitronų emisijos tomografiją (PET).

## **Ultragarsinis tyrimas**

Ultragarsinis tyrimas dėl didelio prieinamumo, ekonomiško ir neinvazinio pobūdžio dažnai yra pirmos eilės vaizdinės diagnostikos būdas. US gali nustatyti kepenų metastazes kaip hipoechogeninius arba hiperechogeninius židinius, nors jo jautrumas priklauso nuo tyrėjo, paciento konstitucijos, jo jautrumas mažėja, kai židiniai yra mažesni nei 0,5 cm arba izoechogeniniai (77). Bendras ultragarsinio tyrimo jautrumas nustatant kepenų židinius siekia 69 % ir priklauso nuo lėtinių kepenų ligų, kepenų suriebėjimo, paciento konstitucijos (78). Kontrastinio ultragarsinio tyrimo (CEUS) atsiradimas žymiai pagerino aptikimo dažnį iki 95 %, o tai leidžia geriau apibūdinti židinius, išryškinant kraujagyslių modelius, ypač izoechogeninius ir nustatyti slaptas metastazes (78-80).

## **Kompiuterinė tomografija**

KT skenavimas plačiai naudojamas onkologinių ligų stadijavimui ir kepenų metastazėms aptikti, ypač dėl didelės erdvinės skiriamosios gebos, galimybės atvaizduoti visą pilvą bei galimybės atlikti radiologines rekonstrukcijas ir įvertinti organų tūrį (81). Kontrastinis KT (CeCT) vartų venos fazės metu yra veiksmingiausias, nes ši fazė išryškina kepenų parenchimą ir apibūdina hipovaskulines metastazes kaip hipodensinius pažeidimus (82, 83). Daugiafazė KT gali dar labiau padidinti jautrumą fiksuodama arterines ir uždelstas fazes, kurios naudingos hipervaskuliarioms metastazėms aptikti (84). Net ir skenuojant skirtingais režimais ir fazėmis bei naudojant kontrastines medžiagas, KT jautrumas nustatant įvairaus tipo metastazes siekia 92 % ir kepenų židiniai, kurie yra mažesni nei 10 mm, gali būti neaptinkami (77, 85). Nepaisant to, kad KT yra geras radiologinis tyrimas, jo dažnai naudoti nerekomenduojama dėl didelės apšvitos, kuri gali sukelti onkologinius susirgimus.

## **Magnetinio rezonanso tomografija (MRT)**

Kadangi kompiuterinė tomografija diagnozuojant kepenų metastazes nėra 100 % tiksli, radiologinėje diagnostikoje naudojami keli vaizdinimo metodai. MRT yra labai jautrus ir specifinis aptikti kepenų metastazes, ypač naudojant kepenims specifines kontrastines medžiagas, tokias kaip gadolinio junginiai (86, 87). MRT difuzijos svertinis vaizdas (DWI) leidžia geriau aptikti mažesnius pakitimus, o dinaminis kontrastinis MRT (DCE-MRT) gali suteikti



išsamios informacijos apie židinio ar židinių kraujagysles (88). Magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija (MRCP) yra labai geras metodas tulžies latakų pažeidimams ir jų ryšio su kepenų audiniu, neinvazinis diagnostikos metodas siekiantis 95 % jautrumą(89). MRT yra ypač naudingas pacientams dėl kontraindikacijų KT naudojamai kontrastinei medžiagai su jodu dėl alergijos.

### **Pozitronų emisijos tomografija (PET)**

Pozitronų emisijos tomografija (PET), dažniausiai kombinuojama su KT (PET/KT), yra labai naudingas radiologinis tyrimo metodas nustatant metaboliškai aktyvius židinius. Naudojant 18F-fluorodeoksigliukozę (FDG) PET/CT galima nustatyti aukštą metabolizmą turinčias metastazes, net jei jos nėra gerai matomos KT ar MRT, šio tyrimo jautrumas gali siekti iki 100 %%(90). Šis radiologinis tyrimas ypač naudingas vertinant kepenų metastazių terapinį atsaką, ypač chemoterapijos sukkelto kepenų pažeidimo fone (91).

### **Radiologinių vaizdinimo metodų ribos**

Kiekvienas radiologinio tyrimo būdas turi savo privalumų ir apribojimų. Ultragarso riboja priklausomybė nuo operatoriaus ir mažesnis jautrumas mažiems pažeidimams. KT, nors ir labai efektyvus, turi radiacijos poveikį ir yra naudojamos nefrotoksinės, alerginės kontrastinės medžiagos. Nors taikant MRT gaunamas puikus minkštųjų audinių kontrastinis ir funkcinis vaizdas, yra brangesnis ir mažiau prieinamas nei KT. PET/KT idealus tyrimas vertinant metastazių gyvybingumą ir metabolizmą, tačiau dėl ribotos erdvinės skiriamosios gebos galima nepastebėti nedidelių židinių. Geriausias radiologinės diagnostikos rezultatas gaunamas kombinuojant keletą radiologinių metodų.

## 2.4 METASTATINĖS LIGOS GYDYMAS

### 2.4.1 Chirurginis gydymas

#### Istorinė perspektyva

Kepenys yra unikalus organas, kuris nuo senų laikų mistifikuojamas dėl jo gebėjimo regeneruoti ir didelio kraujavimo jį pažeidus (92). Jau prieš 5000 metų žiniuoniai aukodavo gyvūnus ir tyrinėdavo jų kepenis, taip siekdami nuspėti ateitį (93). Senovės Graikijos ir Romos gydytojai atlikinėdavo kepenų operacijas – atvėrinėdavo pūlinius ir juos pridedindavo, taip pat pradėjo nagrinėti kepenų anatomiją bei funkciją (94). Paulius Aginietis VII amžiuje parašė „Medicinos kompendiumą“ (7 knygos), kuris tapo pagrindiniu medicinos veikalu iki Renesanso laikų (94). Francis Glisson „Anatomia hepatis“, išspausdintas 1654, tapo pagrindiniu veikalu, aprašančiu kepenų kraujotaką bei tulžies latakus (95). Oficiali kepenų chirurgijos era prasidėjo XVII–XVIII amžiuje, kuomet buvo aprašytos pirmos kepenų operacijos – dalies kepenų pašalinimas po durtinių ar pjautinių sužalojimų (94). Pirmoji sėkminga planinė kepenų operacija, kurios metu pašalintas gerybinis kepenų navikas, aprašyta 1887 metais vokiečių chirurgo Carl von Langenbouch (96). Tuo laikotarpiu buvo nemažai autorių, kurie pranešė, kad atlikto pirmąsias kepenų rezekcijas, tačiau rezultatai nebuvo sėkmingi. Po 10 metų atsiradus pirmam moderniam kepenų anatomijos supratimui, kurį aprašė Rex, pradėjo progresuoti kepenų chirurginių plokštumų suradimas ir išnaudojimas, tokių kaip Cantlie linija (97, 98). Iki Antrojo pasaulinio karo anatomijos ir chirurgijos supratimas taip patobulėjo, kad buvo pradėtos atlikinėti kepenų metastazektomijos bei anatomicinės kepenų rezekcijos (99, 100). Deja, bet tuometes kepenų operacijas lydėjo aukštas pacientų sergamumas ir mirtingumas, todėl vėl buvo atsigręžta į kepenų anatomiją. Anatomai Coinaud, Goldsmith ir Woodburne detaliam aprašė šiuolaikinę modernią kepenų arterinę, veninę bei tulžies latakų anatomiją ir padėjo pagrindus chirurginei anatomijai (101). Šiandienėje kepenų chirurgijoje naudojama unifikauta Brisbane terminologija, apibūdinti kepenų operacijų tipus (102).

#### Kepenų operacijų klasifikacija

Anatomicinės kepenų operacijos klasifikuojamos pagal segmentinę anatomiją, kurią pristatė Coinaud ir kraujagyslinių bei tulžies latakų dalijimosi lygį.

Pirmo lygio dalijimasis apima kepenų arterijos ir vartų venos dalijimąsi į kairiąją ir dešiniąją, taip kepenis padalindamos į kairiąją ir dešiniąją skiltis (101). Tokios kepenų operacijos klasifikuojamos į kairę ir dešinę hepatektomijas. **Pav 1.**

Anatomical term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram (pertinent area is in heavy black outline)
<b>Right hemiliver</b> <b>OR</b> Right liver	Sg5–8(+/-Sg1)	Right hepatectomy <b>OR</b> Right hemihepatectomy (stipulate +/- segment 1)	
<b>Left hemiliver</b> <b>OR</b> Left liver	Sg2–4 (+/-Sg1)	Left hepatectomy <b>OR</b> Left hemihepatectomy (stipulate +/- segment 1)	

Border or watershed:  
 The border or watershed of the first-order division which separates the two hemilivers is a plane that intersects the gallbladder fossa and the fossa for the IVC and is referred to as the *midplane of the liver*.

**Pav 1.** Perspausdinta iš Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadzijev E, Garden JO, Lau WY ir kt. Brisbane 2000 m. erminology of Liver Anatomy and Resections. Hpb. 2000;2(3):333-9., Autorių teisės (2004), su Elsevier leidimu.

Antro lygio padalijimas, klasifikuojamas pagal arterijų ir latakų skilimą dešinėje skiltyje, o kairėje skiltyje pagal vartų venos (102). Pagal tai, kurie segmentai šalinami, operacijos klasifikuojamos į sekcionektomijas – dešinę priekinę, dešinę užpakalinę, kairę vidurinę, kairę šoninę ir kairę arba dešinę išplėstines hepatektomijas. **Pav. 2.**

**Table 2. Second-order division**

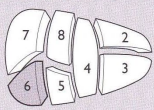
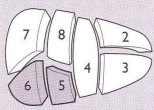
Anatomical term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram
Right anterior section	Sg5,8	Add '-ectomy' to any of the anatomical terms as in <i>Right anterior sectionectomy</i>	
Right posterior section	Sg6,7	<i>Right posterior sectionectomy</i>	
Left medial section	Sg4	<i>Left medial sectionectomy</i> <b>OR</b> <i>Resection segment 4</i> (also see under third order) <b>OR</b> <i>Segmentectomy 4</i> (also see under third order)	
Left lateral section	Sg2,3	<i>Left lateral sectionectomy</i> <b>OR</b> <i>Bisegmentectomy 2,3</i> (also see under third order)	
Right hemiliver plus left medial section	Sg4-8 (+/-Sg1)	<i>Right trisectionectomy</i> <b>or</b> <i>Extended right hepatectomy</i> <b>or</b> <i>Extended right hemihepatectomy</i>	
Left hemiliver plus right anterior section	Sg2,2-5,5,8 (+/-Sg1)	<i>Left trisectionectomy</i> <b>or</b> <i>Extended left hepatectomy</i> <b>or</b> <i>Extended left hemihepatectomy</i>	

Borders or watersheds:  
The borders or watersheds of the sections are planes referred to as the *right and left intersectional planes*. The left intersectional plane passes through the umbilical fissure and the attachment of the falciform ligament. There is no surface marking of the right intersectional plane.

**Pav 2.** Perspausdinta iš Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadzijev E, Garden JO, Lau WY ir kt. Brisbane 2000 m. erminology of Liver Anatomy and Resections. Hpb. 2000;2(3):333-9., Autorių teisės (2004), su Elsevier leidimu.

Trečio lygio pasidalijimas apima periferinius segmentinius latakus. Pagal tai, kurie kepenų segmentai yra šalinami, operacijos klasifikuojamos į segmentektomijas arba bisegmentektomijas. **Pav. 3.**

**Table 3. Third-order division**

Anatomical term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram
Segments 1–9	Any one of Sg1 to Sg9	Segmentectomy	
(Segmentectomy 6)			
2 contiguous segments	Any two of Sg1 to Sg9 in continuity	Bisegmentectomy	
			(Bisegmentectomy 5,6)

Borders or watersheds:  
The borders or watersheds of the segments are planes referred to as intersegmental planes.  
It is also acceptable to refer to ANY resection by its third-order segments, e.g. right hemihepatectomy can also be called resection Sg5–8.

**Pav 3.** Perspausdinta iš Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadzijev E, Garden JO, Lau WY ir kt. Brisbane 2000 m. erminology of Liver Anatomy and Resections. Hpb. 2000;2(3):333-9., Autorių teisės (2004), su Elsevier leidimu.

#### 2.4.1.1 Kepenų rezekcija

Šiuolaikinė kepenų metastazių chirurgija remiasi keliais principais. Visų pirma, metastazių chirurgija turi būti naudinga pacientui, prailginanti jo išgyvenamumą. Tai gali būti pasiekama taikant modernius personalizuotos medicinos principus. Kiekvienas potencialus pacientas, kuriam būtų galima atlikti kepenų rezekciją dėl metastazinės ligos, turi būti svarstomas tarpdisciplininame konsiliume, kurį turėtų sudaryti radiologai, intervenciniai radiologai, chemoterapeutai, patologai, chirurgai su kepenų srities specializacija, gastroenterologai. Aptariant potencialų atvejį atsižvelgiama į pirminės lokalizacijos vėžį, ar jis pašalintas, metastazių kiekį, dydį, anatominę lokalizaciją, įvertinama, ar pacientas yra gavęs chemoterapinį gydymą, ar yra chemoterapijos sukeltas kepenų pažeidimas, kokį metodą pasirinkti metastazėms šalinti, taip pat, ar užteks likutinio kepenų tūrio, kad būtų išvengta pooperacinio kepenų nepakankamumo. Taip pat nusprendžiama kelių etapų operacinis gydymas gali būti taikomas atsižvelgiant į kepenų metastazių kiekį bei likutinį kepenų tūrį. Svarbu įvertinti ir paciento bendrą būklę, gretutines ligas, kardiologinį statusą. Pagrindinis kepenų metastazių chirurgijos tikslas – pašalinti visą onkologinę ligą pasiekiant radikaliai švarius rezekcijos kraštus.

Visos kepenų rezekcinės operacijos gali būti suskirstytos į du tipus – anatominės bei kepenų parenchimą išsaugančios (KPI).

Įrodyta, kad anatomicinės kepenų rezekcijos, pašalinant vieną ar kelis Couinaud segmentus su maitinančia kraujotaka, pailgina pacientų išgyvenamumą ir sumažina lokalių recidyvų dažnį, ypač gydant pirminius kepenų vėžius, tokius kaip hepatoceliulinė karcinoma ar cholangiokarcinoma(103-105). Kadangi kepenų metastazių, ypač kolorektinių, plitimo kelias yra per vartų venos kraujotaką, panašiai kaip hepatoceliulinės karcinomos, anksčiau buvo manoma, kad tik anatomicinės kepenų rezekcija galima pasiekti geriausių išgyvenamumo rezultatų (105). Per paskutinius 15 metų ši nuomonė tapo labai kontroversiška. Daugėjant įrodymų ir vis labiau populiarėjant organų tausojančiam chirurgijai, ne anatomicinės arba parenchimą išsaugančios rezekcijos tapo populiarsnės. Pagrindiniai tikslai – išsaugoti kuo daugiau funkcinio kepenų tūrio, operaciją padaryti mažiau invazyviai ir sumažinti artimojo laikotarpio komplikacijas (106). Daugiau nei 5000 pacientų operacijų rezultatus įvertinusioje metaanalizėje parodyta, kad nėra skirtumo tarp anatomicinės ir KPI kepenų rezekcijos, kai kalbama apie rezekcijos radikalumą, bendrą išgyvenamumą ir išgyvenamumą be ligos, tačiau atlikus KPI rezekciją buvo stebima mažiau pooperacinių komplikacijų ir mažesnis mirtingumas (105).

Priklausomai nuo metastazių atsiradimo pobūdžio, ar jos nustatomos pirmos diagnozės metu, ar jau pašalinus pirminį naviką, jos gali būti skirstomos į sinchronines arba metachronines (107). Sinchroninės metastazės apibūdinamos kaip metastazės, kurios nustatomos prieš operaciją, per operaciją arba praėjus šešiesiems mėnesiams po pirminio vėžio operacijos (108). Pacientams, kuriems nustatytos sinchroninės metastazės su pirminiu naviku ir kurios gali būti radikaliai pašalinamos, dažniausiai galima pasiūlyti tris gydymo strategijas – simultaniinę operaciją, pirminio naviko šalinimą arba kepenų metastazių šalinimą pirmiau (109). Yra nemažai diskusijų, kurią strategiją taikant pasiekiami geresni rezultatai. Argumentai už pirminio naviko šalinimą, kai kurių autorių nuomone, yra pirminio naviko pilna kontrolė ir komplikacijų, kurios gali kilti atliekant simultaniinę operaciją, išvengimas bei slaptų metastazių pasirodymas (110). Atliekant simultaniinę operaciją galima sumažinti gydymo ir lovodienų kainą, paciento nerimą, ligos progresavimo tikimybę tarp operacijų, tačiau ši strategija nėra plačiai paplitusi dėl to, kad vis dvejojama dėl aukšto pacientų morbiditškumo (111). Prancūzų atliktame randomizuotame klinikiniame tyrime, kur buvo lyginama simultaniinė ir etapinė kepenų rezekcijos, 2 metų išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos buvo geresnis simultaniinės operacijos grupėje be statistiškai reikšmingo komplikacijų skirtumo tarp grupių (112). Kepenys pirmiau“ strategija rekomenduotina rinktis tada, kai metastatinė kepenų liga gali būti redukuota į rezektabilią po sisteminės chemoterapijos gydymo (113).

2020 metais publikuotoje metaanalizėje rezultatai parodė, kad didelio skirtumo, kurią taktiką pasirinkti nėra, kai kalbama apie pacientų išgyvenamumą (114). Ispanų multicentrinė registro studija taip pat parodė, kad nėra skirtumo tarp gydymo strategijų pasirinkimo, vertinant komplikacijas, tačiau nurodė, kad pasirinkus simultaniškos operacijos taktiką galima pagelbėti didesnei daliai pacientų (115).

Progresuojant chirurginei technikai, atsirandant naujiems instrumentams bei tobulėjant minimaliai invazinei chirurgijai vis didesnis spektras operacijų atliekamos laparoskopiskai arba su robotinėmis sistemomis. Pirmoji kepenų operacija, atlikta laparoskopiskai, buvo aprašyta 1991 metais, kuomet pašalintas gerybinis kepenų navikas (116). Nuo to laiko didėjant susidomėjimui laparoskopine kepenų chirurgija vis agresyviau buvo atliekamos rezekcinės operacijos bei vis platesniam ligų spektrui jas imta taikyti. Prireikė daugiau nei 10 metų, kol buvo įrodyta, kad laparoskopinė kepenų chirurgija nėra prastesnė negu atvira radikalumo, ligos recidyvavimo, bendro išgyvenamumo, išgyvenamumo be ligos atžvilgiu palyginus su atvira chirurgine technika (117, 118). Pirmoji 2018 m. Oslo komandos randomizuota klinikinė studija, palyginanti atvirą bei laparoskopinę kepenų kolorektinių metastazių rezekciją, parodė, kad laparoskopinės operacijos sukėlė mažiau pooperacinių komplikacijų be neigiamų pasekmių onkologiniams ligoniams (119). Panašius rezultatus pateikia ir ispanų randomizuota studija, kurios metu radikalių rezekcijų procentas nesiskyrė tarp laparoskopinės ir atviros operacijos, bet laparoskopinė rezekcija sukėlė 2 kartus mažiau pooperacinių komplikacijų (120). 2023 metų literatūros apžvalgoje parodyta, kad laparoskopinė kepenų metastazių rezekcija turi tvirtą pagrindą palyginti su atviromis operacijomis dėl to, kad pacientai gali greičiau atsistatyti ir grįžti į gyvenimą bei gauti tolimesnį gydymą adjuvantine chemoterapija (121). Prasidėjus robotinės chirurgijos erai, panašių diskusijų kilo dėl onkologinių operacijų kokybės. JAV atliktoje studijoje, palyginusioje atviros kepenų rezekcijos bei robotinės kepenų rezekcijos rezultatus, nustatyta, kad robotinė operacija nėra prastesnė už atvirą onkologinės kokybės klausimu ir buvo pranašesnė operacijos trukmės, nukraujavimo, bei Pringlio manevro trukmės atžvilgiu (122). Robotinės kepenų rezekcijos saugumas ir efektyvumas taip pat buvo palygintas su laparoskopine technika. Penkios retrospektyvinės studijos, išanalizavusios 1869 pacientų, parodė, kad nėra skirtumo tarp robotinės ir laparoskopinės operacijos kokybės atsižvelgiant į nukraujavimą, kraujo transfuzijas, pooperacines komplikacijas, onkologinę kokybę bei pacientų išgyvenamumą (123-127).

Taigi per paskutinius 15–20 metų minimaliai invazinis kolorektinių metastazių chirurginis gydymas pasiekė tokius pačius arba kai kuriose srityse

geresnius rezultatus. Dažniausiai minimaliai invazinės operacijos taikytos, kuomet buvo nustatytos 1–2 metastazės, o naviko našta (*tumor burden*) buvo maža. Keletas atliktų studijų nustatė, kad laparoskopinė kepenų rezekcija yra pranašesnė už atvirą operaciją dėl mažesnio pooperacinių komplikacijų skaičiaus, kuomet operuojami didelę naviko našą turintys pacientai, kai šalinamos daugiau negu 3 metastazės arba kada šalinami nugariniai kepenų segmentai (128, 129).

Vienas iš pagrindinių faktorių, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį planuojant kepenų operacijas, yra liekamasis kepenų tūris, kuris gali sukelti ūminį kepenų nepakankamumą. Atsiradus pažangioms kepenų operacijos technikoms vis daugiau dėmesio pradėta skirti anksčiau neoperabiliai metastatinei kepenų ligai. Dažnu atveju metastatinei ligai išplitus abiejose kepenų skiltyse pašalinant visas metastazes iš kepenų, net ir naudojant parenchimą saugančias technikas, lieka nepakankamas kepenų tūris (130). Siekiant suteikti pacientui galimybę pasveikti ir būti radikaliai išoperuotam, taikomos dviejų etapų kepenų rezekcijos, ALPPS procedūra, vartų venos ligavimas arba embolizacija bei kepenų venų deprivacija, kurių metu pasiekama kepenų tūrio hipertrofija (131). Nors šios procedūros turi aukštą perioperacinių komplikacijų kiekį, siekiantį 60 %, bei palyginti didelį perioperacinį mirtingumą, siekiantį 15 %, jos padidina pacientų vidutinį išgyvenamumą iki 34 mėnesių (131, 132). Ne visi pacientai ryžtasi tokio dydžio chirurginei intervencijai ir ne visus pacientus galima operuoti. Dėl ko progresuojant intervencinei radiologijai kepenų židinių abliacija tapo būdu kontroliuoti kepenų metastatinę ligą

#### 2.4.1.2 Kepenų abliacija

Terminė abliacija, tai kepenų židinių gydymo metodas, kuomet naudojama hiperterminė arba hipoterminė energija (133). Terminė abliacija apima radiodažnuminę abliaciją (RFA) ir mikrobangų abliaciją (MWA). Šis metodas reikalauja vaizdinės radiologinės kontrolės, tokios kaip ultragarsinis tyrimas, kompiuterinė tomografija ar magnetinio rezonanso tomografija, kuri dažniausiai taikoma operacijos metu.

Kepenų rezekcija išlieka auksinis standartas gydant kepenų metastazes. Per paskutinius metus vis daugiau duomenų publikuojama apie RFA/MWA naudą gydant kepenų metastazes (134). Dešimties metų sisteminės apžvalgos parodė, kad pacientų, kuriems atlikta kepenų metastazių RFA, išgyvenamumas išlieka panašus kaip taikant rezekciją, nors šiek tiek mažesnis ir siekia 48,5 % (135). Paskutinių metų studijos, lyginančios kepenų rezekciją ir RFA, nurodo panašius išgyvenamumo rezultatus, ypač gydant



HCC, jei naviko dydis yra mažesnis negu 3 cm ir jei navikas lokalizuotas centrinėje kepenų dalyje (136-138). Kepenų metastazių abliacija, jei navikas didesnis negu 3 cm, yra asocijuota su didesnių lokalių recidyvų kiekiu ir mažesniu išgyvenamumu be ligos (139). Terminė kepenų židinių abliacija turi pranašumą prieš kepenų rezekciją dėl pooperacinių komplikacijų ir yra pirmo pasirinkimo gydymo metodas pacientų, kuriems yra nepakankamas prognozuojamas kepenų tūris po operacijos bei turintiems daug gretutinių ligų(140). Nors klasikinė kepenų rezekcija sergantiems kepenų metastatine liga siūlo potencialią galimybę išgyti su 5 metų išgyvenamumu iki 60 %, duomenų apie terminės abliacijos rezultatus, kurie būtų patvirtinti randomizuotais klinikiniais tyrimais, nėra (141). Todėl reikalingi papildomi randomizuoti tyrimai, kad būtų galima įrodyti, ar terminė abliacija nėra prastesnė už kepenų rezekciją. Šiuo metu yra vykdomi 3 klinikiniai tyrimai, kuriais siekiama išsiaiškinti, kuris metodas yra naudingesnis artimajame ir tolimajame pooperaciniame periode (142-144).

#### 2.4.1.3 Kombinuotos procedūros

Gydant metastatinę kepenų ligą, ypač, jei yra daugybinės abiejų skilčių metastazės ir kai yra nepakankamas kepenų liekamasis tūris arba pacientas turi daug gretutinės patologijos, galima kombinuoti kepenų rezekciją ir abliaciją vienos operacijos metu. Rezultatai, kombinuojant kepenų rezekcijos ir terminės abliacijos metodus, parodė, kad kombinuotas gydymas yra lydinimas mažesnio pooperacinių komplikacijų dažnio be reikšmingo poveikio išgyvenamumui ir priimtiniu lokalaus recidyvo dažniu (145, 146). Ši technika taikant chemoterapiją suteikia galimybę pacientams, kurie nerezektabilūs diagnozės metu, būti radikaliai išoperuotiems, nors pagrindinis neigiamas aspektas yra tai, kad ją galima taikyti atrinktiems pacientams (147).

#### 2.4.1.4 Embolizacija

Transarterinė chemoembolizacija ir transarterinė radioembolizacija, nors ir yra paliatyvios procedūros, kuomet dėl naviko dydžio ar jų kiekio operacinis arba lokalus gydymas negalimas, suteikia geresnę ligos kontrolę (148) . Transarterinės procedūros atliekamos įstumiant kateterį per šlaunies arteriją ir patenkant į kraujagyslę, maitinančią metastazę, tokiu būdu ją užkemšant dalelėmis, prisotintomis chemoterapinių vaistų arba radioaktyvių medžiagų. Šios procedūros ypač naudingos lokaliai ligos kontrolei, kai taikant sisteminį gydymą progresuoja metastatinė liga (149, 150). Transarterinė radioembolizacija ypač naudinga kaip antros eilės gydymas kombinuojant su

sisteminiu gydymu, jei liga lokalizuota tik kepenyse, ir pagerina pacientų išgyvenamumą vidutiniškai iki 17,4 mėnesių (151). Vis daugiau įrodymų atsiranda transarterinės radioembolizacijos taikymo naudingumu; ji pradėta taikyti ne tik kaip paliatyvi procedūra, bet kaip ir tiltinė procedūra ruošiant pacientus, sergančius HCC, kepenų transplantacijai (152).

#### 2.4.1.5 Kepenų transplantacija

Kepenų transplantacija yra pirmo pasirinkimo chirurginis gydymo metodas gydant lėtines kepenų ligas ir HCC, kuris 80 % suteikia pacientams 5 metų išgyvenamumą (153). Dėl gerų išgyvenamumo rodiklių kepenų transplantacija pradėta svarstyti kaip gydymo variantas gydant nerezektabilias kolorektinio vėžio metastazes, kurioms esant pacientų išgyvenamumas 14 % siekia 5 metus (32, 154). Pirmoji šioje srityje pamatus padėjo Norvegų komanda, išspausdinusi SECA-I tyrimą su 21 įtrauktu pacientu, kuriems dėl nerezektabilaus metastatinio kolorektinio vėžio atlikta kepenų transplantacija; jų 5 metų išgyvenamumas siekė iki 60 % (155). Kitais tyrimais nebuvo tokie sėkmingi išgyvenamumo požįriai, nes išgyvenamumas siekė 13–50 %, tačiau parodė, kad tiksliai pacientų atranka kepenų transplantacijai yra labai svarbi siekiant prailginant pacientų išgyvenamumą be ligos progresavimo (156, 157). 2021 metais publikuotose gairėse siekiama apibrėžti aiškius kriterijus, kuriais specialistai turėtų vadovautis prieš įtraukiant pacientus į transplantacijos laukiančiųjų sąrašus ir įvertina įvairius klinikinius patologinius faktorius, turinčius geriausią įtaką išgyvenamumui (158). Viena pagrindinių problemų taikant šį gydymą yra donorų organų prieinamumas. Dauguma pasaulio šalių susiduria su donorų organų trūkumu ir aukštu laukiančiųjų transplantacijos sąrašė mirtingumu, dėl to donorų organai dažniau parenkami didžiausią naudą gausiantiems pacientams (154).

#### 2.4.2 Sisteminis gydymas

Išplitęs kolorektinis vėžys nustatomas 20 % atvejų, o apie 50 % pacientų atsiranda metastazės gydymo eigoje ir dažniausias gydymo būdas yra sisteminė chemoterapija, jei metastatinė liga yra nerezektabili (159). Kokią sisteminių gydymą pasirinkti, priklauso ne tik nuo pašalinto naviko stadijos, bet ir nuo naviko genetinių faktorių, tokių kaip KRAS, BRAF, HER2, POLE, MMR, MSS, mikrosatelitų nestabilumo (160). Šiandienis modernus sisteminis gydymas derina fluorpirimidinų, platinos preparatų, irinotekano su biologine terapija, tokia kaip bevacizumabas, panitumumabas, regorafenibas, afliberceptas (161). Konkretus gydymo režimas taip pat priklauso, koks yra

gydymo tikslas. Jei pacientas serga rezektabilia metastatine liga be ekstrahepatinio išplitimo, rekomenduojama pradėti gydymą nuo FOLFOX/FOLFOXIRI su bevacizumabu arba cetuximabu, kas padidina atsaką į gydymą iki 73 % (162). Aukštos rizikos pacientams, turintiems daugiau negu 4 metastazes arba kurių metastazės yra didesnės nei 5 cm, užtikrinti konversijos į rezektabilią ligą, rekomenduojama pradėti neoadjuvantinį gydymą CAPOX schema su bevacizumabu arba FOLFOXIRI su bevacizumabu, kas padidina onkologinį atsaką iki 78–81 % (163, 164). Nerezektabiliai metastatinei ligai, kai nesitikima konversijos, rekomenduojamas sisteminis gydymas cetuksimabu arba panitumumabu derinant su standartiniais chemoterapiniais režimais (165, 166).

## 2.5 Chirurginio gydymo komplikacijos

Kiekvienai chirurginei intervencijai būdingas neatsiejamas komplikacijų dažnis. Kepenų chirurgija yra unikali dėl kepenų anatominių savybių bei fiziologinių funkcijų, be kurių gyvybinių funkcijų neįmanoma užtikrinti. Nepaisant techninio progreso chirurgijoje bei gerėjančios pacientų priežiūros, intensyvios terapijos, kepenų chirurgijai būdingas aukštas pooperacinių komplikacijų skaičius, galintis siekti iki 50 % ir perioperacinį mirtingumą, kuris gali siekti iki 10 % (167). Visos komplikacijos, kurios gali kilti po kepenų rezekcijos, gali būti suklasifikuotos į keturias dideles grupes – kepenų nepakankamumas, kraujavimas, tulžies latakų komplikacijos, infekcinės komplikacijos..

### 2.5.1 Kepenų nepakankamumas

Pooperacinis kepenų nepakankamumas yra sunki, pavojų gyvybei sukianti komplikacija. Ar po operacijos atsiras kepenų nepakankamumas, priklauso nuo kepenų būklės – aktyvaus hepatito, cirozės, nepakankamo likutinio kepenų tūrio, intraoperacinio nukraujavimo, anestezijos ir perioperacinių vaistų ir gali siekti iki 33 % atvejų (167-169). Tarptautinė kepenų chirurgijos studija (*International Study Group for Liver Surgery*) suklasifikavo kepenų nepakankamumą į tris grupes priklausomai nuo sunkumo ir kepenų funkcijos ir kur A grupės mirtingumas siekė 0 %, B – 12 %, o C grupė buvo susieta su multiorganiniu nepakankamumu, o mirtingumas siekė 54 % (170). Kad būtų išvengta tragiškų pooperacinių pasekmių, labai svarbu pasirinkti pacientus, kurie yra tinkami operaciniam gydymui bei tinkamai pasiruošti operacijai. Į priešoperacinį paruošimą įeina likutinio kepenų tūrio vertinimas ir augmentacija, kūno svorio metimas, mitybinis

paruošimas, paciento gretutinių ligų kontrolė, kepenų elastografijos matavimas (170, 171). Intraoperacinis periodas yra ne ką mažiau svarbus siekiant išvengti pooperacinio kepenų nepakankamumo. Per operaciją rekomenduojama vengti nereikalingos hepatoduodeninio raiščio disekcijos siekti kuo mažesnio intraoperacinio nukraujavimo, vengti kraujo transfuzijos, operaciją atlikti esant žemam centriniam veniniam spaudimui, naudoti intermituojantį Pringlio manevrą (170, 172, 173).

Atsiradus kepenų nepakankamumo klinikai labai svarbu ankstyva diagnostika ir gydymas. Lengvam kepenų nepakankamumui gydyti užtenka medikamentinio gydymo. Pagrindiniai principai – vengti ekstraceliulinio skysčio kaupimosi, ascito kaupimosi, sisteminio uždegiminio atsako valdymas, hipovolemijos kontrolė, amoniako junginių kaupimosi prevencija, glikemijos ir hipoalbuminemijos kontrolė, diurezės užtikrinimas (169, 170, 174).

Esant sunkiam kepenų nepakankamumui dažnai kepenų transplantacija yra vienintelė išgyjimo galimybė. Esant donorų organų trūkumui, pacientams, kuriems yra nustatytas kepenų nepakankamumas, taikoma pakaitinė kepenų terapija, kol sulauks donoro organo arba, kol kepenų būklė atsistatys. Pakaitinė kepenų terapija skirstoma į dvi dideles grupes – nebiologinę ir biologinę.

Nebiologinę terapiją sudaro keturi pagrindiniai metodai – pakaitinė inkstų terapija ir/arba hemofiltracija/ultrafiltracija, plazmaferėzė, hemoperfuzija, albumino dializė (175). Pakaitinės inkstų terapijos tikslas yra pašalinti susikaupusius toksinus kraujyje naudojant difuzijos, konvekcijos arba abu metodus (176). Plazmaferėzė yra metodas, kuomet filtruojant kraujo plazmą pašalinamos didelės cirkuliuojančios molekulės, imunoglobulinai, citokinai, bilirubinas (177, 178). Hemoperfuzijos metu filtruojant didelį kraujo tūrį per sugeriantį paviršių pašalinami vandenyje tirpūs toksinai – amoniakas, šlapalas, laktatas, kreatininas ir kt. (170). Albumino dializės tikslas toksinų, kurie yra surišti su baltymais, pašalinimas. Pasaulyje naudojamos dvi albumino dializės formos – MARS (Molekulinė adsorbcijos recirkuliacinė sistema, Gambro AB, Stokholmas, Švedija) ir PROMETHEUS (Frakcionuotos plazmos atskyrimo, adsorbcijos ir dializės sistema, Fresenius Medical Care AG & Co. KGaA, Hamburgas, Vokietija) (179).

Biologinę kepenų pakaitinę terapiją apima kitų gyvūnų kepenų panaudojimą toksinams nukenksmintii arba panaudojant kepenų hepatocitų transplantaciją. Šie metodai nėra rutiniškai naudojami, bet yra aprašyti pavieniai atvejai apie sėkmingus šių metodų pritaikymus (180, 181).

Apibendrinant pasakytina, kad ankstyva kepenų nepakankamumo diagnostika ir pakaitinė terapija yra ypač svarbi norint pasiekti geriausių

rezultatų. Sunkaus kepenų nepakankamumo atveju kepenų transplantacija yra vienintelis pasveikimo galimybę suteikiantis metodas. Trūkstant donorų organų pakaitinė kepenų terapija yra galimybė pacientui sulaukti pakaitinio organo.

### 2.5.2 Kraujavimas

Prieš 50 metų pagrindinė mirties priežastis po kepenų rezekcijos, ypač po didelės apimties, dėl kraujavimo siekė 20 % (182). Yra įrodyta, kad perioperacinis nukraujavimas >1200 ml ar eritrocitų masės transfuzija yra susietos didesniu komplikacijų skaičiumi ir prastesnėmis ilgalaikėmis išėtimis gydant pirminius ir antrinius kepenų vėžius (183, 184). Progresuojant kepenų chirurgijai atsirado modernios kraujavimo kontrolės priemonės, tokios kaip įtekėjimo (*inflow*), ištekėjimo (*outflow*), energiniai kepenų parenchimos transekcijos prietaisai, kurie leido sumažinti pooperacinį kraujavimo dažnį iki 8 % ir mirtingumą iki 5 % didelėms hepatektomijoms bei lokalūs topiniai kraujavimo stabdymo preparatai (172, 185-187). Kraujavimas po kepenų rezekcinės operacijos apibūdinamas kaip kraujo netekimas, kai hemoglobino koncentracija krinta >30g/l po operacijos ir skirstomas į tris grupes: A – kai klinikai stabilizuoti užtenka 2 vienetų eritrocitų masės transfuzijos (EMT), B – reikia daugiau nei 2 EMT be intervencijos ir C – papildomai reikia intervencijos arba pakartotinės operacijos (188). Visais atvejais labai svarbu anksti identifikuoti kraujavimą po kepenų rezekcijos. Būtina hemoglobino kontrolė ir reikalingi vaizdiniai tyrimai, tokie kaip ultragarsinis tyrimas ar kompiuterinė tomografija. Ankstyva EMT transfuzija ir, jei reikalinga, kraujagyslių embolizacija ar pakartotinė operacija padeda išvengti fatalinių išėičių, nors ir padidina pacientų sergamumą (188).

### 2.5.3 Tulžies latakų komplikacijos

Tulžies latakų komplikacijos arba biliarinės komplikacijos yra viena dažniausių komplikacijų, atsirandančių po kepenų rezekcijos. Priklausomai nuo kepenų rezekcijos apimties biliarinės komplikacijos gali svyruoti tarp 3–33% (189, 190). Tarptautinė kepenų chirurgijos grupės studija (ISGLS) biliarinę komplikaciją po kepenų rezekcijos apibrėžia kaip nustatytą bilirubino koncentracijos santykį drenaže ir serume, kuris yra  $\geq 3$  trečią dieną po rezekcijos arba vėlesniu periodu (191). Nors mirtingumas dėl tulžies latakų sukeltų komplikacijų sumažėjo iki 3 %, sergamumas dėl galimo biliarinio peritonito, biliomos vis dar išlieka keliantis nerimą (192, 193). Anksčiau manyta, kad pilvo ertmės drenavimas yra būdas kontroliuoti biliarinę fistulę

ir ją pastebėti anksčiau, tačiau kelios studijos nustatė, kad pilvo ertmės drenavimas neturi jokios įtakos biliarinėms komplikacijoms, kai atliekama planinė kepenų rezekcija arba didelės apimties kepenų rezekcija (194, 195). Kelios studijos nustatė, kad pagrindiniai rizikos faktoriai, kurie gali padidinti pooperacinių biliarinių komplikacijų kiekį, buvo asocijuoti su didesniu intraoperaciniu nukraujavimu, ilgu operacijos laiku, stambių drenų naudojimu, biliodigestyvinės anastomozės formavimu (196, 197). Labai svarbu identifikuoti tikslų tulžies latako nesandarumo tašką, kad būtų galima pritaikyti geriausią gydymo metodą. Diagnostika apima endoskopinę cholangiopankreatografiją (ERCP), kompiuterinę tomografiją, magnetinio rezonanso cholangiopankreatografiją su gadolinio kontrastu. Kokį gydymo metodą pasirinkti, priklauso nuo paciento būklės ir biliarinės komplikacijos sunkumo, kuris dar klasifikuojamas į izoliuotą ir neizoliuotą (198). Neizoliuotą biliarinę komplikaciją galima suvaldyti naudojant perkutaninį drenavimą, endoskopinę retrogradinę cholangiopankreatografiją bei lokalias abliacines procedūras (199, 200). Izoliuotą biliarinę komplikaciją, priklausomai, kiek segmentų yra paveikta, galima suvaldyti etanolio abliacija, ERCP, perkutanine transhepatine vartų venos embolizacija, o sunkesniais atvejais gydymas apima kepenų rezekciją ir galimai bilioenterinę anastomozę (198).

#### 2.5.4 Infekcinės komplikacijos

Infekcinės komplikacijos po kepenų rezekcijų apima keletą sričių: plaučių infekcijas, audinių infekcijas, tulžies latakų infekcijas, kraujo infekcijas.

Plaučių komplikacijos apima skysčio pleuroje kaupimąsi, plaučių atelektazę bei pneumoniją. Pleuroje besikaupiantis skystis, arba hidrotoraksas, ypač dešinėje pleuros ertmėje, gali atsirasti dėl diafragmos pažeidimo, liminės sistemos pažeidimo arba koronarinio raiščio disekcijos (201, 202). Dažniausiai specifinis gydymas nėra reikalingas, nebent atsiranda klinikiniai deguonies trūkumo požymiai ir pradeda kristi kraujo saturacija deguonimi, tokiu atveju taikoma pleuros ertmės punkcija, arba drenavimas. Plaučio atelektazė bei pneumonija dažniausiai atsiranda 3–5 dieną po kepenų rezekcijos ir pagrindiniai faktoriai, kurie gali sukelti šią komplikaciją yra didelės apimties chirurginė trauma, ilgas gulėjimas, kosulio ribojimas dėl skausmo (203, 204). Atsiradus karščiavimui, hipoksemijai, rekomenduojami plataus spektro antibiotikai, kosulio skatinimas, paciento aktyvinimas ir, esant reikalui, broncho alveolinis lavažas (205).

Chirurginės vietos infekcija (*Surgical Site Infection – SSI*) yra dažniausiai pasitaikanti komplikacija po bet kokios chirurginės intervencijos ir yra

klasifikuojama į paviršinę, giliają ir organų tarpo (206). Šių infekcinių komplikacijų gydymas priklauso nuo sunkumo laipsnio. Paviršinėms infekcijoms gydyti užtenka ambulatorinių žaizdos perrišimų, o esant giliųjų, arba organų tarpo infekcijoms, reikalinga ilgalaikė hospitalizacija, perrišimai, neigiamo slėgio terapija (206).

Tulžies latakų infekcija yra glaudžiai susijusi su tulžies latakų nesandarumu. Tačiau tulžies latakų infekcija, arba cholangitas, be tulžies latakų nesandarumo išlieka retai aptariama problema. Mangieri et al. apžvelgė 11 243 pacientų duomenis ir nustatė, kad pooperacinis cholangitas atsirado 0,64 % pacientų, kuriam atsirasti svarbiausi rizikos faktoriai buvo tulžies latakų stentavimas bei tulžies latakų anastomozė (207). Užsitęsęs cholangito klinikai, gali išsivystyti biliarinis sepsis.

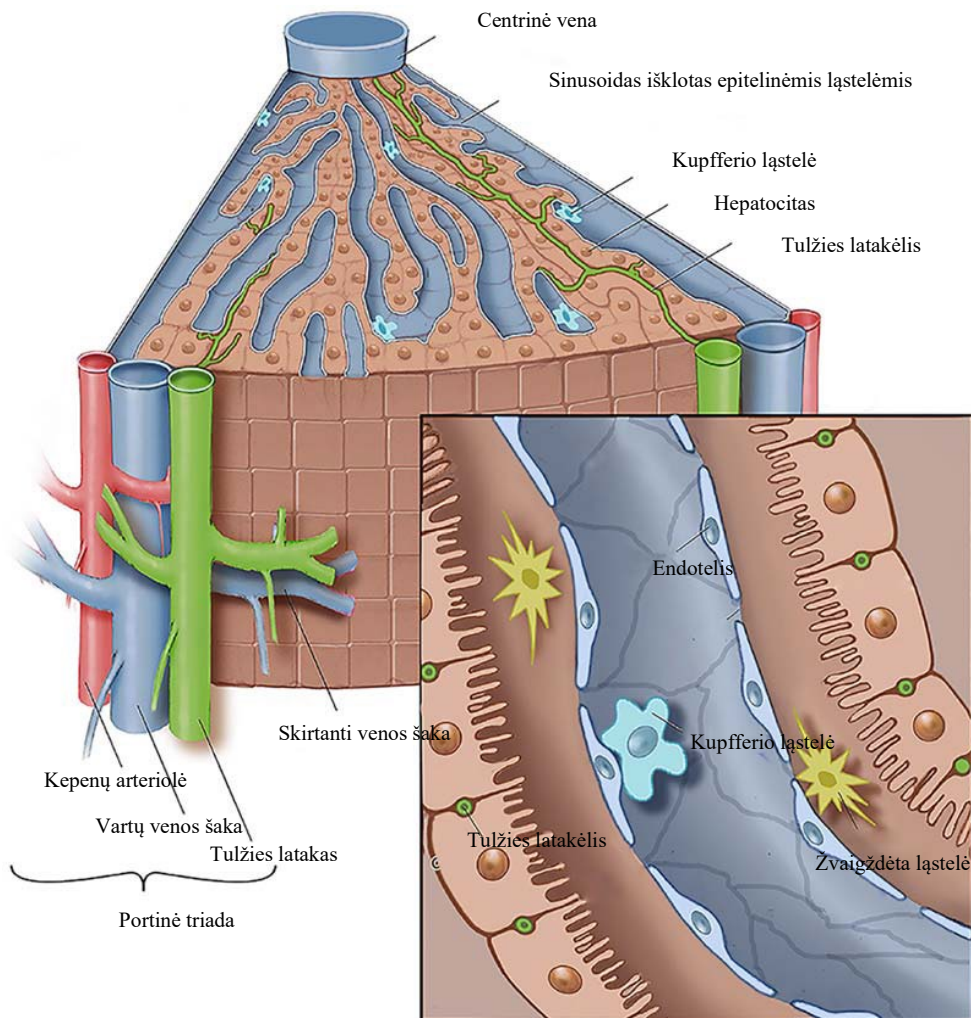
Biliarinis sepsis gali atsirasti ne vien dėl cholangito, bet ir dėl susidariusio tulžies latakų nesandarumo, biliomos, kurie nepasiduoda konservatyviam ar invaziniam gydymui. Pagrindiniai biliarinio sepsio sukėlėjai yra gram neigiamos bakterijos, tokios kaip *Escherichia coli* ir *Klebsiella pneumoniae* (208). Esant biliariniam sepsiui, mirtingumas gali siekti iki 30 %, o pagrindiniai faktoriai, kurie skatina jo atsiradimą yra metastatinė liga, tumoro spaudimas į tulžies latakus, prasta funkcinė būklė, kolonizacija atspariems antibiotikams mikroorganizmams (209). Siekiant sumažinti pacientų sergamumą ir mirtingumą nuo biliarinio sepsio, būtina ankstyva diagnostika, ankstyva antibiotikų terapija ir lokalaus cholangito priežasties kontrolė ir tulžies latakų dekompresija (210).

## 2.6 Kepenų regeneracija

Moderni kepenų chirurgija ne tik yra paremta tiksliai kepenų anatomijos ir funkcijos žinojimu, bet ir viena iš svarbiausių kepenų savybių – regeneracija. Šia savybe ypač yra paremta pažengusi dviejų etapų kepenų chirurgija išnaudojant laiką kepenų funkcionuojančio tūrio padidimui. Per paskutinius 20 metų eksperimentai su graužikais ne tik leido suprasti kepenų regeneracijos mechanizmus, bet ir išsiaiškinti, koks kepenų tūris reikalingas užtikrinti normalią homeostazę (211).

Kepenų regeneracijai suvokti yra labai svarbi mikroskopinė kepenų architektūra. Kepenys sudarytos iš 1–1,5 milijono pagrindinių struktūrų – kepenų lobulių (212). Kepenų lobulė yra šešiakampė stulpelio struktūra, kurios centre yra centrinė lobulės vena ir portalinė triada periferijoje. Vartų triadą (taip pat vadinama portaliniu traktu) sudaro trys svarbios struktūros: atitinkamos kepenų arterijos šakos, kepenų vartų venulės ir intrahepatinės tulžies latakas. Centrinė vena yra apsupta radialiai išsidėsčiusių hepatocitų

virvelių (kepenų virvelių). Kepenų sinusoidai yra tarp kepenų virvelių. Vidinis kepenų sinusoido paviršius yra kolonizuotas endotelio ląstelėmis ir Kupferio ląstelėmis (213). **Pav.4.**

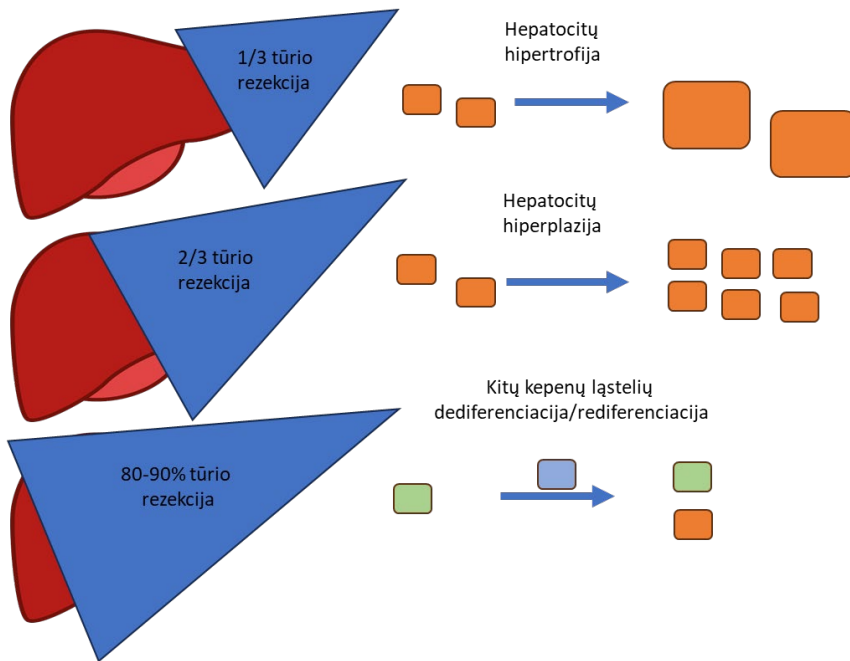


**Pav.4.** Mikroskopinė kepenų lobulės anatomija. Perspausdinta ir modifikuota pagal Abu Rmilah A, Zhou W, Nelson E, Lin L, Amiot B, Nyberg SL. Understanding the marvels behind liver regeneration. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2019;8(3):e340., Autorių teisės (2019), su John Wiley and Sons leidimu.

Kepenų regeneracijos mechanizmai priklauso nuo to, koks tūris pašalinamas per operaciją. Pašalinus apie 30 % kepenų parenchimos, kepenų



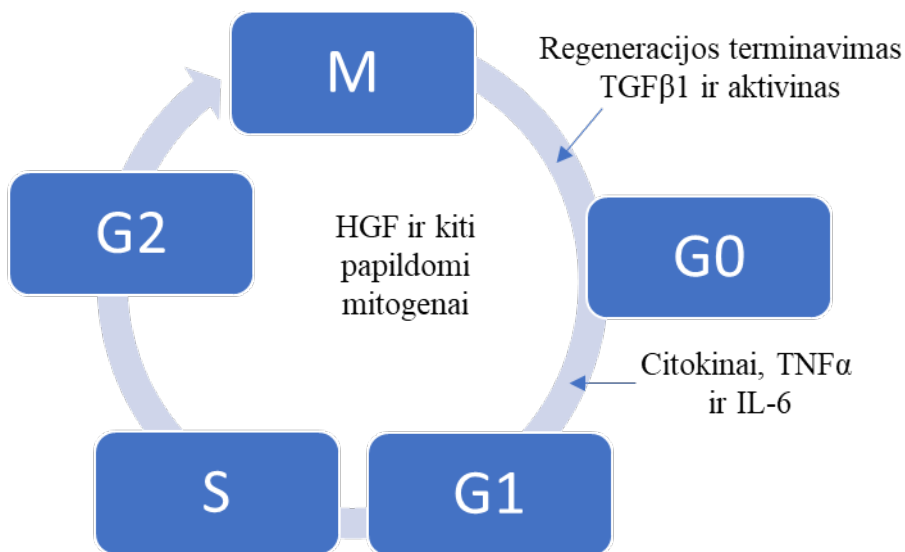
regeneracija vyksta per ląstelių hipertrofiją, pašalinus apie 2/3 kepenų parenchimos, ląstelių regeneracija vyksta per ląstelių hiperplaziją (214). Yra įrodyta, kad kepenų regeneracijos dalyvauja pagal tai, kokiam ląstelių fenotipui priklauso, tačiau netekus 80–90 % kepenų, kitos ląstelės, tokios kaip tulžies latakų epitelio, perima regeneracijos potencialą ir atlieka dediferenciaciją į kepenų ląstelių pirmtakus ir po to iš naujo diferencijuojasi į reikalingas ląsteles (214, 215). **Pav.5.**



**Pav.5.** Kepenų regeneracijos tipo ryšys su pažeistų kepenų tūriu. Modifikuota pagal šaltinį (214). Ruda spalva pažymėti hepatocitai, žalia tulžies latakų epitelis, mėlyna kepenų ląstelių pirmtakai.

Kepenų ląstelių regeneracijos mechanizmai prasideda iš karto įvykus kepenų parenchimos pažeidimams ir pilnai pradeda funkcionuoti po 3 savaičių (216). Pašalinus dalį kepenų per pirmas 4 valandas, padidėja kepenų vartų venos kraujotaka į likusius kepenų segmentus ir tai sukelia stresinį signalą kepenų sinusoidų epitelinėms ląstelėms, kurios pradeda gaminti baltymus, reikalingus kepenų regeneracijai (217). Iš karto po kepenų pažeidimo padidėja urokinazės tipo plazminogeno aktyvatoriaus (uPA) koncentracija, kuris per ląstelių signalinius kelius aktyvina metaloproteinazes ir sukelia ekstraceliulinio matriks (ECM) remodeliaciją (218, 219). ECM esantis hepatocitų augimo faktorius (HGF) yra aktyvinamas uPA, kuris po to patenka į kraujotaką ir aktyvina interleukiną 6, tulžies rūgštis, naviko nekrozės

faktorių, leptiną, serotoniną ir noradrenaliną, kurie inicijuoja kepenų regeneraciją (220, 221). Kartu pirmomis valandomis po kepenų pažeidimo hepatocituose aktyvinama daug genų, MET receptorius, kurio ligandas yra HGF ir endotelio augimo faktorius (222). Visi šie intraląsteliniai mechanizmai sukelia hepatocitų proliferaciją, kurie kartu gamina daugelį augimo faktorių ir reguliuoja kitų kepenų ląstelių, tokių kaip sinusoidinio endotelio, žvaigždėtų ląstelių, Kupferio ląstelių, proliferaciją ir taip yra atstatoma normali kepenų histologinė struktūra(223). HGF kartu su kitais mitogenais skatina G1 ląstelių fazės perėjimą į mitozės fazę (224). **Pav. 6.**

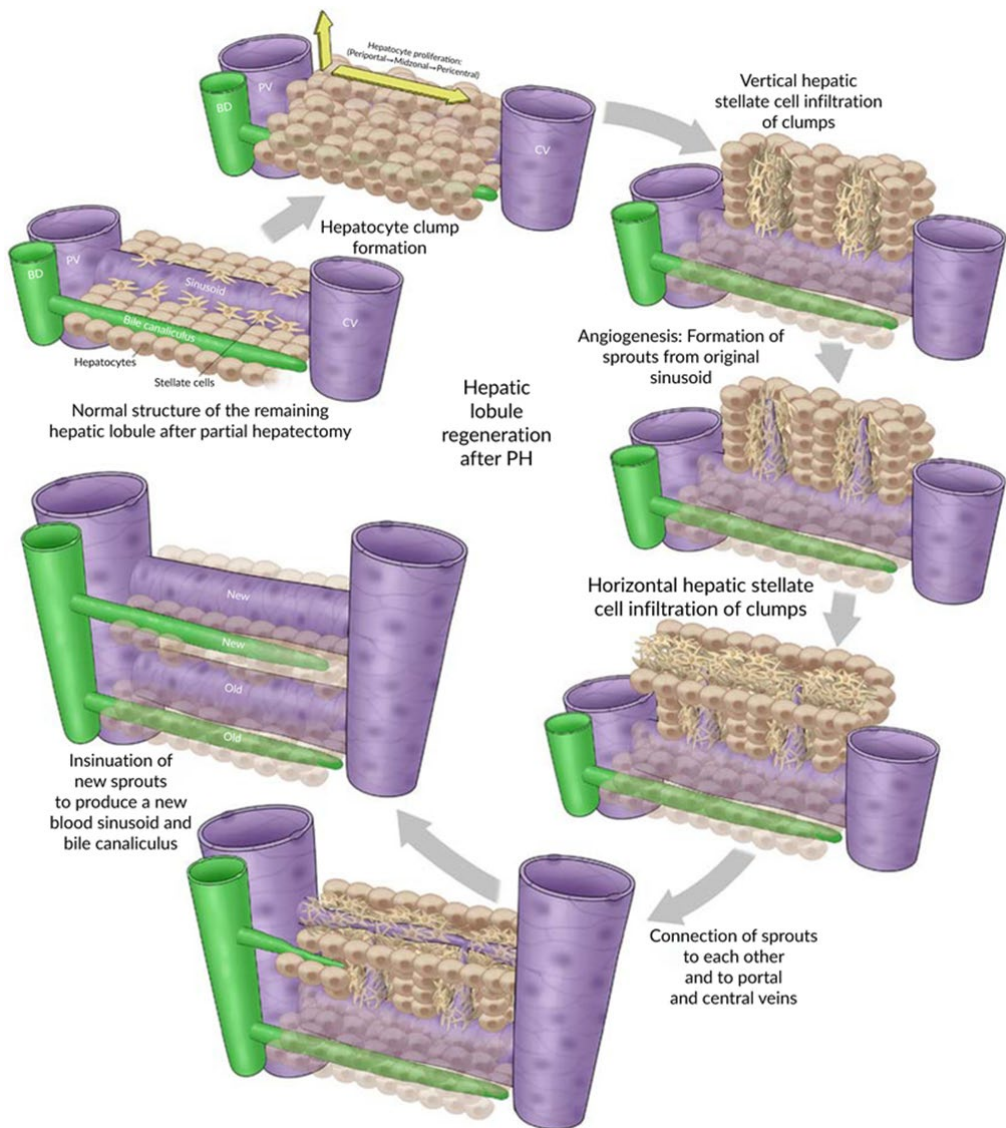


**Pav.6.** Kepenų regeneracijos apibendrinimas ląstelės ciklo atžvilgiu. Modifikuota pagal šaltinį (225).

Dar vienas labai svarbus sudėtingas ląstelės ciklo reguliavo kelias yra naviko augimo faktorius  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ). TGF $\beta 1$  gamina kepenų žvaigždėtosios ląstelės ir makrofagai, kuris po to jungiasi su hepatocitais per ekstraceliulinio matrikso baltymą dekoriną (226). Pašalinus dalį kepenų, TGF $\beta 1$  irgi yra išmetamas į kraujotaką, o jo pagrindinė funkcija yra kepenų regeneracijos mechanizmų stabdymas (227). Tačiau regeneracijos fazėje šio baltymo sintezė yra slopinama. TGF $\beta 1$  artimai yra susijęs su ECM sinteze, kuomet ECM ir kepenų sinusoidinė struktūra yra atkuriamas, TGF $\beta 1$  sintezė pradedama slopinti (223). ECM yra vienas iš kepenų regeneracijos užbaigimą reguliuojančių faktorių per su integrinu susietą kinasę kepenų žvaigždėtose ląstelėse, kuris yra hepatocitų augimo ir diferenciacijos reguliuotojas (228).

Kepenų regeneracija užbaigiama kai kepenų masė pasiekia 2.5% kūno masės(225).

Kepenų regeneracijoje be signalinių molekulinų kelių labai svarbi ir architektūrinė regeneracija, kad užtikrintų tinkamą kepenų audinio histologinę struktūrą. Proliferacinėje fazėje prasideda hepatocitų ir cholangiocitų proliferacija, po kurios seka angiogenezės fazė (229). Po kepenų tūrio sumažėjimo pirminis regeneracijos mechanizmas prasideda hipertrofijos mechanizmu, po kurio seka ląstelių proliferacija. Hepatocitai pradeda intensyviai daugintis išskirdami daugybę augimo faktorių, kurie leidžia susidaryti parenchiminių ir neparenchiminių ląstelių gumului (230). Hepatocitų proliferacija vyksta palei portinę šaką ir tuo pačiu link centrinės venos(231). Hepatocitai taip pat pradeda išskirti augimo faktorius, skatinančius hepatocitų žvaigždinių ląstelių (HSC) dauginimąsi ir diferenciaciją, kurios svarbios ne tik proliferacinei fazėje, bet ir teminacinėje fazėje (232). HSC pradeda išskirti medžiagas, kurios formuoja ekstraceliulinę matriksą ir penetruoja į ląstelių gumulą, taip padėdamos pagrindus formuoti sinusoidams ir endotelinių bei Kupferio ląstelių infiltracijai (230). Kitame etape kepenų sinusoidinio epitelio ląstelės (LSECs) kartu su hepatocitų išskiriamais augimo faktoriais sukelia naujų kraujagyslių, jungiančių vartų veną bei centrinę veną, angiogenezę per proteazių indukciją, ląstelių migraciją, proliferaciją, tubulogenezę ir struktūrų stabilizaciją(233-235). Regeneracijos pabaigoje hepatocitų gumulas perorganizuojamas ir naujos cholangiocitų tubulės penetruoja tarp regeneravusių hepatocitų (236). Naujos susidariusios kepenų architektonikos apibendrinimas atvaizduotas **Pav.7**.



**Pav. 7.** Struktūrinė kepenų lobulės regeneracija. Perspausdinta iš Abu Rmilah A, Zhou W, Nelson E, Lin L, Amiot B, Nyberg SL. Understanding the marvels behind liver regeneration. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2019;8(3):e340., Autorių teisės (2019), su John Wiley and Sons leidimu.

### 3. DISERTACIJOS TEIGINIAI

1. Chemoterapinis gydymas pablogina pacientų kepenų regeneraciją po kepenų rezekcijos;
2. Kepenų regeneraciją slopinantys žymenys yra labiau išreikšti chemoterapiją gavusiems pacientams;
3. Kepenų funkcija yra blogesnė chemoterapiją gavusių pacientų grupėje pooperaciniu laikotarpiu;
4. Kepenų regeneracinių žymenų raiška serume bei kepenų audinyje turi įtakos regeneravusiam kepenų tūriui;
5. Kepenų metastazių gydymo artimieji ir tolimieji rezultatai Vilniaus Universitetinės Ligoninės Santaros Klinikose (VULSK) atitinka pasaulinį standartą.

## 4. METODIKA

**1. Disertacijos teiginys:** Chemoterapinis gydymas pablogina pacientų kepenų regeneraciją po kepenų rezekcijos.

Perspektyvinis kohortinis tyrimas atliktas 2019–2023 metais. Jis buvo vykdomas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose. Tyrimas atliktas remiantis Helsinkio deklaracijos principais. Tyrimui atlikti buvo gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 2019/3-1112-605 ir tyrimas užregistruotas tarptautinėje klinikinių tyrimų bazėje (Clinicaltrials.gov: NCT04178759).

Įtraukimo kriterijai:

- 18–90 metų pacientai,
- Numatoma kepenų rezekcija apima  $\geq 2$  segmentus,
- Pacientai su kepenų kolorektinėmis metastazėmis turi būti gavę chemoterapiją.

Neįtraukimo ar eliminavimo kriterijai:

- Nėštumas,
- Eliminuojama, jei operacijos metu keičiasi taktika arba operacija neatliekama.

Visi įtraukti į tyrimą pacientai yra pasirašę informuoto sutikimo formą. Įtraukus pacientus į studiją, jie buvo suskirstyti į 2 grupes – tiriamųjų ir kolorektinių metastazių (CRLM).

Buvo analizuojami surinkti klinikopatologiniai ir gydymo duomenys; statiniai kepenų funkciniai tyrimai, elastografija, pilvo ertmės kompiuterinė tomografija (KT), kad būtų įvertintas kepenų standumas ir regeneracija po hepatektomijos.

Kepenų tūrio vertinimas

Abdominalinis KT buvo atliktas prieš kepenų rezekciją ir pirmą bei 30 pooperacinę dieną. KT skenavimai buvo atlikti naudojant GE Discovery 750hd (128 pjūvių) sistemą (GE HealthCare, Čikaga, Ilinojus, JAV). Kepenų tūris buvo apskaičiuotas naudojant Philips IntelliSpace Portal vaizdų ir informacijos valdymo programinę įrangą, kepenų tūrio ir segmentavimo analizės paketą, Versija 12.1 2020 (Philips Medical Systems, Nyderlandai).

KT vaizdus ir tūrio vertinimą atliko radiologas, specializuojantis kepenų srityje.

### Kepenų standumo matavimas

Kepenų ultragarsinė elastografija 2D-SWE (Canon Aplio i800 sistema, Canon Medical Systems Corporation, Otawara, Točigio prefektūra, Japonija) buvo atlikta pradiniu laikotarpiu, POD 1 ir POD 30, naudojant išgaubtą zondą gulint ant nugaros virš galvos pakėlus dešinę ranką. Matavimai buvo atliekami dešiniojoje kepenų skiltyje, vengiant didelių kraujagyslių ir mažiausiai 1 cm atstumu nuo kepenų kapsulės. Kiekvienam pacientui buvo atlikta dešimt matavimų, o rezultatai buvo išreikšti kPa. Matavimai, kurių tarpkvartilinis diapazonas (IQR) buvo mažesnis nei 30 % nuo medianos, buvo laikomi galiojančiais. 2D-SWE vaizdavimo protokolas buvo nustatytas pagal Barr ir kt. rekomendacijas (237).

### Statistinė analizė

Visi dalyviai buvo suskirstyti į (1) CRLM arba (2) kontrolinę grupę pagal kepenų naviko tipą. Pagrindinis tyrimo rezultatas buvo regeneruotas kepenų tūris POD 30 dieną. Buvo vertinamas TGF  $\beta$  1 ir HGF poveikis kartu su kitais klinikiniais kintamaisiais kepenų regeneracijai. Pašalintas kepenų tūris buvo apibrėžtas kaip skirtumas tarp kepenų tūrio pradiniu laikotarpiu ir POD 1. Regeneruotas kepenų tūris buvo apibrėžtas kaip skirtumas tarp kepenų tūrio POD 30 ir POD 1.

Visos statistinės analizės buvo atliktos naudojant statistinę programą SPSS 24.0 (SPSS, Čikaga, Ilinojus, JAV). Kiekybiniai kintamieji buvo išreikšti kaip vidurkis ir standartinis nuokrypis (SD). Kokybiniai kintamieji buvo parodyti kaip proporcijos. Nepriklausomų mėginių t testas buvo naudojamas kiekybiniais kintamiesiems palyginti. Fisherio tikslusis testas arba Pearson chi-kvadrato testas buvo naudojami kokybiniais kintamiesiems analizuoti. Koreliacijai buvo naudojamas Pearson metodas. Daugianarėje analizėje kintamųjų poveikiui kepenų regeneracijai buvo taikoma linijinė regresija. p reikšmė  $< 0,05$  buvo laikoma statistiškai reikšminga. GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diegas, Kalifornija, JAV) buvo naudojama grafikais.

**2. Disertacijos teiginys:** Kepenų regeneraciją slopinantys žymenys yra labiau išreikšti chemoterapiją gavusiems pacientams.

Tyrimui buvo naudojami pacientų duomenys iš prospektyvinės tyrimo dalies duomenų bazės.

Kepenų regeneracijos žymenų, hepatocitų augimo faktoriaus (HGF) ir navikų augimo faktoriaus  $\beta 1$  (TGF-  $\beta 1$ ) analizei buvo naudotas imunofermentinis tyrimas (ELISA) ir imunohistochemija (IHC).

Imunofermentinė analizė (ELISA) ir imunohistochemija (IHC)

Serumo mėginiai buvo surinkti dieną prieš operaciją ir pooperacinėmis dienomis (POD) 1, 7 ir 30. ELISA testai buvo atlikti naudojant HGF (HGF Human Instant ELISA Kit, 128 testų, Thermo Fisher Scientific, Valthamas, Masačusetsas, JAV) ir TGF  $\beta 1$  (TGF  $\beta 1$  Human Instant ELISA Kit, 128 testų, Thermo Fisher Scientific, Valthamas, Masačusetsas, JAV) antikūnus pagal gamintojų instrukcijas.

Imunohistochemijai buvo naudojami 3  $\mu\text{m}$  parafinu įterpti kepenų audinio pjūviai iš rezekuotų mėginių. IHC TGF  $\beta 1$  ir HGF buvo atlikta naudojant multimerų technologijos pagrindu sukurtą aptikimo sistemą, ultraView Universal DAB (Ventana, Tuskonas, Arizona, JAV). TGF  $\beta 1$  antikūnas (Rb mAb TGF beta 1 [EPR21143]; Abcam, Kembrižas, Jungtinė Karalystė) buvo pritaikytas 1:500 praskiedimu, o HGF antikūnas (triušio, klonas HPA-044088; Sigma-Aldrich, Burlingtonas, Masačusetsas, JAV) buvo pritaikytas 1:50 praskiedimu 32 minutėms, po to naudojant Ventana BenchMark XT automatinį imunodažiklį (Ventana, Tuskonas, Arizona, JAV) standartiniu Cell Conditioner 1 (CC1, patentuotas buferis) 95 °C temperatūroje 8 minutėms (TGF  $\beta 1$ ) ir Cell Conditioner 2 (CC2, patentuotas buferis) 91 °C temperatūroje 8 minutėms (HGF). Galiausiai, pjūviai buvo išryškinti DAB 37 °C temperatūroje 8 minutėms, dažyti Mayerio hematoksilinu ir montuoti (238).

Imunohistochemines reakcijas vertino patologas, turintis virškinimo trakto ligų specializaciją. Teigiama HGF raiška laikyta grūdėta citoplazmos reakcija hepatocituose (kepenų parenchimoje), reakcijos intensyvumas vertintas „H-score“ metodu (apskaičiuojama taip: (1  $\times$  silpno dažymo procentas) + (2  $\times$  vidutinio dažymo procentas) + (3  $\times$  stipraus dažymo procentas) tiksliniame regione, teorinės ribos svyruoja nuo 0 iki 300). TGF  $\beta 1$  reakcijose vertintos pozityvios ląstelės sinusoiduose priskiriant intensyvumo ir kiekio kategorijas. Pagal gautus rezultatus, žymenų raiška suskirstyta į žemo arba aukšto intensumo.



Statistinė analizė aprašyta prospektyvinio tyrimo dalyje (žiūrėti 39 puslapyje).

**3. Disertacijos teiginys:** Kepenų funkcija yra blogesnė chemoterapiją gavusių pacientų grupėje pooperaciniu laikotarpiu;

Tyrimui buvo naudojami pacientų duomenys iš prospektyvinės tyrimo dalies duomenų bazės (žr. p. 38).

Buvo analizuojama statiniai kepenų funkcijos parametrai kraujo serume prieš operaciją, pirmą, trečią, septintą pooperaciniomis dienomis. Buvo vertinama alaninaminotransferazės (ALAT), aspartataminotransferazės (ASAT), šarminės fosfatazės (ŠF/ALP), gamagliutamilttransferazės (GGT), albumino, protrombino laiko (SPA), bilirubino koncentracijos serume.

Statistinė analizė buvo atlikta naudojant statistinę programą SPSS 24.0 (SPSS, Čikaga, Ilinojus, JAV). Kiekybiniai kintamieji buvo išreikšti kaip vidurkis ir standartinis nuokrypis (SD). Nepriklausomų mėginių t-testas buvo naudojamas kiekybiniams kintamiesiems palyginti. P reikšmė  $< 0,05$  buvo laikoma statistiškai reikšminga. GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diegas, Kalifornija, JAV) buvo naudojama grafikai.

**4. Disertacijos teiginys:** Kepenų regeneracinių žymenų raiška serume bei kepenų audinyje turi įtakos regeneravusiam kepenų tūriui.

Tyrimui buvo naudojami pacientų duomenys iš perspektyvinės tyrimo dalies duomenų bazės (žr. p. 38).

Siekiant įvertinti kepenų regeneracinių žymenų įtaką regeneravusiam kepenų tūriui, buvo taikoma statistinė ananalizė. Koreliacijai buvo naudojamas Pearson metodas. Daugianarėje analizėje kintamųjų poveikiui kepenų regeneracijai buvo taikoma linijinė regresija. p reikšmė  $< 0,05$  buvo laikoma statistiškai reikšminga. GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diegas, Kalifornija, JAV) buvo naudojama grafikai.

**5. Disertacijos teiginys:** Kepenų metastazių gydymo artimieji ir tolimieji rezultatai Vilniaus Universitetinės Ligoninės Santaros Klinikose (VULSK) atitinka pasaulinį standartą.

Tyrimui buvo naudojami pacientų duomenys iš perspektyvinės tyrimo dalies duomenų bazės (žr. p. 38).

Siekiant įvertinti kepenų regeneracinių žymenų įtaką regeneravusiam kepenų tūriui, buvo taikoma statistinė ananalizė. Koreliacijai buvo

naudojamas Pearson metodas. Daugianarėje analizėje kintamųjų poveikiui kepenų regeneracijai buvo taikoma linijinė regresija.  $p$  reikšmė  $< 0,05$  buvo laikoma statistiškai reikšminga. GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diegas, Kalifornija, JAV) buvo naudojama grafikai.

Kepenų metastazių gydymo artimieji ir tolیمieji rezultatai Vilniaus Universitetinės Ligoninės Santaros Klinikose (VULSK) atitinka pasaulinį standartą;

Tyrimas atliktas remiantis Helsinkio deklaracijos principais. Tyrimui atlikti buvo gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-18/7-1054-553.

Retrospektyvinis kohortinis tyrimas atliktas Vilniaus universiteto ligoninėje

Santaros klinikose nuo 2010 metų sausio iki 2017 metų. Tirti suaugę pacientai ( $> 18$  metų), kuriems dėl kepenų kolorektinių arba nekolorektinių metastazių buvo atlikta kepenų rezekcinio tipo operacija. Pacientų operacinis gydymas buvo nuspręstas konsiliumo arba tarpdisciplininio aptarimo metu.

Pacientų surinkti duomenys apėmė demografinius, klinikinius bei patologinius, tokius kaip amžius, lytis, pirminio naviko vieta ir gydymas, buvęs chemoterapinis gydymas, kepenų metastazių kilmė, kiekis bei dydis, taikytas chirurginis metodas (atvira ar laparoskopinė operacija). Taip pat buvo analizuojami intraoperaciniai bei pooperaciniai duomenys, tokie kaip operacijos trukmė, nukraujavimas, kraujo transfuzijos, pooperacinių komplikacijų skaičius ir pobūdis.

### *Statistiniai metodai*

Visa statistinė analizė buvo atlikta naudojant statistinę programą SPSS 24.0 (SPSS, Čikaga, Ilinojus, JAV). Nuolatiniai kintamieji pateikiami kaip vidurkis  $\pm$  standartinis nuokrypis arba mediana su tarpkvartiliniais diapazonais (IQR). Kategoriniai kintamieji nurodomi kaip proporcijos. Nuolatiniai kintamieji buvo lyginami  $t$  testu arba ANOVA, o kategoriniai kintamieji – Pirsono chi kvadrato testu. Bendras ir atkričių išgyvenamumas buvo analizuojamas Kaplan-Meier metodu ir lyginamas log-rank testu. Cox regresija naudota faktorių, reikšmingų išgyvenamumui, analizei. Statistinis reikšmingumas buvo laikomas tada, kai buvo pasiekta  $p$  reikšmė  $< 0,05$ .

## 5. REZULTATAI

**1. Disertacijos teiginys:** Chemoterapinis gydymas pablogina pacientų kepenų regeneraciją po kepenų rezekcijos.

Į perspektyvinį tyrimą buvo įtraukti 34 pacientai ir suskirstyti kontrolinę grupę (n=17) bei kolorektinių metastazių grupę (CRLM, n=17). Pacientų charakteristika pateikiama **1-oje lentelėje**.

**Lentelė 1.** Tiriamųjų kohortos charakteristika

		Kontrolinė grupė (n=17)	MTS grupė (n=17)	p-reiškė
Amžius (metai), vidurkis±SD		50±14.	59±12	0.07
Lytis, Vyrai/Moterys		5/12	5/12	0.99
KMI (kg/m <sup>2</sup> ), vidurkis±SD		30.7±7.3	25.6±5.9	0.07
Gretutinės ligos, n (%)	Kardiovaskulinės ligos	2 (11.7 %)	9 (52.9 %)	0.06
	Diabetas	2 (11.7 %)	0 (0 %)	0.48
	Kita	1 (5.8 %)	0 (0 %)	0.99
Pirminio naviko lokalizacija, n (%)	Akloji žarna	N/A	2 (11.9 %)	N/A
	Kepenų linkis		2 (11.9 %)	
	Riestinė žarna		7 (41.2 %)	
	Tiesioji žarna		6 (35.3 %)	
Metastazių kiekis, n (%)	1	N/A	11 (64.7 %)	N/A
	2-5		4 (23.5 %)	
	>5		2 (11.8 %)	
Metastazių kilmė, n (%)	Sinchroninės	N/A	5 (29.4 %)	N/A
	Metachroninės		12 (70.6 %)	
Priešoperacinis CEA lygis (ng/ml), vidurkis±SD		N/A	44±167	N/A
Priešoperacinis CA 19.9 lygis (U/ml), vidurkis±SD		N/A	37±78	N/A
Vidutinis priešoperacinės chemoterapijos ciklų kiekis, (Q1-Q3)		N/A	8 (6; 12)	N/A
1-os eilės chemoterapijos tipas, n (%)	FOLFOX	N/A	5 (29.4 %)	N/A
	FOLFOX+imunoterapija	N/A	7 (41.2 %)	N/A
	XELOX	N/A	1 (5.9 %)	N/A
	XELOX+imunoterapija	N/A	2, (11.9 %)	
	Kapacetabinas	N/A	2, (11.9 %)	

SD – standartinis nuokrypis, CRLM – kolorektinės metastazės, CEA – karcinoembrioninis antigenas, CA- vėžio antigenas, FOLFOX – folinė rūgštis, leukovorinas, fluoruracilas ir oksaliplatina, XELOX – kapacetabinas ir oksaliplatina. Duomenys pateikti kaip vidurkiai su standartine paklauda. Statistinis reikšmingumas pasiektas, kai p<0.05

Įtrauktų pacientų amžius bei lytis tarp grupių nesiskyrė, tačiau CRLM grupėje galima stebėti tendenciją link vyresnio amžiaus,  $p=0,07$ . Tokia tendencija matoma ir kūno masės indekso pasiskirstyme, kur pacientai CRLM grupėje turėjo mažesnę KMI  $30,7 \pm 7,3$  vs  $25,6 \pm 5,9$ ,  $p=0,07$ . Indikacijos kepenų rezekcijai kontrolinėje grupėje buvo echinokokozė ( $n = 6$ ; 35,3 %), cistadenoma ( $n = 5$ , 29,4 %), folikulinė mazginė hiperplazija ( $n = 1$ ; 5,8 %), hemangioma ( $n = 2$ ; 11,9 %), PEComa ( $n = 1$ ; 5,8 %) ir kepenų cista ( $n = 2$ ; 11,9 %).

Atsižvelgiant į gretutinę patologiją, statistinis skirtumas nebuvo pasiektas, tačiau pacientai CRLM grupėje turėjo daugiau kardiovaskulinės gretutinės patologijos palyginti su kontroline grupe,  $p=0,06$ .

12 (70,6 %) pacientų buvo nustatytos metachroninės metastazės, 5 (29,4 %) pacientams – sinchroninės. Vidutiniškai per operaciją buvo pašalinama  $2,76 \pm 0,81$  metastazės, o 11 (64,7 %) atvejų buvo šalinama vienintelė metastazė iš kepenų. CRLM grupėje visiems pacientams buvo skirta priešoperacinė chemoterapija dėl metastatinės ligos. Chemoterapijos režimai, naudojami pirmosios eilės gydymui, buvo FOLFOX su arba be imunoterapijos, XELOX su arba be imunoterapijos ir kapecetabinas. Keturi (23,5 %) pacientai gavo antros eilės chemoterapiją su kapecetabinu ( $n = 3$ ; 17,6 %) arba FOLFOX + imunoterapija ( $n = 1$ ; 5,9 %).

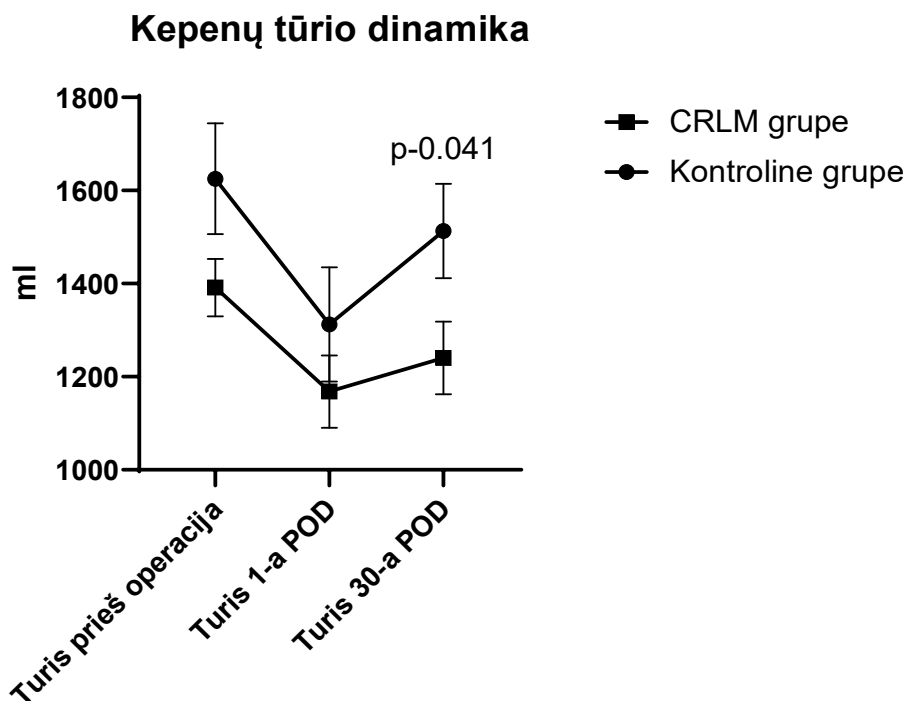
Perioperaciniai duomenys yra apibendrinti 5 lentelėje. Dažniausias operacijos tipas buvo atipinė rezekcija, kontrolinėje grupėje 8 (47,1 %) vs 11 (64,7 %),  $p=0,21$ . Vidutinis operacijos laikas, nukraujavimo kiekis bei kraujo produktų transfuzijos kiekis tarp grupių nesiskyrė.

**Lentelė 2.** Perioperaciniai pacientų duomenys

		Kontrolinė (n=17)	CRLM grupė (n=17)	p- reikšmė
Kepenų rezekcijos tipas, n (%)	Atipinė arba PSH	8 (47.1 %)	11 (64.7 %)	0.21
	Kairė lobektomija	4 (23.5 %)	3 (17.6 %)	
	Dešinė lobektomija	1 (5.9 %)	0 (0 %)	
	Kairė hepatektomija	1 (5.9 %)	1 (5.9 %)	
	Dešinė hepatektomija	3 (17.6 %)	0 (0 %)	
	ALPPS	0	2 (11.9 %)	
Operacijos trukmė (minutės), vidurkis±SD		181±64	251±168	0.12
Nukraujavimas (ml), vidurkis±SD		520±552	516±648	0.98
Pacientai, kuriems reikėjo kraujo transfuzijos, n (%)		6, (35.3 %)	5, (29.4 %)	0.58
Kraujo transfuzijos vienetai, vidurkis±SD		0.53±1.12	0.76±1.30	0.58

CRLM – kolorektinės metastazės, PSH – parenchimą išsauganti hepatektomija, ALPPS – Associated liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy, SD – standartinis nuokrypis. Statistinis reikšmingumas pasiektas kai  $p < 0.05$ .

Prieš kiekvieną operaciją pagal protokolą buvo atliekama pilvo KT ir apskaičiuojamas prognozuojamas likutinis kepenų tūris. Pradinis bendras kepenų tūris kontrolinės ir CRLM grupėse buvo panašūs,  $1312 \pm 505$  ml ir  $1168 \pm 321$  ml ( $p = 0,327$ ). Vidutinis pašalintų kepenų tūris buvo  $312 \pm 305$  ml ir  $223 \pm 307$  ml atitinkamai kontrolinėje ir CRLM grupėse ( $p = 0,401$ ). Vidutinis kepenų tūris 30 dienų po operacijos buvo  $1512,85 \pm 417,25$  ml ir  $1240,49 \pm 321,99$  ml,  $p = 0,041$ . Vidutinis regeneravęs kepenų tūris 30 dienų po operacijos buvo reikšmingai didesnis kontrolinėje grupėje ( $200 \pm 180$  mL) palyginus su CRLM grupe ( $72 \pm 154$  mL),  $p = 0,03$ . **Pav. 8.**



**Pav. 8** Kepenų tūrio prieš operaciją ir regeneracijos dinamika

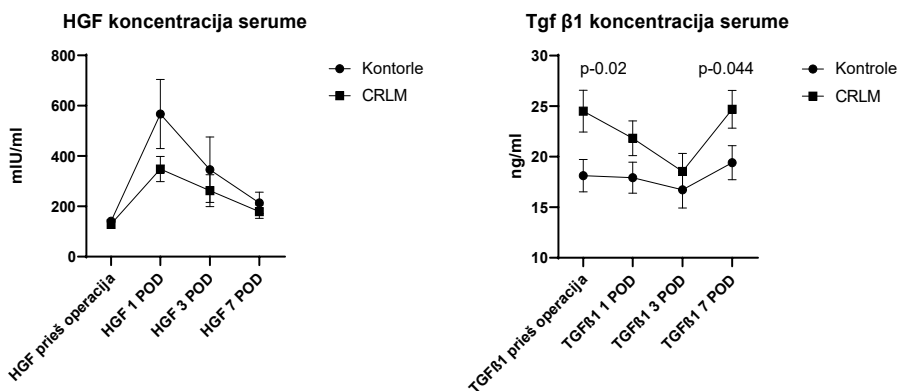
Pooperacinės komplikacijos pasireiškė trims (17,6 %) pacientams kiekvienoje tyrimo grupėje. Abiejose grupėse buvo po vieną pacientą (5,9 %), kuriems buvo susiformavusi pooperacinė bilioma ir operacinės žaizdos infekcija.

Kontrolinėje grupėje vienam (5,9 %) pacientui išsivystė tulžies fistulė ir vienam (5,9 %) CRLM grupės pacientui pooperaciniu periodu stebėtas ascito kaupimasis, kuris gydytas konservatyviai.

Taigi, mūsų duomenys rodo, kad abi tiriamosios grupės buvo homogeniškos. Pacientai, sergantys kolorektinėmis metastazėmis ir kuriems skirta priešoperacinė chemoterapija, turėjo mažesnę regeneravusį kepenų tūrį, palyginti su kontrolinės grupės pacientais.

**2. Disertacijos teiginys:** Kepenų regeneraciją slopinantys žymenys yra labiau išreikšti chemoterapiją gavusiems pacientams.

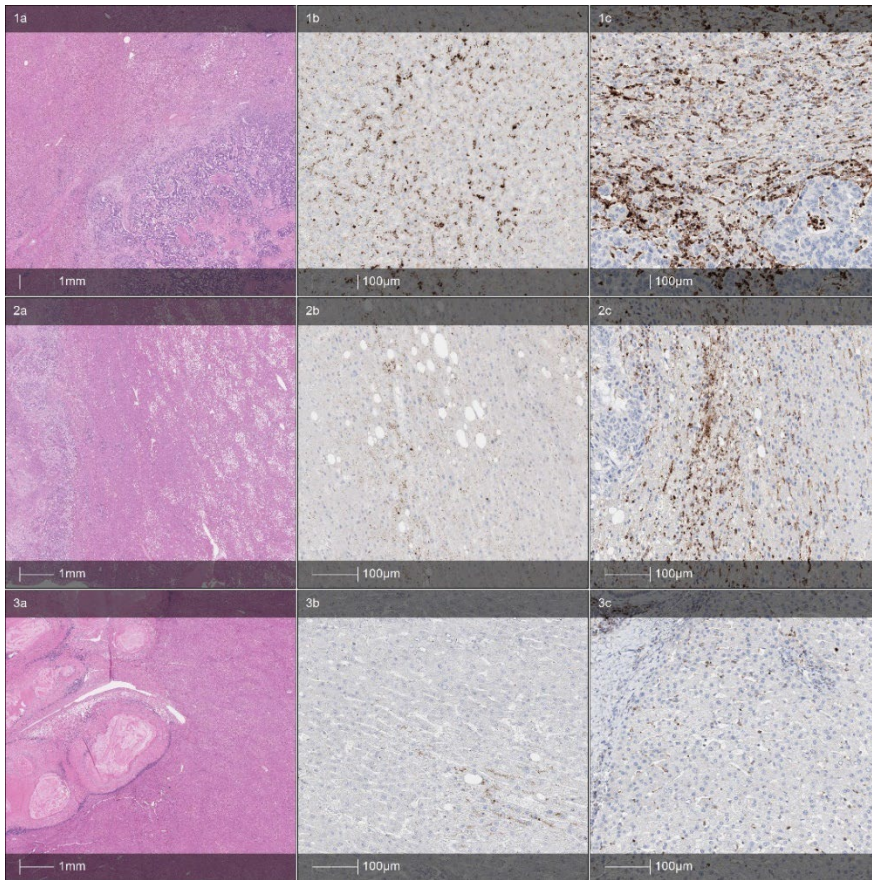
Kad įvertinti kepenų regeneracijos žymenų HGF ir TGFβ1 įtaką kepenų regeneracijai, buvo analizuota HGF ir TGFβ1 ekspresija serume bei kepenų audinyje. HGF, kuris yra regeneraciją skatinantis žymuo, koncentracija buvo vienoda tarp grupių, tiek prieš operaciją, tiek ir po jos. TGFβ1 koncentracija kraujo serume buvo reikšmingai didesnė CRLM grupėje prieš operaciją  $p=0,02$ , taip pat reikšmingas skirtumas stebėtas ir septintą parą po operacijos,  $p=0,044$ . **Pav. 8.**



**Pav.9** Kepenų žymenų koncentracija kraujo serume

HGF – hepatocitų augimo faktorius, TGFβ1 – naviko augimo faktorius beta 1, POD – pooperacinė diena, CRLM – kolorektinės metastazės. Statistinis reikšmingumas pasiektas kai  $p < 0.05$ .

Atliktoje imunohistocheminėje analizėje vertintas kepenų regeneracinių žymenų raiškos intensyvumas rezekuotame audinyje. HGF raiškos intensyvumas nesiskyrė tarp kontrolinės ir CRLM grupės. TGFβ1 raiška kepenų audinyje buvo intensyvesnė CRLM grupėje palyginti su kontroline grupe,  $p=0,034$ . **Pav. 9.**

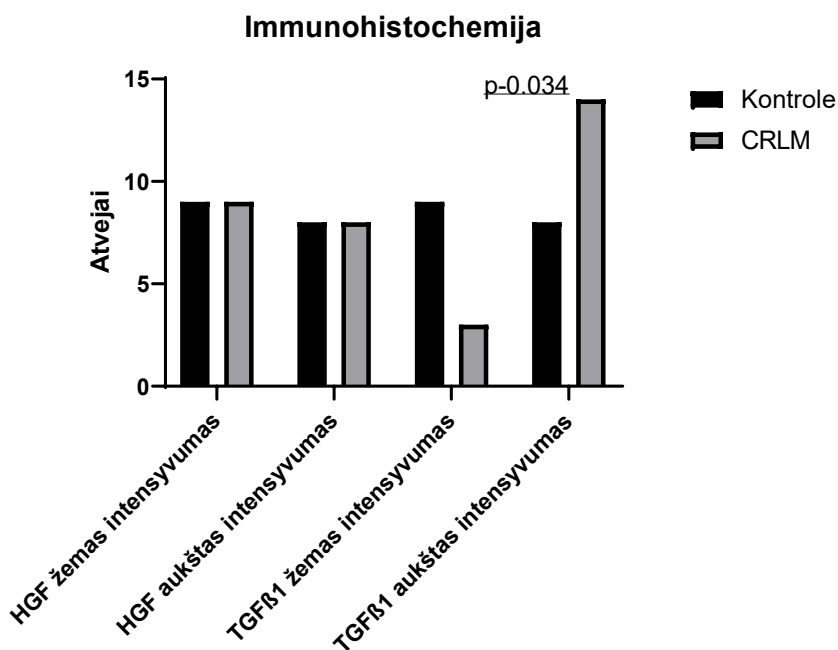


**Pav.10** Imunohistochemijos analizė kepenų audinyje

[1a] CRLM atvejis A, H&E, vidutiniškai diferencijuotos kolorektinės adenokarcinomos intrahepatinė metastazė. [1b] HGF, granuluotas citoplazminis kintamo intensyvumo hepatocitų teigiamas poveikis. [1c] TGFβ1, stiprus pozityvumas tankiose intrasinusoidinėse ląstelėse, turinčiose peritumorinę koncentraciją.

[2a] Chemoterapijos atvejis B, H&E, vidutiniškai diferencijuotos kolorektinės adenokarcinomos intrahepatinė metastazė. [2b] HGF, silpnas židinio granuluotas citoplazminis hepatocitų pozityvumas. [2c] TGFβ1, vidutinis pozityvumas tankiose intrasinusoidinėse ląstelėse su mažiau ryškia peritumorine koncentracija.

[3a] Kontrolinis atvejis C, H&E, echinokokozė. [3b] HGF, silpnas granuluotas citoplazminis hepatocitų pozityvumas keliose ląstelėse. [3c] TGFβ1, vidutinis pozityvumas keliose išsklaidytose intrasinusoidinėse ląstelėse.



HGF – hepatocitų augimo faktorius, TGFβ1 – naviko augimo faktorius beta 1, CRLM – kolorektinės metastazės

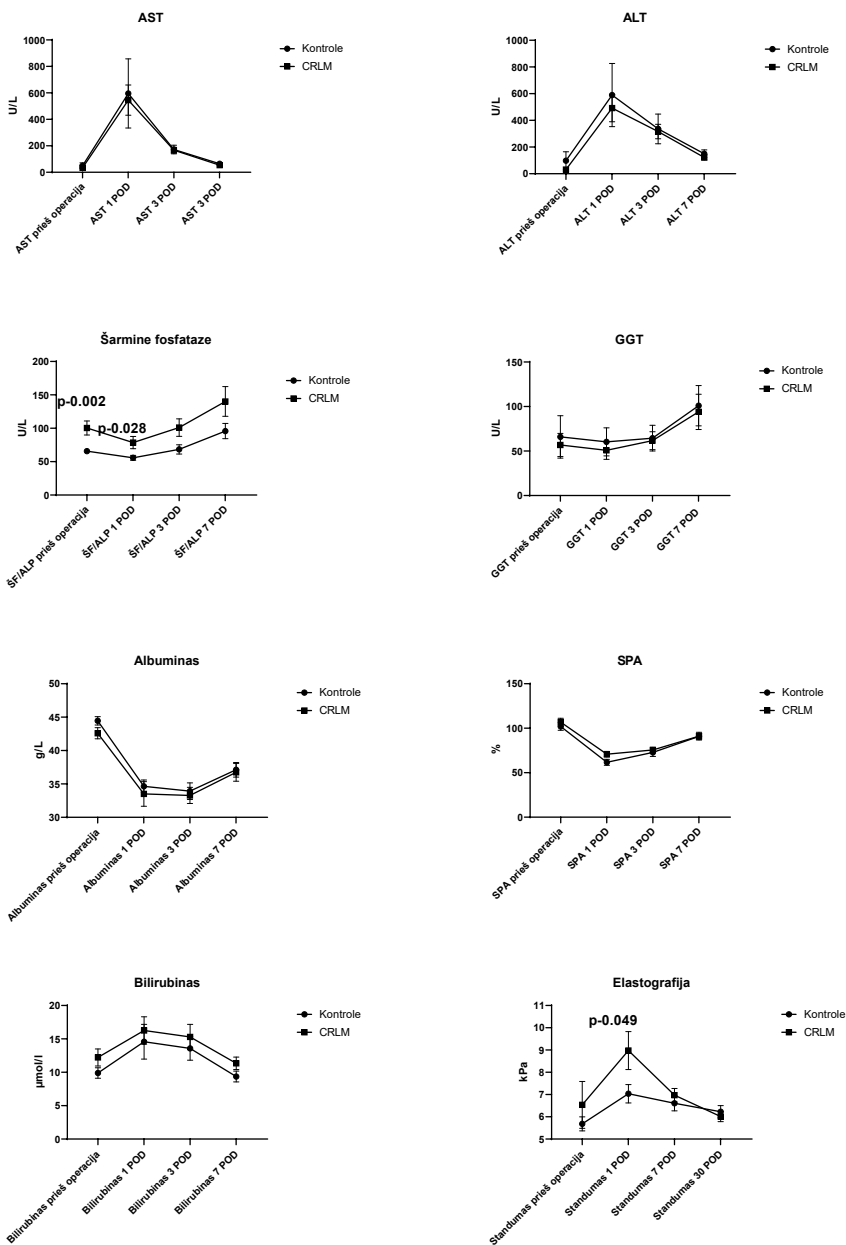
**3. Disertacijos teiginys:** Kepenų funkcija yra blogesnė chemoterapiją gavusių pacientų grupėje pooperaciniu laikotarpiu.

Kepenų funkcijai vertinti buvo atliekama kepenų statinių funkcinių rodiklių analizė ir kepenų elastografija prieš operacinį gydymą ir pooperaciniame periode.

Vertinant citolizinių fermentų koncentraciją (AST, ALT), cholestatinų fermentų (ŠF/AFP, GGT, bilirubinas) bei kepenų sintetinę funkciją atspindinčius rodiklius (albuminas, protrombino laikas), skirtumų tarp tiriamųjų grupių nenustatyta, išskyrus šarminę fosfatazę, kurios koncentracija buvo didesnė CRLM grupėje prieš operaciją,  $p=0,004$ , ir pirmą pooperacinę parą,  $p=0,028$ . **Pav. 11.**

Matuojant kepenų standumą, buvo atliekama elastografija. Tyrimas parodė, kad pirmą pooperacinę parą kepenų standumas buvo didesnis CRLM grupėje, palyginti su kontroline grupe,  $p=0,049$ . **Pav.11**





**Pav.11.** Kepenų funkcinių rodiklių dinamika

AST – aspartataminotransferazė, ALT – alaninaminotransferazė, GGT – gamagliutamilttransferazė, SPA-protrombino komplekso aktyvumas, CRLM – kolorektinės metastazės, POD – pooperacinė diena. Statistinis reikšmingumas pasiektas kai  $p < 0.05$ .

**4. Disertacijos teiginys:** Kepenų regeneracinių žymenų raiška serume bei kepenų audinyje turi įtakos regeneravusiam kepenų tūriui.

Faktorių, turinčių įtaką kepenų regeneravusiam tūriui, analizei buvo naudota Pirsono koreliacija bei daugiavariacinė analizė.

Pirsono koreliacijos analizė parodė, kad pašalintas kepenų tūris ( $R = 0,568$ ;  $p = 0,01$ ), pradinė serumo HGF koncentracija ( $R = 0,358$ ;  $p = 0,03$ ), šarminė fosfatazė ( $R = -0,361$ ;  $p = 0,03$ ) ir albumino koncentracija ( $R = 0,339$ ;  $p = 0,05$ ) reikšmingai koreliavo su regeneravusiu kepenų tūriui.

Daugiavariacinė tiesinė regresija parodė, kad tik pašalintas kepenų tūris ( $\beta$ :  $0,31$ ;  $95\% \text{ PI: } 0,14\text{--}0,47$ ,  $p = 0,01$ ) reikšmingai paveikė kepenų regeneraciją, nors pradinė šarminė koncentracija artėjo prie statistinio reikšmingumo. Kepenų regeneracinių žymenų HGF ir TGF $\beta$ 1 koncentracija neparodė aiškios koreliacijos su regeneravusiu kepenų tūriui. **Lentelė 3.**

**Lentelė 3.** Multivariacinė faktorių, turinčių įtakos kepenų regeneracijai analizė

Kintamasis	$\beta$ koeficientas (95% Patikimumo intervalas)	P reikšmė
Pradinė HGF koncentracija	.52 (-0.27 - 1.31)	.189
Pradinė albumino koncentracija	7.11 (-10.01 – 23.24)	.403
Pradinė šarminės fosfatazės koncentracija	-1.403 (-2.95 – 0.14)	.074
Pašalintas kepenų tūris	.31 (0.14 – 0.47)	.001

**5. Disertacijos teiginys:** Kepenų metastazių gydymo artimieji ir tolimieji rezultatai Vilniaus Universitetinės Ligoninės Santaros Klinikose (VULSK) atitinka pasaulinį standartą.

Į tyrimą įtraukta 149 pacientai, kuriems dėl metastatinės kepenų ligos atlikta kepenų rezekcija. Remiantis metastazių kilme ir pirminiu naviku, pacientai suskirstyti į dvi grupes: kolorektinių metastazių grupė (CRLM) – 98 (65,7 %) ir nekolorektinių metastazių grupė (ne-CRLM) – 51 (34,2 %). Pacientų charakteristika pateikta 4 lentelėje.

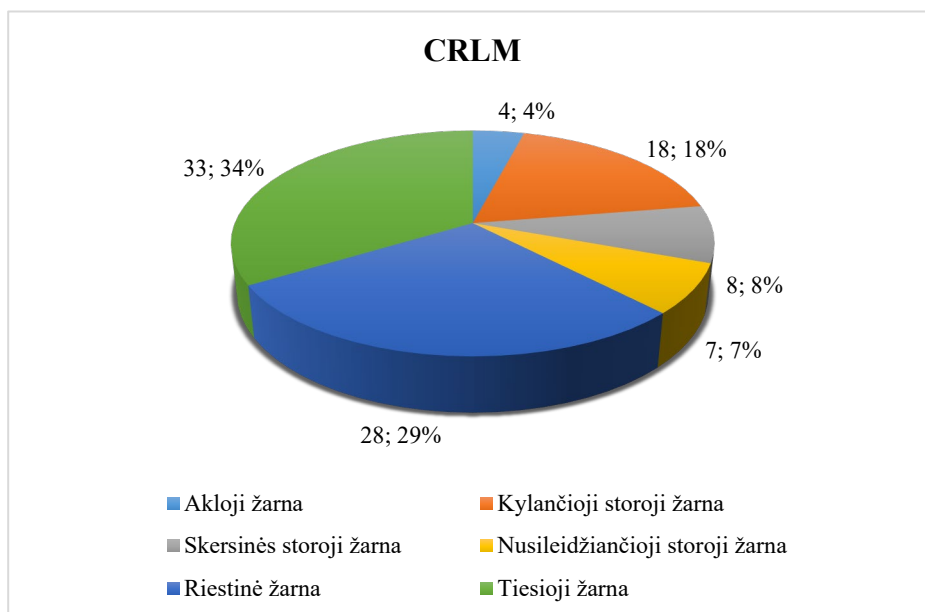
#### 4 lentelė. Tiriamųjų kohortos charakteristika.

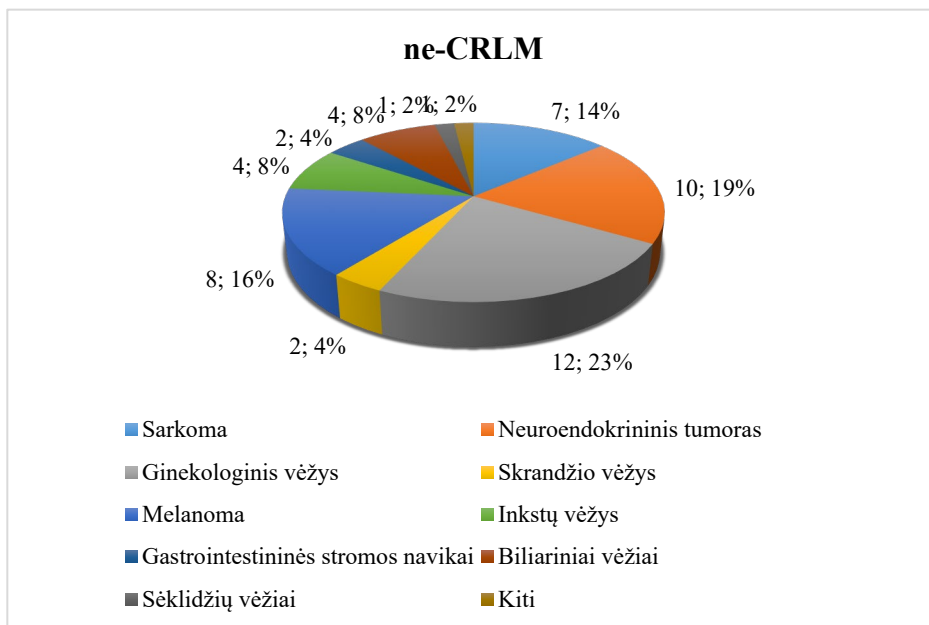
	CRLM (n=98)	ne-CRLM (n=51)	p-reikšmė
Lytis (Vyrai/Moterys)	60/38	11/40	<0.001
Amžius, metai; (vidurkis±SD)	63.2±1.01	54.1±1.8	<0.001
Lovadieniai, dienos; (vidurkis±SD)	9.3±0.4	8.4±0.3	0.146
CA125, U/ml; (vidurkis±SD)		2168.7 ±1272.3	N/A
CEA, ng/l; (vidurkis±SD)	150.5±69.1	15.2±7.2	0.998
CA 19.9 ng/l; (vidurkis±SD)	325.0±75.9	14316.1±11919.77	0.063

CRLM – kolorektinės metastazės, non-CRLM – nekolorektinės metastazės, SD – standartinis nuokrypis. CA – Vėžio antigenas. CEA – karcinoembrioninis antigenas. Statistiškai reikšmingas skirtumas, kai  $p < 0.05$ .

CRLM grupės pacientai, palyginus su ne-CRLM, buvo vyresni ( $63,2 \pm 1,01$  vs  $54,1 \pm 1,8$  years,  $p < 0,001$ ) ir vyriškos lyties, o ne-CRLM dominavo moterys (60 / 38 vs 11 / 40,  $p < 0,001$ ). Skirtumo tarp lovadienių bei navikinių žymenų ekspresijos nenustatyta, nors ne-CRLM grupėje CA 19,9 kiekis serume buvo didesnis ir artėjo prie statistiškai reikšmingo skirtumo.

CRLM grupėje dažniausia metastazės atsiradavo iš riestinės žarnos bei tiesiosios žarnos navikų (52,0 %), ne-CRLM grupėje dažniausi pirminiai navikai buvo ginekologinės kilmės ir neuroendokrininiai (43,1 %). Kairės storosios žarnos pusės pirminiai navikai sudarė 69,4 %. (**Pav. 12**).





**Pav. 12** Kepenų metastazių kilmė CRLM ir ne-CRLM grupėse.

Abiejuose grupėse, CRLM ir ne-CRLM, pirminės kepenų rezekcijos sudarė 92,8 % ir 94,1 %,  $p=0,991$ . CRLM ir ne-CRLM grupėse metachroninio pobūdžio metastazių kiekis nesiskyrė tarp grupių ir buvo 86,7 % ir 94,7 %,  $p=0,171$ . Sinchroninės metastazės atitinkamai buvo nustatytos 13,3 % ir 7,9 %,  $p=0,171$ , CRLM ir ne-CRLM grupėse. Vidutinis metastazės dydis tarp CRLM ir ne-CRLM grupių nesiskyrė ir buvo  $3,0 \pm 2,7$  vs  $3,0 \pm 3,6$  cm,  $p = 0,984$ . Vidutiniškai buvo pašalinama  $2,3 \pm 2,0$  ir  $2,4 \pm 2,5$ ,  $p = 0,706$  metastazes CRLM ir ne-CRLM grupėse. **Lentelė 5.**

**Lentelė 5.** Kepenų metastazių charakteristika

		CRLM (n=98)	ne-CRLM (n=51)	p-reiškė
Operacijos tipas	Pirminė rezekcija; n (%)	91 (92.8 %)	48 (94.1 %)	0.991
	Antrinė rezekcija; n (%)	7 (7.2 %)	3 (5.9 %)	
Metastazavimo pobūdis	Metachroninės; n (%)	85 (86.7 %)	47 (92.1 %)	0.171
	Sinchroninės; n (%)	13 (13.3 %)	4 (7.9 %)	
Dydis, cm; (vidurkis±SD)		3.01 ±2.7	3.0 ±3.6	0.984
Kiekis (vidurkis±SD)		2.3±2.0	2.4±2.5	0.706

CRLM – kolorektinės metastazės, non-CRLM – nekolorektinės metastazės, SD – standartinis nuokrypis. Statistiškai reikšmingas skirtumas, kai  $p<0.05$ .

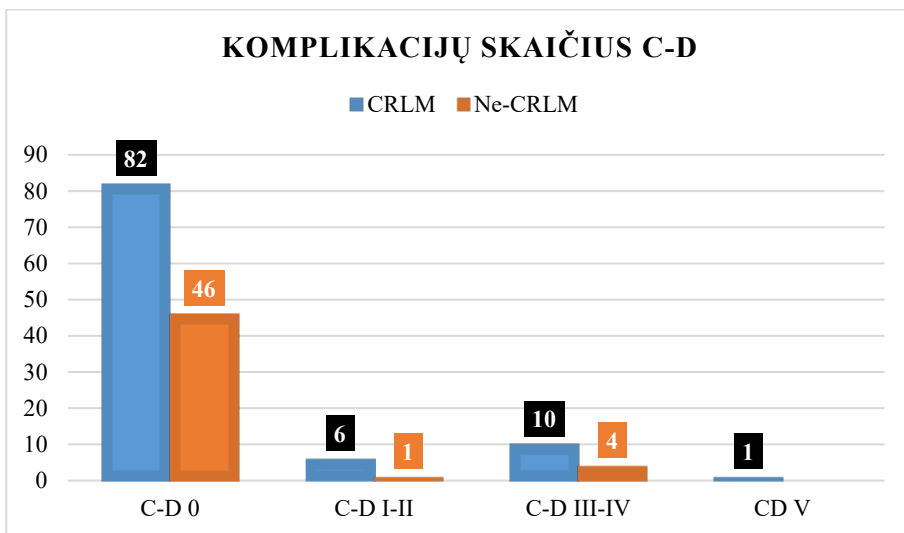
Analizuojant operacinius duomenis, nustatyta, kad nebuvo skirtumo tarp CRLM ir ne-CRLM grupių, operacijos trukmės ( $198,3 \pm 9,2$  ir  $211,5 \pm 12,5$ ,  $p=0,353$ ), nukraujavimo ( $516,8 \pm 55,3$  ir  $572,2 \pm 104,6$ ,  $p=0,536$ ), eritrocitų masės transfuzijų kiekio ( $0,56 \pm 0,12$  ir  $0,65 \pm 0,22$ ,  $p=0,410$ ) atžvilgiu. Dažniausiai atliekama operacija buvo atipinė arba parenchimą išsauganti kepenų rezekcija, kuri buvo atliekama 75,5 % CRLM bei 82,35 % ne-CRLM,  $p=0,704$ . CRLM grupėje 31 (31,6 %) atveju buvo taikoma kombinuotos procedūros – kepenų rezekcija ir kepenų radiodažnuminė abliacija. Minimaliai invazinės kepenų rezekcijos sudarė iki 6 % visų kepenų rezekcijų ir nesiskyrė tarp grupių. Apibendrinti duomenys pateikiami 6 lentelėje.

**6 Lentelė.** Kepenų perioperaciniai duomenys

		CRLM (n=98)	Ne-CRLM (n=51)	p reikšmė
Operacijos trukmė, minutės; (vidurkis±SD)		198.3 ±9.2	211.5 ±12.5	0.353
Nukraujavimas, ml; (vidurkis±SD)		516.8 ±55.3	572.2 ± 104.6	0.536
Eritrocitų masės transfuzijos, vnt; (vidurkis±SD)		0.56 ±0.12	0.65 ±0.22	0.410
Kepenų rezekcijos tipas; n (%)	Atipinė/PSH	74 (75.5%)	42 (82.35%)	0.704
	Dešinė hepatektomija	4 (4.08%)	1 (1.96%)	
	Kairė hepatektomija	11 (11.22%)	0	
	Segmentektomija	6 (6.12%)	5 (9.80%)	
	Laparoskopinė operacija	3 (3.06%)	3 (5.88%)	

CRLM – kolorektinės metastazės, non-CRLM – nekolorektinės metastazės, SD – standartinis nuokrypis, PSH – parenchimą išsauganti rezekcija. Statistiškai reikšmingas skirtumas, kai  $p<0.05$ .

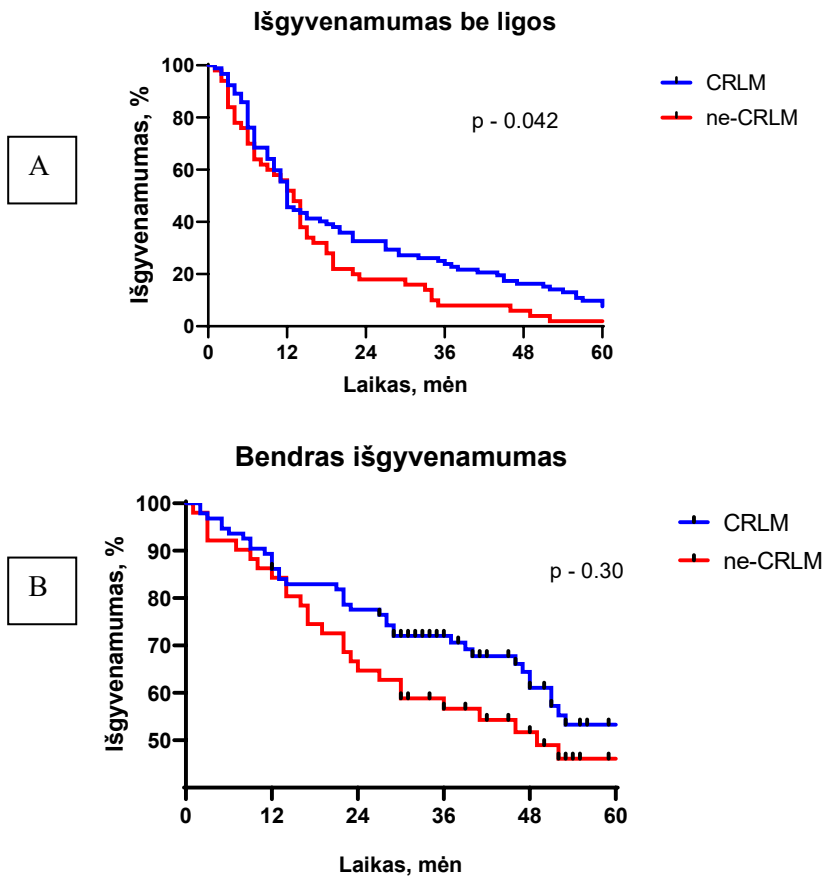
Pooperacinis sergamumas buvo panašus tarp CRLM ir ne-CRLM grupių ir statistiškai nesiskyrė, 16,3 % vs 9,8 %,  $p = 0,402$ . Sunkios komplikacijos, kurioms gydyti buvo reikalinga pakartotinė intervencija, pagal Clavien-Dindo klasifikaciją III–IV tipo, taip pat nesiskyrė ir siekė 10 % vs 7,8 %,  $p = 0,704$ . Pooperacinis mirtingumas CRLM grupėje siekė 1 (1,0 %), o ne-CRLM grupėje – 0. **Pav.13.**



**Pav.13.** Komplikacijų skaičius pagal Clavien-Dindo

C-D – komplikacijų skaičius pagal Clavien-Dindo klasifikaciją

Pacientų ilgalaikiams rezultatams įvertinti buvo pasitelkta Kaplan-Meier analizė išgyvenamumo be ligos (Disease-free survival) ir bendram išgyvenamumui vertinti. Vidutinis stebėjimo laikotarpis buvo 38 mėnesiai (Q1; Q3, 22; 55). Keturi (2,6 %) pacientai buvo prarasti stebėjimo eigoje. Kaplan-Meier analizė parodė didesnę be ligos išgyvenamumą CRLM grupėje po 1 ir 3 metų stebėjimo, palyginus su ne-CRLM grupe, 89,4 % vs 76,5 % ir 64,9 % vs 31,4 %,  $p = 0,042$ . **Pav. 14A.** Bendras 1 ir 3 metų išgyvenamumas (OS) tarp CRLM ir ne-CRLM grupių nesiskyrė ir siekė 89,4 % vs 78,4 % bei 72,0 % vs 46,1 %,  $p=0,300$ . **Pav. 14B.** Vidutinis išgyvenamumas CRLM grupėje siekė 86 mėnesius, o ne CRLM grupėje 49 mėnesius,  $p=0,299$ . 5 metų išgyvenamumas CRLM grupėje siekė 53,28 %, o ne-CRLM 46,09 %,  $p=0,299$ . Analizuojant išgyvenamumą grupėse skirtumų nenustatyta.



**Pav 14.** Išgyvenamumo be ligos ir bendro išgyvenamumo analizė Kaplan-Meier metodu.

Siekiant įvertinti, kokie faktoriai gali daryti įtaką pacientų išgyvenamumui, buvo atlikta Cox regresijos analizė. Išanalizavus visus kintamuosius, nustatyta, kad neigiamą efektą išgyvenamumui turėjo pacientų amžius HR 0,278,  $p=0,022$ , metastazių atsiradimo pobūdis – metachroninės ar sinchroninės, HR 5,59,  $p=0,021$ , metastazės dydis HR 2,02,  $p=0,032$ , o teigiamą efektą – ligos progresavimo laikas, HR -0,37,  $p=0,05$ , kuo vėliau liga imdavo progresuoti, tuo pacientai ilgiau gyvendavo.

## 6. APTARIMAS

**1. Disertacijos teiginys:** Chemoterapinis gydymas pablogina pacientų kepenų regeneraciją po kepenų rezekcijos.

Siekdami įvertinti, ar chemoterapija turi įtaką kepenų regeneracijai, mes atlikome prospektyvią studiją, kurioje buvo lyginama pacientų, sergančių metastatine kepenų liga ir gavusių chemoterapiją prieš operacinį gydymą, ir pacientų, kuriems kepenų rezekcija atlikta dėl gerybinės patologijos, regeneravusių kepenų tūrį.

Kepenų tūris buvo vertintas KT volumetrijos metodu prieš operaciją, pirmą pooperacinę parą bei 30 dienų po operacijos. Mūsų duomenys parodė, kad vidutinis regeneravęs kepenų tūris buvo tris kartus didesnis pacientų, kurie nebuvo gavę chemoterapijos. Atlikta daugiavariacinė analizė parodė, kad didžiausią įtaką regeneravusiam tūriui turi pašalintas kepenų tūris, nors jis nesiskyrė tarp kontrolinės bei CRLM grupės.

Literatūroje nurodoma, kad likutinis kepenų tūris po kepenų rezekcijos yra ypač svarbus faktorius, kad pacientas išvengtų potencialiai mirtinos komplikacijos – kepenų nepakankamumo, kuris gali siekti 15 % (239). Kad būtų išvengta kepenų nepakankamumo, yra priimta, jog sveikiems pacientams po kepenų rezekcijos turi likti bent 25 % kepenų tūrio, o pacientams po chemoterapijos ar turintiems lėtinę kepenų ligą – 40 %. Ši nuostata remiasi konservatyviu požiūriu, pasak kurio chemoterapijos preparatai sukelia kepenų parenchimos pažeidimą, ir vertinant prieinamus literatūros šaltinius, dar nėra sukaupta pakankamai įrodymų, kad būtų galima teigti, jog būtent chemoterapija pablogina kepenų regeneraciją. Analizuojant pacientus, kuriems atlikta mažos apimties kepenų rezekcija, matyti, kad chemoterapija neturėjo įtakos kepenų regeneracijai (240). Tačiau analizuojant pacientų duomenis, kuriems atlikta didelės apimties kepenų rezekcija, nustatyta, kad chemoterapija pablogina kepenų tūrio regeneraciją (241). Progresuojant kepenų chirurgijai, atliekamos vis didesnės apimties operacijos, o kepenų tūris yra vienas iš kepenų rezekcijas ribojančių faktorių, dėl ko pradėta taikyti kepenų tūrį padidinančios procedūros, tokios kaip vartų venos ligavimas arba embolizacija. Taikant kepenų tūrio augmentaciją, pastebėta, kad chemoterapijos sukeliamas kepenų pažeidimas pablogina kepenų tūrio hipertrofiją ir regeneraciją (242).

Savo tyrime nustatėme, kad nors chemoterapiją gavusių pacientų regeneravęs kepenų tūris buvo mažesnis, palyginti su kontroline grupe, o taikant daugiavariacinę analizę, chemoterapija nebuvo įtaką darantis faktorius kepenų regeneravusiam tūriui.



**2. Disertacijos teiginys:** Kepenų regeneraciją slopinantys žymenys yra labiau išreikšti chemoterapiją gavusiems pacientams.

Kepenys yra vienintelis organas, galintis regeneruoti, kad išlaikytų nuolatinį kepenų–kūno svorio santykį, kuris svarbus kokybiškam kepenų funkcionavimui (243). Kepenų regeneracijos mechanizmų suvokimas stipriai pasistūmėjo per paskutinius dešimtmečius ir leido suprasti šį kompleksinį mechanizmą. Kepenų regeneracijoje dalyvaujančios signalinės molekulės yra labai svarbios kontroliuojant kepenų regeneracijos procesus nuo iniciacijos iki terminacijos ir apima hepatocitų augimo faktorių (HGF), kraujagyslių endotelio augimo faktorių (VEGF), įvairius interleukinus, naviko nekrozės faktorių (TNF), naviko augimo faktorių (TGF) ir kitus. Kiekviena signalinė molekulė dalyvauja tam tikrame kepenų regeneracijos procese. Regeneracijos procesas yra inicijuojamas, kuomet yra aktyvinamas HGF, o užbaigiamas aktyvintu TGF(244). Kepenų funkcijos pooperacinis nepakankamumas yra gyvybei grėsminga komplikacija, pabloginanti bendrą paciento būklę ir jo prognozę. Siekiant išvengti kepenų nepakankamumo, buvo pradėta tyrinėti kepenų minėtų regeneracinių žymenų analizę ir galimybę prognozuoti pooperacinę kepenų regeneraciją.

Savo studijoje nagrinėjome du regeneracinius kepenų žymenis – HGF ir TGFβ1. Be HGF išskyrimo į kraują po kepenų rezekcijos negali prasidėti kepenų regeneracija, taigi, šis žymuo gali būti laikomas pro-regeneraciniu, o be TGFβ1 negali prasidėti kepenų regeneracijos pabaiga ir jis gali būti laikomas anti-regeneraciniu (245, 246).

Analizuojant HGF koncentraciją serume be jokių palyginamųjų išeičių apie HGF įtaką kepenų regeneracijai daugiausia eksperimentinių duomenų sukaupta atlikus tyrimus su graužikais ir tik keletas aprašomųjų studijų yra atlikta su žmonėmis (247, 248). Taikant dviejų etapų kepenų rezekcijas arba ALPPS procedūrą stebėta HGF koncentracijos serume padidėjimas iki 14 dienų po operacijos ir koreliavo su pooperaciniu kepenų nepakankamumu (249, 250).

Mūsų studijos duomenimis, HGF koncentracijos serume didžiausias padidėjimas stebėtas kontrolinėje grupėje, tačiau be statistinio skirtumo. Duomenų apie HGF raišką žmonių kepenų audinyje yra labai nedaug. Mūsų tyrime imunohistochemijos duomenys parodė, kad HGF raiška nesiskiria tarp kontrolinės grupės pacientų ir pacientų, kuriems buvo skirta chemoterapija.

TGFβ1 yra vienas pagrindinių regeneracijos užbaigime dalyvaujančių žymenų. Įvairiuose fundamentiniuose tyrimuose ir tyrimuose su gyvūnais nustatyta, kad jis skatina kepenų fibrozę ir kepenų regeneracijos užbaigimą

pertvarkant ekstraceliulinę matriksą (251, 252). Iki šiol TGFβ1 įtaka kepenų regeneracijai nebuvo analizuojama tyrinėjant žmogaus kepenis ir serumą, kai kalbama apie kepenų metastatinę ligą.

Mūsų studija parodė, kad pradinė TGFβ1 koncentracija serume buvo didesnė CRLM grupėje negu tiriamojoje, toks pat skirtumas stebėtas ir 7 parą po operacijos. Padidinta TGFβ1 koncentracija gali būti asocijuojama su navikiniu procesu ir gali būti prastos prognozės požymis, kaip būdinga stemplės, skrandžio ar kasos vėžio atveju (253-255). Be TGFβ1 koncentracijos serume mes stebėjome padidintą TGFβ1 raišką kepenų audinyje, kuri buvo padidinta CRLM grupėje. Hepatoceliulinė karcinoma bei padidėjusi TGFβ1 raiška tyrimuose buvo susieta su lėtiniu kepenų pažeidimu bei prastesne prognoze(256).

Apibendrinant, mūsų tyrime nebuvo skirtumo tarp HGF ekspresijos serume bei kepenų audinyje, tačiau stebėta padidinta TGFβ1 ekspresija kraujo serume ir kepenų audinyje CRLM grupėje. Tiksliai nėra aišku, kodėl TGFβ1 koncentracija buvo didesnė serume ar kepenų audinyje. Tai gali būti susieta tiek su išplitusia onkologine liga, tiek su chemoterapijos sukeltu kepenų pažeidimu.

**3. Disertacijos teiginys:** Kepenų funkcija yra blogesnė chemoterapiją gavusių pacientų grupėje pooperaciniu laikotarpiu.

Kepenų funkcijos vertinimas prieš operaciją ir pooperaciniu periodu yra labai svarbu norint prognozuoti pacientų komplikacijų riziką bei pooperacinį kepenų nepakankamumą. Klinikinėje praktikoje naudojamos kelios laboratorinių kepenų rodiklių išvestinės formulės, tokios kaip MELD, ALBI, Child-Pugh, prognozuoti kepenų funkcijos nepakankamumui (257). Visos šios formulės įvertina pacientų sintetinę bei ekskrecinę funkciją.

Mūsų atliktame tyrime, vertinome statinius kepenų funkcijos rodiklius bei jų dinamiką prieš operaciją ir pooperaciniame periode. Tai pat buvo vertinamas kepenų standumas ultragarsinės elastografijos metodu. Pagal mūsų duomenis nebuvo nustatyta reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų grupių išskyrus didesnę pradinę šarminės fosfatazės (ŠF) koncentraciją kraujo serume ir didesnę kepenų standumą pirmą pooperacinę parą CRLM grupėje.

Šarminės fosfatazės koncentracija serume gali būti padidėjusi esant kepenų pažeidimui dėl navikinių ląstelių invazijos(258). Nors nėra išsiaiškinta tikslių mechanizmų, ŠF koncentracija moduliuoja kolorektinių metastazių augimą ir gali būti naudojamas gydymo efektyvumui vertinti(259). ŠF koncentracijos sumažėjimas po chemoterapijos gali būti vertinamas kaip faktorius, lemiantis geresnę prognozę(260). Pradinis ŠF padidėjimas bei padidėjimas po kepenų

rezekcijos gali rodyti lėtinį kepenų parenchimos pažeidimą bei kepenų fibrozės formavimąsi po operacijos ir yra asocijuota su ne vėžiniais kepenų parenchimos pakitimais(261-263).

Kepenų standumas yra svarbus parametras vertinant kepenų būklę ir funkciją, ypač po kepenų rezekcijos. Kepenų standumas yra tiesiogiai susijęs su fibrozės ir cirozės laipsniu. Po kepenų rezekcijos kepenų standumo stebėjimas gali padėti įvertinti kepenų fibrozės progresavimą arba regresiją (264). Didelės priešoperacinės kepenų standumo vertės yra susijusios su didesne pooperacinio kepenų funkcijos nepakankamumo rizika, o standumo matavimas prieš ir po operacijos padeda įvertinti šią riziką ir planuoti tinkamą pooperacinę priežiūrą (257). Kepenų standumo sumažėjimas laikui bėgant po rezekcijos rodo gerą regeneracinį aktyvumą ir atsigavimą, o nuolatinis didelis standumas gali reikšti komplikacijas arba nepakankamą regeneraciją (265). Mūsų duomenimis, stebėtas reikšmingas kepenų standumo padidėjimas pirmą pooperacinę parą CRLM grupėje galėtų rodyti suprastėjusį kepenų regeneracijos potencialą.

Apibendrinant galima teigti, kad mūsų stebėti ŠF koncentracijos pokyčiai yra asocijuoti su lėtiniu kepenų pažeidimu galimai dėl chemoterapijos poveikio, nors vertinant bendrą kepenų funkciją, didesnių skirtumų nenustatyta tarp tiriamųjų grupių. Reikšmingą kepenų standumo padidėjimą pirmą pooperacinę parą CRLM grupėje galima vertinti kaip prastesnę regeneracijos potencialą.

**4. Disertacijos teiginys:** Kepenų regeneracinių žymenų raiška serume bei kepenų audinyje turi įtakos regeneravusiam kepenų tūriui.

Kepenų regeneracija yra kompleksiškas procesas, kuriam įtaką daro daugybė faktorių nuo molekulinųjų ir ląstelinųjų mechanizmų iki paciento sisteminių fiziologinių ar pataloginių būklių.

Didelė dalis literatūros, nagrinėjančios kepenų regeneracijos žymenis, remiasi gyvūnų arba *in vitro* modeliais, kurie ne visada atspindi žymenų sąsają su regeneravusiu kepenų tūriu žmonių populiacijoje (266). Tačiau tai yra tolimesnių tyrimų pagrindas nagrinėjant kepenų regeneracijos mechanizmus, ypač esant kepenų patologijai.

Savo atliktame tyrime daugianarės linijinės regresijos metodu nustatėme, kad kepenų regeneravusiam tūriui reikšmingą įtaką daro tik pašalintas kepenų tūris. Nepaisant to, buvo stebėta regeneravusio kepenų tūrio koreliacija su pradine serumo HGF koncentracija ( $R = 0,358$ ;  $p = 0,03$ ), šarminė fosfataze ( $R = -0,361$ ;  $p = 0,03$ ) ir albumino koncentracija ( $R = 0,339$ ;  $p = 0,05$ ). Mūsų

hipotezė, kad HGF ir TGF $\beta$ 1 koncentracija serume ar raiška kepenų audinyje turi įtakos regeneravusiam kepenų tūriui po kepenų rezekcijos, nepasitvirtino.

**5. Disertacijos teiginys:** Kepenų metastazių gydymo artimieji ir tolimieji rezultatai Vilniaus Universitetinės Ligoninės Santaros Klinikose (VULSK) atitinka pasaulinį standartą.

Atliktoje retrospektyvinėje studijoje išanalizavome 149 pacientų, kuriems gydyta kepenų metastatinė liga atliekant kepenų rezekcinę operaciją. Pacientai buvo suskirstyti į kolorektinių metastazių bei nekolorektinių metastazių grupes. Mūsų tyrimas parodė, kad pacientai, sergantys CRLM yra vyresni, palyginti su ne-CRLM bei vyriškos lyties, o ne-CRLM vyrauja moterų populiacija. Panašius duomenis nurodo ir kitos studijos, nagrinėjančios kolorektinio vėžio epidemiologiją ir rizikos faktorius, kur vyriška lytis nurodoma kaip pagrindinis rizikos faktorius (267-269). Kadangi nekolorektinių metastazių grupė yra labai heterogeniška, sunku vertinti lyties ir amžiaus įtaką. Beveik ketvirtadalis visų pacientų ne-CRLM grupėje turėjo ginekologinės kilmės metastazes. Tokie rodikliai gali iškreipti rezultatus, nors ne-CRLM grupėje vyrų buvo keturis kartus mažiau negu moterų.

CRLM grupėje metastatazės iš kairės pusės storosios žarnos, kuri apima distalinę skersinės žarnos dalį, blužnies linkį, nusileidžiančiąją žarną, riestinę žarną bei tiesiąją žarną, buvo nustatytos beveik 70 % atvejų. Kadangi kairė ir dešinė storosios žarnos pusės embriologiškai vystosi iš skirtingų dalių, dešinė – iš vidurinės pirmykštės žarnos, kairė – iš galinės pirmykštės žarnos, navikai, kurie atsiranda šiose žarnos dalyse yra biologiškai skirtingi (270). Dešinės pusės navikai dažniau turi *BRAF* geno mutacijas bei mikrosatelitų nestabilumą ir yra susieti su blogesne išgyvenamumo prognoze, o kairės pusės navikai pasižymi didesniu chromosomų nestabilumu bei epiderminio augimo faktoriaus receptorių mutacijomis (271). Mūsų duomenimis, pacientų išgyvenamumai tarp kairės ir dešinės kolorektinių metastazių nebuvo skirtingi.

Nekolorektinių metastazių chirurgija išlieka kontroversiška metastazių chirurgijos sritis dėl neaiškaus onkologinio pranašumo bei pacientų atrinkimo, gerėjant chirurginei technikai, pacientų atrankai bei chemoterapijos režimams, vis daugiau pacientų gali būti pritaikomas radikalus gydymas (172). Mūsų duomenys parodė, kad nors skirtumo tarp išgyvenamumo CRLM ir ne-CRLM nėra, tačiau vidutinis išgyvenamumas, pacientams po ne-CRLM rezekcijos siekė 49 mėnesius. Nors ne-CRLM grupė jungė daugybę skirtingos etiologijos metastazių, vidutinis 4 metų išgyvenamumas po kepenų metastazių rezekcijos

yra galimybė pacientui, sergančiam IV stadijos onkologine liga, gyventi kokybišką gyvenimą.

Kalbant apie metastazių pobūdį, visos yra priskiriamos arba sinchroninėms, arba metachroninėms metastazėms. Mūsų duomenys parodė, kad sinchroninių metastazių dažnis siekė 13 (13,3 %) ir 4 (7,9 %), CRLM ir ne-CRLM grupėse. Literatūroje nurodomas sinchroninių metastazių dažnis siekia 17–27 % pirminių pacientų (272, 273). Nors nėra pakankamai duomenų apie tai, kurios metastazės turi geresnę prognozę, pavieniai literatūros šaltiniai nurodo, kad sinchroninės bei metachroninės metastazės nėra pacientų išgyvenamumo prognostinis faktorius (274). Mūsų duomenimis, Cox regresijos analizė parodė, kad metachroninės metastazės buvo asocijuotos su prastesniu pacientų išgyvenamumu.

Metastazių dydis, ypač didžiausios kolorektinės metastazės, remiantis įvairiais literatūros šaltiniais, gali būti pacientų išgyvenamumo prognostinis faktorius, kur metastazės  $> 21$  mm, buvo asocijuotos su prastesniu išgyvenamumu ir prastesniu išgyvenamumu be ligos (275, 276). Mūsų tyrimas parodė, kad vidutinis rezekuotos metastazės dydis siekė 3 cm, o Cox regresijos analizė nustatė, kad metastazės dydis yra vienas iš faktorių, darančių įtaką pacientų išgyvenamumui abiejose kepenų metastazių grupėse – kuo didesnė metastazė, tuo išgyvenamumas prastesnis.

Ne ką mažiau svarbūs faktoriai, turintys įtakos pacientų išgyvenamumui, yra intraoperaciniai, tokie kaip intraoperacinis nukraujavimas bei kraujo komponentų transfuzija. Taikant vienanarę bei daugianarę linijines regresijas, buvo įrodyta, kad didelis nukraujavimas per operaciją bei kraujo komponentų transfuzija yra susieti su didesniu pooperacinių komplikacijų skaičiumi bei bendru perioperaciniu mirtingumu (277). Taip pat didelis intraoperacinis nukraujavimas buvo susietas su ankstyvu ligos atsinaujinimu, net ir po R0 rezekcijos, taip pabloginant bendrą išgyvenamumą, o taikant tokius kraujavimo kontrolės mechanizmus kaip Pringlio manevras, gali sumažinti su vėžiu susijusį mirtingumą iki 25 %. Mūsų atliktoje analizėje netekto kraujo tūris per operaciją bei eritrocitų masės transfuzijų kiekis nesiskyrė tarp grupių. Cox regresijos analizė taip pat neparodė, kad mūsų atliktame tyrime nukraujavimas bei eritrocitų masės transfuzija būtų susijusi su pacientų išgyvenamumu.

Progresuojant kepenų chirurginei technikai ir daugėjant įrodymų kepenų metastazių chirurgijoje, vis daugiau pradėta atlikinėti parenchimą išsaugančias operacijas, tokiu būdu paliekant pakankamai kepenų parenchimos kepenų funkcijai išsaugoti, ypač šalinant daugybines metastazes (278–280). Mūsų atliktame retrospektyvinių duomenų tyrime nustatyta, kad atipinės arba parenchimą išsaugančios operacijos buvo atliktos 75–82 %

pacientų. Buvo atliekamos didelės apimties daugybinių metastazių hepatektomijos.

Kepenų chirurgija, ypač kepenų metastazių chirurgija, yra susieta su dideliu perioperacinių komplikacijų skaičiumi bei perioperaciniu mirtingumu, kuris gali siekti 25 % ir iki 10 % (280, 281). Perioperacinis komplikacijų skaičius bei mirtingumas kepenų chirurgijoje stipriai sumažėjo per paskutinius 40 metų, dėl ko pradėta atlikinėti vis sudėtingesnes procedūras. Komplikacijų skaičius bei perioperacinis mirtingumas priklauso nuo daugelio faktorių, tokių kaip operacijos laiko, nukraujavimo, pašalinto kepenų tūrio, kepenų funkcijos prieš operaciją (281, 282). Mūsų duomenys parodė, kad pooperacinių komplikacijų skaičius siekė 16,3 % ir 9,8 %,  $p = 0,402$  ir nesiskyrė tarp CRLM ir ne-CRLM grupių. Sunkių komplikacijų skaičius, dėl kurių reikėjo chirurginės intervencijos, siekė 10 % ir 7,8 %,  $p = 0,704$  CRLM ir ne-CRLM grupėse. Pooperacinis mirtingumas siekė 1,0 %. Šie rezultatai atitinka aprašytuosius literatūroje su pakankamai geru pooperacinio mirtingumo vertinimu. Iš vienos pusės, šiuos rezultatus būtų galima vertinti kaip gerą ir saugią pacientų atranką kepenų rezekcinėms operacijoms, nors, iš kitos pusės, galima sakyti, kad atranka kepenų rezekcijoms yra per daug konservatyvi ir yra vietos radikalesniam pacientų gydymui taikant didesnės apimties kepenų operacijas.

Vieni pagrindinių onkologinių ligų chirurginio gydymo kokybės rodiklių yra pacientų išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos. Mūsų atliktoje analizėje 3 metų išgyvenamumas be ligos siekė 64,9 % vs 31,4 %,  $p = 0,042$ , CRLM ir ne-CRLM grupėse, o vidutinis išgyvenamumas be ligos siekė 12 mėn. ir 13 mėn. Bendras išgyvenamumas tarp grupių nesiskyrė, 5 metų išgyvenamumas siekė 53,28 % ir 46,09 %,  $p = 0,3$ , CRLM ir ne-CRLM grupėse. Atsižvelgiant į šiuos duomenis, 5 metų bendras išgyvenamumas atitinka šiuolaikinėje literatūroje aprašytą ir yra patenkinamas rezultatas (283). Vertinant išgyvenamumą be ligos ir jo įtaką bendram išgyvenamumui, literatūroje galima rasti dviprasmiškų rezultatų. Atrodytų, remiantis logine seka, kuo pacientas ilgiau išgyvena be atsinaujinusios ligos, tuo prailgėja jo bendras išgyvenamumas. Tą patvirtina ir ankstyvos išgyvenamumo studijos, kurios vertino faktorius, turinčius įtaką bendram išgyvenamumui (284-286). Tačiau daugėjant įrodymų, ypač paskutiniais metais, šis teiginys tampa abejotinas, kadangi daugiavariacinės analizės parodė, kad ankstyvas ligos atsinaujinimas nėra faktorius, darantis įtaką bendram išgyvenamumui (287). Mūsų duomenimis, išgyvenamumas be ligos turėjo neigiamą įtaką bendram pacientų išgyvenamumui. Vienas iš faktorių, lemiantis pagerėjusį pacientų išgyvenamumą, yra geresnis onkologinės ligos biologijos supratimas bei taikinių terapijos taikymas atrinktiems pacientams.

Taigi, mūsu duomenų analizė parodė, kad pacientų, kuriems operuotos kepenų metastazės VULSK, atitinka pasaulinius standartus su gerais pacientų 5 metų išgyvenamumo rodikliais ir patenkinamais pooperacinių komplikacijų bei mirtingumo rezultatais. Pagrindiniai faktoriai, turintys įtaką pacientų išgyvenamumui, yra amžius, metastazių atsiradimo pobūdis (sinchroninės ar metachroninės), metastazės dydis bei ligos atsinaujinimo laikas po atliktos kepenų rezekcijos.

## 7. IŠVADOS

1. Chemoterapiją gavusių pacientų regeneravęs kepenų tūris buvo mažesnis,  $p=0.044$ , tačiau taikant daugiavariacinę analizę chemoterapija nebuvo nepriklausomas, įtaką darantis faktorius kepenų regeneravusiam tūriui;
2. Tiriamosiose grupėse analizuojant HGF raišką serume bei kepenų audinyje skirtumų nenustatyta, tačiau stebėta padidinta TGF $\beta$ 1 ekspresija kraujo serume ir kepenų audinyje CRLM grupėje, kuriems skirta chemoterapija,  $p=0.034$ ;
3. Bendra kepenų funkcija prieš ir pooperaciniame periode nebuvo skirtinga tarp tiriamųjų grupių, išskyrus ŠF koncentracijos ir kepenų standumo padidėjimą CRLM grupėje  $p=0.002$  –  $p=0.028$  ir  $p=0.049$ , kurie gali būti asocijuoti su lėtiniu kepenų pažeidimu galimai dėl chemoterapijos poveikio ir rodantys žemesnę regeneracinį potencialą;
4. Regeneracinių žymenų, HGF ir TGF $\beta$ 1, koncentracija serume ar raiška kepenų audinyje neturi prognostinės įtakos regeneravusiam kepenų tūriui. Vienintelis prognostinis rodiklis – pašalintas kepenų tūris.
5. Pacientų, kuriems operuotos kepenų metastazės VULSK, atitinka pasaulinius standartus su gerais 5 metų išgyvenamumo, pooperacinių komplikacijų bei mirtingumo rezultatais. (OS penkių metų 55 proc. vs 40–60 proc.)



## 8. PRAKTINĖ REIKŠMĖ

Darbas prisideda prie pasauliniu mastu vykdomų kepenų regeneracijos mechanizmų paieškos bei chemoterapijos įtakos kepenų regeneracijai tyrimų. Tikslūs faktoriai, darantys įtaką pacientų kepenų regeneracijos potencialui, yra labai svarbi kepenų chirurgijos dalis atrenkant pacientus, kuriems kepenų metastatinės ligos operacija gali būti itin naudinga. Šių faktorių nustatymas taip pat turi didelę įtaką apsaugant pacientus nuo potencialiai žalingos bei galimai mirtinos operacijos, kuri ilgainiui gali turėti ne tik neigiamą poveikį konkretaus paciento gyvenimo kokybei, bet ir didinti ekonominę naštą visuomenei.

Mūsų tyrime regeneracinių žymenų įtaka kepenų regeneracijai nepasitvirtino, tačiau reikalingi papildomi didesnės apimties tyrimai, kad būtų galima tiksliai įvertinti prognostinius regeneracinius žymenis. Taip pat reikalingi tolimesni tyrimai, siekiant identifikuoti kitus, veiksnius ir žymenis, kurie gali tiksliau prognozuoti kepenų regeneraciją.

## 9. TYRIMO TRŪKUMAI

Šis, kaip ir visi moksliniai tyrimai, turi trūkumų. Pagrindiniai tyrimo trūkumai yra minimali pacientų imtis, leidžianti pasiekti 80% tyrimo galią, dėl tyrimo metu vykusios pandemijos ir karantino. Tyrimo atlikimas viename chirurgijos centre, gali duoti iškreiptus rezultatus ir neatspindėti tikrųjų pasaulinių rezultatų. Retrospektyvinių duomenų analizėje, dėl galimo duomenų trūkumo, rezultatai, taip pat gali būti netikslūs ir ne visiškai atspindėti realybę.

## 10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Akanbi M, Santiago Rivera OJ, Dutta A, Pratiti R. A Review of Community Awareness for Colorectal Cancer Screening and Prevention in North and Central Asian Countries. *Cureus.* 2023;15(6):e40540.
3. Blackman EL, Ragin C, Jones RM. Colorectal Cancer Screening Prevalence and Adherence for the Cancer Prevention Project of Philadelphia (CAP3) Participants Who Self-Identify as Black. *Front Oncol.* 2021;11:690718.
4. Hong Y, Kim J, Choi YJ, Kang JG. Clinical study of colorectal cancer operation: Survival analysis. *Korean J Clin Oncol.* 2020;16(1):3-8.
5. Cervantes A, Adam R, Rosello S, Arnold D, Normanno N, Taieb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32.
6. Fong Y, Cohen Am Fau - Fortner JG, Fortner Jg Fau - Enker WE, Enker We Fau - Turnbull AD, Turnbull Ad Fau - Coit DG, Coit Dg Fau - Marrero AM, et al. Liver resection for colorectal metastases. (0732-183X (Print)).
7. Engstrand J, Nilsson H, Stromberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer.* 2018;18(1):78.
8. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malago M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int.* 2008;28(6):767-80.
9. Bennink RJ, Dinant S, Erdogan D, Heijnen BH, Straatsburg IH, van Vliet AK, et al. Preoperative Assessment of Postoperative Remnant Liver Function Using Hepatobiliary Scintigraphy. *Journal of Nuclear Medicine.* 2004;45(6):965.
10. Karoui M, Penna C Fau - Amin-Hashem M, Amin-Hashem M Fau - Mitry E, Mitry E Fau - Benoist S, Benoist S Fau - Franc B, Franc B Fau - Rougier P, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. (0003-4932 (Print)).
11. Beal IK, Anthony S Fau - Papadopoulou A, Papadopoulou A Fau - Hutchins R, Hutchins R Fau - Fusai G, Fusai G Fau - Begent R, Begent R Fau - Davies N, et al. Portal vein embolisation prior to hepatic

- resection for colorectal liver metastases and the effects of periprocedure chemotherapy. (0007-1285 (Print)).
12. Goéré D, Farges O Fau - Leporrier J, Leporrier J Fau - Sauvanet A, Sauvanet A Fau - Vilgrain V, Vilgrain V Fau - Belghiti J, Belghiti J. Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. (1091-255X (Print)).
  13. WHO. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services 2024 [Available from: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services#:~:text=In%202022%2C%20there%20were%20an,women%20die%20from%20the%20disease.>]
  14. Institute NC. The Burden of Cancer in the United States 2024 [Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics#:~:text=Cancer%20is%20among%20the%20leading,related%20deaths%20to%2015.3%20million.>]
  15. Islami FA-O, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. (1542-4863 (Electronic)).
  16. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(3):233-54.
  17. Siegel R, Desantis C Fau - Jemal A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. (1542-4863 (Electronic)).
  18. Loud JT, Murphy J. Cancer Screening and Early Detection in the 21(st) Century. *Semin Oncol Nurs.* 2017;33(2):121-8.
  19. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauberman AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer.* 2010;116(3):544-73.
  20. Dulskas A, Gaizauskas V, Kildusiene I, Samalavicius NE, Smailyte G. Improvement of Survival over Time for Colorectal Cancer Patients: A Population-Based Study. *J Clin Med.* 2020;9(12).
  21. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.
  22. Fidler MM, Soerjomataram I, Bray F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. *International Journal of Cancer.* 2016;139(11):2436-46.

23. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*. 2020;159(1):335-49 e15.
24. Andrew AS, Parker S, Anderson JC, Rees JR, Robinson C, Riddle B, et al. Risk Factors for Diagnosis of Colorectal Cancer at a Late Stage: a Population-Based Study. *J Gen Intern Med*. 2018;33(12):2100-5.
25. Mork ME, You YN, Ying J, Bannon SA, Lynch PM, Rodriguez-Bigas MA, et al. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes in Adolescents and Young Adults With Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(31):3544-9.
26. Rumpold HA-O, Niedersüß-Beke D, Heiler C, Falch D, Wundsam HV, Metz-Gercek S, et al. Prediction of mortality in metastatic colorectal cancer in a real-life population: a multicenter explorative analysis. (1471-2407 (Electronic)).
27. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. (1918-2805 (Print)).
28. Nagao KA-O, Koshino A, Sugimura-Nagata A, Nagano A, Komura M, Ueki A, et al. The Complete Loss of p53 Expression Uniquely Predicts Worse Prognosis in Colorectal Cancer. LID - 10.3390/ijms23063252 [doi] LID - 3252. (1422-0067 (Electronic)).
29. Sahai EA-O, Astsaturov IA-O, Cukierman E, DeNardo DA-O, Egeblad M, Evans RM, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. (1474-1768 (Electronic)).
30. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229-37.
31. Adam R, De Gramont A Fau - Figueras J, Figueras J Fau - Guthrie A, Guthrie A Fau - Kokudo N, Kokudo N Fau - Kunstlinger F, Kunstlinger F Fau - Loyer E, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. (1549-490X (Electronic)).
32. Adam R, Kitano YA-O. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. (2475-0328 (Electronic)).
33. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1005-20.
34. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS

- Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(1):20-33.
35. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1884-901.
  36. Takemura N, Saiura A. Role of surgical resection for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases. *World J Hepatol.* 2017;9(5):242-51.
  37. Yao JC, Hassan M Fau - Phan A, Phan A Fau - Dagohoy C, Dagohoy C Fau - Leary C, Leary C Fau - Mares JE, Mares Je Fau - Abdalla EK, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. (1527-7755 (Electronic)).
  38. Cloyd JM, Ejaz A, Konda B, Makary MS, Pawlik TM. Neuroendocrine liver metastases: a contemporary review of treatment strategies. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9(4):440-51.
  39. Fairweather M, Swanson R, Wang J, Brais LK, Dutton T, Kulke MH, et al. Management of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Long-Term Outcomes and Prognostic Factors from a Large Prospective Database. (1534-4681 (Electronic)).
  40. Xiang JX, Lv Y, Zhang XF. Surgical treatment for neuroendocrine liver metastasis: moving ahead in controversy. (2304-3881 (Print)).
  41. Nonaka Y, Hiramatsu K, Kato T, Shibata Y, Yoshihara M, Aoba T, et al. Evaluation of Hepatic Resection in Liver Metastasis of Gastric Cancer. *Indian J Surg Oncol.* 2019;10(1):204-9.
  42. Bohlok A, Lucidi V, Bouazza F, Daher A, Germanova D, Van Laethem JL, et al. The lack of selection criteria for surgery in patients with non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):106.
  43. Del Basso C, Usai S, Levi Sandri GB. Non-colorectal non-neuroendocrine liver metastasis: a narrative review of surgical treatment. *Chin Clin Oncol.* 2022;11(4):28.
  44. Winter JM, Cameron JI Fau - Campbell KA, Campbell Ka Fau - Arnold MA, Arnold Ma Fau - Chang DC, Chang Dc Fau - Coleman J, Coleman J Fau - Hodgins MB, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. (1091-255X (Print)).
  45. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA.* 2021;326(9):851-62.

46. De Jong MC, Farnell Mb Fau - Sclabas G, Sclabas G Fau - Cunningham SC, Cunningham Sc Fau - Cameron JL, Cameron JI Fau - Geschwind J-F, Geschwind Jf Fau - Wolfgang CL, et al. Liver-directed therapy for hepatic metastases in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a dual-center analysis. (1528-1140 (Electronic)).
47. Schwarz C, Fitschek F, Primavesi F, Stättner S, Margonis GA, Weiss MA, et al. Metachronous hepatic resection for liver only pancreatic metastases. (1879-3320 (Electronic)).
48. Giuliani F, Panettieri E, Campisi A, Coppola A, Vellone M, De Rose AM, et al. Treatment of oligo-metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma to the liver: is there a role for surgery? A narrative review. *Int J Surg*. 2024.
49. Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. (0213-3911 (Print)).
50. Shi YN, Li Y, Wang LP, Wang ZH, Liang XB, Liang H, et al. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) with liver metastases: An 18-year experience from the GIST cooperation group in North China. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8240.
51. Xia L, Zhang Mm Fau - Ji L, Ji L Fau - Li X, Li X Fau - Wu X-T, Wu XT. Resection combined with imatinib therapy for liver metastases of gastrointestinal stromal tumors. (1436-2813 (Electronic)).
52. Ryu SW, Saw R Fau - Scolyer RA, Scolyer Ra Fau - Crawford M, Crawford M Fau - Thompson JF, Thompson Jf Fau - Sandroussi C, Sandroussi C. Liver resection for metastatic melanoma: equivalent survival for cutaneous and ocular primaries. (1096-9098 (Electronic)).
53. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*. 2020;31(12):1623-49.
54. Chen PC, Lee YC, Su YC, Lee CH, Chen JH, Chen CY. Does hepatectomy improve outcomes of breast cancer with liver metastasis? A nationwide analysis of real-world data in Taiwan. *PLoS One*. 2022;17(4):e0266960.
55. Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, Climent MA, Daugaard G, Gietema JA, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(4):362-75.
56. Winter WE, 3rd, Maxwell GI Fau - Tian C, Tian C Fau - Sundborg MJ, Sundborg Mj Fau - Rose GS, Rose Gs Fau - Rose PG, Rose Pg Fau - Rubin SC, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in

- prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. (1527-7755 (Electronic)).
57. Luna-Abanto J, Garcia Ruiz L, Laura Martinez J, Alvarez Larraondo M, Villoslada Terrones V. Liver Resection as Part of Cytoreductive Surgery for Ovarian Cancer. *J Gynecol Surg.* 2020;36(2):70-5.
  58. Bacalbasa N, Dima S, Brasoveanu V, David L, Balescu I, Purnichescu-Purtan R, et al. Liver resection for ovarian cancer liver metastases as part of cytoreductive surgery is safe and may bring survival benefit. *World J Surg Oncol.* 2015;13:235.
  59. Schildberg FA, Sharpe AH, Turley SJ. Hepatic immune regulation by stromal cells. (1879-0372 (Electronic)).
  60. Rossetto A, De Re V, Steffan A, Ravaioli M, Miolo G, Leone P, et al. Carcinogenesis and Metastasis in Liver: Cell Physiological Basis. *Cancers (Basel).* 2019;11(11).
  61. Cast AE, Walter TJ, Huppert SS. Vascular patterning sets the stage for macro and micro hepatic architecture. *Dev Dyn.* 2015;244(3):497-506.
  62. Budhu A, Wang XW. The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. *J Leukoc Biol.* 2006;80(6):1197-213.
  63. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. (1872-9452 (Electronic)).
  64. Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol.* 2016;13(3):267-76.
  65. Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. (2042-0226 (Electronic)).
  66. Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. (1097-4172 (Electronic)).
  67. Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. (1600-0641 (Electronic)).
  68. van Zijl F, Zulehner G Fau - Petz M, Petz M Fau - Schneller D, Schneller D Fau - Kornauth C, Kornauth C Fau - Hau M, Hau M Fau - Machat G, et al. Epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. (1744-8301 (Electronic)).
  69. Brockhausen J, Tay SS, Grzelak CA, Bertolino P, Bowen DG, d'Avigdor WM, et al. miR-181a mediates TGF- $\beta$ -induced hepatocyte EMT and is dysregulated in cirrhosis and hepatocellular cancer. *Liver International.* 2015;35(1):240-53.
  70. Liang J, Chen M, Hughes D, Chumanevich AA, Altilia S, Kaza V, et al. CDK8 Selectively Promotes the Growth of Colon Cancer Metastases in



- the Liver by Regulating Gene Expression of TIMP3 and Matrix Metalloproteinases. (1538-7445 (Electronic)).
71. Arjamaa O, Aaltonen V, Piippo N, Csont T, Petrovski G, Kaarniranta K, et al. Hypoxia and inflammation in the release of VEGF and interleukins from human retinal pigment epithelial cells. (1435-702X (Electronic)).
  72. Conway JW, Braden J, Lo SN, Scolyer RA, Carlino MS, Menzies AM, et al. VEGF Inhibitors Improve Survival Outcomes in Patients with Liver Metastases across Cancer Types-A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(20).
  73. Maniotis AJ, Folberg R Fau - Hess A, Hess A Fau - Seftor EA, Seftor Ea Fau - Gardner LM, Gardner Lm Fau - Pe'er J, Pe'er J Fau - Trent JM, et al. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. (0002-9440 (Print)).
  74. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*. 2015;27(4):450-61.
  75. Wei XL, Luo X, Sheng H, Wang Y, Chen DL, Li JN, et al. PD-L1 expression in liver metastasis: its clinical significance and discordance with primary tumor in colorectal cancer. *J Transl Med*. 2020;18(1):475.
  76. Namasivayam S, Martin Dr Fau - Saini S, Saini S. Imaging of liver metastases: MRI. (1470-7330 (Electronic)).
  77. Freitas PS, Janicas C, Veiga J, Matos AP, Herédia V, Ramalho M. Imaging evaluation of the liver in oncology patients: A comparison of techniques. (1948-5182 (Print)).
  78. Cantisani V, Grazhdani H, Fioravanti C, Rosignuolo M, Calliada F, Messineo D, et al. Liver metastases: Contrast-enhanced ultrasound compared with computed tomography and magnetic resonance. (2219-2840 (Electronic)).
  79. Kong WT, Ji ZB, Wang WP, Cai H, Huang BJ, Ding H. Evaluation of Liver Metastases Using Contrast-Enhanced Ultrasound: Enhancement Patterns and Influencing Factors. (2005-1212 (Electronic)).
  80. Lee JA-O, Yan KA-O, Lee SK, Yang W, Chen MH. Focal Liver Lesions: Real-time 3-Dimensional Contrast-Enhanced Ultrasonography Compared With 2-Dimensional Contrast-Enhanced Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. (1550-9613 (Electronic)).
  81. Matos AP, Altun E, Ramalho M, Velloni F, AlObaidy M, Semelka RC. An overview of imaging techniques for liver metastases management. (1747-4132 (Electronic)).
  82. Lincke T, Zech CJ. Liver metastases: Detection and staging. (1872-7727 (Electronic)).

83. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. (1879-0852 (Electronic)).
84. Sadigh G, Applegate KE, Baumgarten DA. Comparative accuracy of intravenous contrast-enhanced CT versus noncontrast CT plus intravenous contrast-enhanced CT in the detection and characterization of patients with hypervascular liver metastases: a critically appraised topic. (1878-4046 (Electronic)).
85. Elbanna KA-O, Kielar AA-O. Computed Tomography Versus Magnetic Resonance Imaging for Hepatic Lesion Characterization/Diagnosis. (2046-2484 (Print)).
86. Mao YA-O, Chen B, Wang H, Zhang Y, Yi X, Liao WA-O, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for colorectal liver metastasis: A systematic review and meta-analysis. (2045-2322 (Electronic)).
87. Vreugdenburg TD, Ma N, Duncan JK, Riitano D, Cameron AL, Maddern GJ. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis. (1432-1262 (Electronic)).
88. Shenoy-Bhangle A, Baliyan V, Kordbacheh H, Guimaraes AR, Kambadakone A. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of liver: Principles, clinical applications and recent updates. *World J Hepatol.* 2017;9(26):1081-91.
89. Joo I, Lee JA-O, Yoon JH. Imaging Diagnosis of Intrahepatic and Perihilar Cholangiocarcinoma: Recent Advances and Challenges. (1527-1315 (Electronic)).
90. D'Souza M M, Sharma R Fau - Mondal A, Mondal A Fau - Jaimini A, Jaimini A Fau - Tripathi M, Tripathi M Fau - Saw SK, Saw Sk Fau - Singh D, et al. Prospective evaluation of CECT and 18F-FDG-PET/CT in detection of hepatic metastases. (0143-3636 (Print)).
91. Ali SA, Abd Elkhalek YI. Value of integrated PET/CT in detection of hepatic metastatic deposits. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2016;47(2):459-65.
92. Howatson MC. *The Oxford Companion to Classical Literature*: Oxford University Press; 2011 2011.
93. Felekouras ES, Kaparelos DC, Papalambros E. The history of liver surgery, hepatectomy and haemostasis. *Hellenic Journal of Surgery.* 2010;82(5):280-96.

94. Foster JH. History of Liver Surgery. Archives of Surgery. 1991;126(3):381-7.
95. van Gulik TM. Liver anatomy by Francis Glisson. (2304-3881 (Print)).
96. Parks RW, Garden OJ. Liver resection for cancer. (1007-9327 (Print)).
97. Wakabayashi T, Benedetti Cacciaguerra A, Ciria R, Ariizumi S, Durán M, Golse N, et al. Landmarks to identify segmental borders of the liver: A review prepared for PAM-HBP expert consensus meeting 2021. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2022;29(1):82-98.
98. van Gulik Tm Fau - van den Esschert JW, van den Esschert JW. James Cantlie's early messages for hepatic surgeons: how the concept of pre-operative portal vein occlusion was defined. (1477-2574 (Electronic)).
99. Flanagan L, Foster JH. Hepatic resection for metastatic cancer. The American Journal of Surgery. 1967;113(4):551-7.
100. Raven RW. Partial hepatectomy. (0007-1323 (Print)).
101. Couinaud C. [Liver lobes and segments: notes on the anatomical architecture and surgery of the liver ]. (0032-7867 (Print)).
102. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadzijev E, Garden JO, Lau WY, et al. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. Hpb. 2000;2(3):333-9.
103. Ye JZ, Miao Zg Fau - Wu FX, Wu Fx Fau - Zhao YN, Zhao Yn Fau - Ye HH, Ye Hh Fau - Li LQ, Li LQ. Recurrence after anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. (2476-762X (Electronic)).
104. Cucchetti A, Cescon M Fau - Ercolani G, Ercolani G Fau - Bigonzi E, Bigonzi E Fau - Torzilli G, Torzilli G Fau - Pinna AD, Pinna AD. A comprehensive meta-regression analysis on outcome of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma. (1534-4681 (Electronic)).
105. Tang H, Li B, Zhang H, Dong J, Lu W. Comparison of Anatomical and Nonanatomical Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis: A Meta-Analysis of 5207 Patients. Sci Rep. 2016;6:32304.
106. Gold JS, Are C Fau - Kornprat P, Kornprat P Fau - Jarnagin WR, Jarnagin Wr Fau - Gönen M, Gönen M Fau - Fong Y, Fong Y Fau - DeMatteo RP, et al. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. (0003-4932 (Print)).
107. Donskov F, Xie W, Overby A, Wells JC, Fraccon AP, Sacco CS, et al. Synchronous Versus Metachronous Metastatic Disease: Impact of Time to Metastasis on Patient Outcome-Results from the International

- Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. (2588-9311 (Electronic)).
108. Brandi G, Corbelli J Fau - de Rosa F, de Rosa F Fau - Di Girolamo S, Di Girolamo S Fau - Longobardi C, Longobardi C Fau - Agostini V, Agostini V Fau - Garajová I, et al. Second surgery or chemotherapy for relapse after radical resection of colorectal cancer metastases. (1435-2451 (Electronic)).
  109. Gelsomino F, Spallanzani A, Garajová I. The treatment of rectal cancer with synchronous liver metastases: A matter of strategy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2019;139:91-5.
  110. Tan EK, Ooi LL. Colorectal cancer liver metastases - understanding the differences in the management of synchronous and metachronous disease. (2972-4066 (Electronic)).
  111. Kazi MA-O, Patkar SA-O, Patel PA-O, Kunte AA-O, Desouza AA-O, Saklani AA-O, et al. Simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastasis: Feasibility and development of a prediction model. (2508-5859 (Electronic)).
  112. Boudjema K, Locher C, Sabbagh C, Ortega-Deballon P, Heyd B, Bachellier P, et al. Simultaneous Versus Delayed Resection for Initially Resectable Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastases: A Prospective, Open-label, Randomized, Controlled Trial. *Annals of Surgery*. 2021;273(1).
  113. Sagar J. Colorectal stents for the management of malignant colonic obstructions. (1469-493X (Electronic)).
  114. Magouliotis DE, Tzovaras G, Diamantis A, Tasiopoulou VS, Zacharoulis DA-OX. A meta-analysis of liver-first versus classical strategy for synchronous colorectal liver metastases. (1432-1262 (Electronic)).
  115. Serradilla-Martín MA-O, Villodre CA-OX, Falgueras-Verdaguer L, Zambudio-Carroll N, Castell-Gómez JT, Blas-Laina JL, et al. Feasibility and Short-Term Outcomes in Liver-First Approach: A Spanish Snapshot Study (the RENACI Project). LID - 10.3390/cancers16091676 [doi] LID - 1676. (2072-6694 (Print)).
  116. Reich H, McGlynn F Fau - DeCaprio J, DeCaprio J Fau - Budin R, Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. (0029-7844 (Print)).
  117. Zhang XL, Liu RF, Zhang D, Zhang YS, Wang T. Laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis of studies with propensity score-based analysis. (1743-9159 (Electronic)).

118. Ozair A, Collings A, Adams AM, Dirks R, Kushner BS, Sucandy I, et al. Minimally invasive versus open hepatectomy for the resection of colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. (1432-2218 (Electronic)).
119. Fretland Å A, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. (1528-1140 (Electronic)).
120. Robles-Campos R, Lopez-Lopez V, Brusadin R, Lopez-Conesa A, Gil-Vazquez PJ, Navarro-Barrios Á, et al. Open versus minimally invasive liver surgery for colorectal liver metastases (LapOpHuva): a prospective randomized controlled trial. (1432-2218 (Electronic)).
121. Lo WM, Tohme ST, Geller DA. Recent Advances in Minimally Invasive Liver Resection for Colorectal Cancer Liver Metastases-A Review. LID - 10.3390/cancers15010142 [doi] LID - 142. (2072-6694 (Print)).
122. Kingham TP, Leung U, Kuk D, Gönen M, D'Angelica MI, Allen PJ, et al. Robotic Liver Resection: A Case-Matched Comparison. (1432-2323 (Electronic)).
123. Guerra F, Guadagni S, Pesi B, Furbetta N, Di Franco G, Palmeri M, et al. Outcomes of robotic liver resections for colorectal liver metastases. A multi-institutional analysis of minimally invasive ultrasound-guided robotic surgery. (1879-3320 (Electronic)).
124. Beard RE, Khan S, Troisi RI, Montalti R, Vanlander A, Fong Y, et al. Long-Term and Oncologic Outcomes of Robotic Versus Laparoscopic Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter, Propensity Score Matching Analysis. (1432-2323 (Electronic)).
125. Rahimli MA-O, Perrakis A, Schellerer V, Gumbs A, Lorenz E, Franz M, et al. Robotic and laparoscopic liver surgery for colorectal liver metastases: an experience from a German Academic Center. (1477-7819 (Electronic)).
126. Ziogas IA, Giannis D, Esagian SM, Economopoulos KP, Tohme S, Geller DA-O. Laparoscopic versus robotic major hepatectomy: a systematic review and meta-analysis. (1432-2218 (Electronic)).
127. Masetti MA-O, Fallani G, Ratti F, Ferrero A, Giuliani F, Cillo U, et al. Minimally invasive treatment of colorectal liver metastases: does robotic surgery provide any technical advantages over laparoscopy? A multicenter analysis from the IGoMILS (Italian Group of Minimally Invasive Liver Surgery) registry. (2038-3312 (Electronic)).

128. Russolillo NA-OX, Ciulli C, Zingaretti CC, Fontana AP, Langella S, Ferrero A. Laparoscopic versus open parenchymal sparing liver resections for high tumour burden colorectal liver metastases: a propensity score matched analysis. (1432-2218 (Electronic)).
129. Okuno M, Goumard C, Mizuno T, Omichi K, Tzeng C-WD, Chun YS, et al. Operative and short-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases located in the posterosuperior liver: a propensity score matching analysis. *Surgical Endoscopy*. 2018;32(4):1776-86.
130. Shu W, Song Y, Lin Z, Yang M, Pan B, Su R, et al. Evaluation of liver regeneration after hemi-hepatectomy by combining computed tomography and post-operative liver function. (2405-8440 (Print)).
131. Li PP, Huang G, Jia NY, Pan ZY, Liu H, Yang Y, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization in staged hepatectomy for HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized comparative study. (2304-3881 (Print)).
132. Bednarsch J, Czigany Z, Sharmeen S, van der Kroft G, Strnad P, Ulmer TF, et al. ALPPS versus two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases--a comparative retrospective cohort study. (1477-7819 (Electronic)).
133. Brace C. Thermal tumor ablation in clinical use. (2154-2317 (Electronic)).
134. Rhim H, Lim HK. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: pros and cons. (2005-1212 (Electronic)).
135. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review. (1976-2283 (Print)).
136. Anderson C, Chin HM, Hoverson J, Court C, Wagner T, Newman NB. Treatment of localized hepatocellular carcinoma: resection vs. ablation vs. radiation. *Annals of Palliative Medicine*. 2024;13(2):344-54.
137. Luo M, Chen SL, Chen J, Yan H, Qiu Z, Chen G, et al. Resection vs. ablation for lesions characterized as resectable-ablative within the colorectal liver oligometastases criteria: a propensity score matching from retrospective study. (2167-8359 (Print)).
138. Patkar S, Chopde A, Shetty N, Kulkarni S, Gala KB, Chandra D, et al. Multimodality liver directed treatment for colorectal liver metastasis: Array of complementary options can improve outcomes - A single centre experience from India. (2234-943X (Print)).
139. Wang LJ, Zhang ZY, Yan XL, Yang W, Yan K, Xing BC. Radiofrequency ablation versus resection for technically resectable

- colorectal liver metastasis: a propensity score analysis. (1477-7819 (Electronic)).
140. Gillams AA-O, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, Breen D, Callstrom M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. (1432-1084 (Electronic)).
  141. Canseco LM, Liu YW, Lu CC, Lee KA-O, Chen HH, Hu WH, et al. Survival Evidence of Local Control for Colorectal Cancer Liver Metastases by Hepatectomy and/or Radiofrequency Ablation. LID - 10.3390/cancers15184434 [doi] LID - 4434. (2072-6694 (Print)).
  142. COLLISION Trial - Colorectal Liver Metastases: Surgery vs Thermal Ablation, a Phase III Single-blind Prospective Randomized Controlled Trial [Internet]. 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03088150>.
  143. Prospective Randomized Comparison of Resection and Microwave Ablation for Resectable Colorectal Cancer Liver Metastases [Internet]. 2016. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02866344>.
  144. A Randomized Controlled Trial of Needle Ablation With 3D Verification vs Surgical Resection of Colorectal Cancer Liver Metastases [Internet]. 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05129787>.
  145. Evrard S, Rivoire M Fau - Arnaud JP, Arnaud J- Fau - Lermite E, Lermite E Fau - Bellera C, Bellera C Fau - Fonck M, Fonck M Fau - Becouarn Y, et al. Unresectable colorectal cancer liver metastases treated by intraoperative radiofrequency ablation with or without resection. (1365-2168 (Electronic)).
  146. Vandeputte MA-O, Saveyn T, Lutin B, De Meyere C, Parmentier I, D'Hondt M. Combined Ablation and Resection for Colorectal Liver Metastases in the Minimally Invasive Surgical Era. (1534-4908 (Electronic)).
  147. Evrard S, Poston G, Kissmeyer-Nielsen P, Diallo A, Desolneux G, Brouste V, et al. Combined ablation and resection (CARE) as an effective parenchymal sparing treatment for extensive colorectal liver metastases. PLoS One. 2014;9(12):e114404.
  148. Drescher R, Köhler A, Seifert P, Aschenbach R, Ernst T, Rauchfuß F, et al. Clinical Results of Transarterial Radioembolization (TARE) with Holmium-166 Microspheres in the Multidisciplinary Oncologic Treatment of Patients with Primary and Secondary Liver Cancer. Biomedicines [Internet]. 2023; 11(7).
  149. Vogl TA-O, Lahrsow MA-O. The Role of Conventional TACE (cTACE) and DEBIRI-TACE in Colorectal Cancer Liver Metastases. LID - 10.3390/cancers14061503 [doi] LID - 1503. (2072-6694 (Print)).

150. Massmann A, Rodt T Fau - Marquardt S, Marquardt S Fau - Seidel R, Seidel R Fau - Thomas K, Thomas K Fau - Wacker F, Wacker F Fau - Richter GM, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases--current status and critical review. (1435-2451 (Electronic)).
151. Chandra V. Transarterial Radioembolization for Colorectal Cancer Liver Metastases Is Effective as a Second-Line Treatment. *Radiology: Imaging Cancer*. 2023;5(1):e239003.
152. Schönherr J, Seifert P, Gühne F, Winkens T, Rauchfuß F, Settmacher U, et al. Transarterial Radioembolization (TARE) in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Comparison of Palliative with Bridging-to-Transplant Concepts. *Cancers [Internet]*. 2024; 16(1).
153. Horwitz JK, Agopian VG. Indication of Liver Transplant for HCC: Current Status and Future Directions. *Current Hepatology Reports*. 2024;23(1):185-92.
154. Ros J, Salva F, Dopazo C, López D, Saoudi N, Baraibar I, et al. Liver transplantation in metastatic colorectal cancer: are we ready for it? *British Journal of Cancer*. 2023;128(10):1797-806.
155. Hagness M, Foss A Fau - Line P-D, Line Pd Fau - Scholz T, Scholz T Fau - Jørgensen PF, Jørgensen Pf Fau - Fosby B, Fosby B Fau - Boberg KM, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. (1528-1140 (Electronic)).
156. Toso C, Pinto Marques H, Andres A, Castro Sousa F, Adam R, Kalil A, et al. Liver transplantation for colorectal liver metastasis: Survival without recurrence can be achieved. (1527-6473 (Electronic)).
157. Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, Solberg S, Grut H, Bjørneth BA, et al. Survival Following Liver Transplantation for Patients With Nonresectable Liver-only Colorectal Metastases. (1528-1140 (Electronic)).
158. Bonney GK, Chew CA, Lodge P, Hubbard J, Halazun KJ, Trunecka P, et al. Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines. (2468-1253 (Electronic)).
159. Atreya CE, Yaeger R, Chu E. Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: From Current Standards to Future Molecular Targeted Approaches. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2017(37):246-56.
160. Leowattana W, Leowattana P, Leowattana T. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer. (2219-2840 (Electronic)).



161. Fernández Montes A, Alonso V, Aranda E, Élez E, García Alfonso P, Grávalos C, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the systemic treatment of metastatic colorectal cancer (2022). *Clinical and Translational Oncology*. 2023;25(9):2718-31.
162. Gruenberger B, Tamandl D Fau - Schueller J, Schueller J Fau - Scheithauer W, Scheithauer W Fau - Zielinski C, Zielinski C Fau - Herbst F, Herbst F Fau - Gruenberger T, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. (1527-7755 (Electronic)).
163. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T, et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. (1569-8041 (Electronic)).
164. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. (1569-8041 (Electronic)).
165. Piawah SA-O, Venook AP. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. (1097-0142 (Electronic)).
166. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. (1474-5488 (Electronic)).
167. Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol*. 2013;19(44):7983-91.
168. Ren Z, Xu Y Fau - Zhu S, Zhu S. Indocyanine green retention test avoiding liver failure after hepatectomy for hepatolithiasis. (0172-6390 (Print)).
169. Van Den Broek MAJ, Olde Damink SWM, Dejong CHC, Lang H, Malagó M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver International*. 2008;28(6):767-80.
170. Ocak İ A-O, Topaloğlu SA-O, Acarli KA-O. Posthepatectomy liver failure. (1303-6165 (Electronic)).

171. Nishio T, Taura K, Koyama Y, Tanabe K, Yamamoto G, Okuda Y, et al. Prediction of posthepatectomy liver failure based on liver stiffness measurement in patients with hepatocellular carcinoma. (1532-7361 (Electronic)).
172. Imamura H, Seyama Y Fau - Kokudo N, Kokudo N Fau - Maema A, Maema A Fau - Sugawara Y, Sugawara Y Fau - Sano K, Sano K Fau - Takayama T, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. (0004-0010 (Print)).
173. Fujii Y, Shimada H Fau - Endo I, Endo I Fau - Morioka D, Morioka D Fau - Nagano Y, Nagano Y Fau - Miura Y, Miura Y Fau - Tanaka K, et al. Risk factors of posthepatectomy liver failure after portal vein embolization. (0944-1166 (Print)).
174. Harry R, Auzinger G Fau - Wendon J, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. (0270-9139 (Print)).
175. Carcillo JA. Multiple organ system extracorporeal support in critically ill children. (0031-3955 (Print)).
176. Jalan R, Sen S Fau - Williams R, Williams R. Prospects for extracorporeal liver support. (0017-5749 (Print)).
177. Clemmesen JO, Kondrup J Fau - Nielsen LB, Nielsen Lb Fau - Larsen FS, Larsen Fs Fau - Ott P, Ott P. Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. (0002-9270 (Print)).
178. Kondrup J, Almdal T Fau - Vilstrup H, Vilstrup H Fau - Tygstrup N, Tygstrup N. High volume plasma exchange in fulminant hepatic failure. (0391-3988 (Print)).
179. Stadlbauer V, Krisper P Fau - Aigner R, Aigner R Fau - Haditsch B, Haditsch B Fau - Jung A, Jung A Fau - Lackner C, Lackner C Fau - Stauber RE, et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. (1466-609X (Electronic)).
180. Horslen SP, Hammel Jm Fau - Fristoe LW, Fristoe Lw Fau - Kangas JA, Kangas Ja Fau - Collier DS, Collier Ds Fau - Sudan DL, Sudan Dl Fau - Langnas AN, et al. Extracorporeal liver perfusion using human and pig livers for acute liver failure. (0041-1337 (Print)).
181. Strom S Fau - Fisher R, Fisher R. Hepatocyte transplantation: new possibilities for therapy. (0016-5085 (Print)).
182. Foster Jh Fau - Berman MM, Berman MM. Solid liver tumors. (0025-1062 (Print)).

183. Wei AC, Tung-Ping Poon R Fau - Fan ST, Fan St Fau - Wong J, Wong J. Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. (0007-1323 (Print)).
184. Gomez D, Malik Hz Fau - Bonney GK, Bonney Gk Fau - Wong V, Wong V Fau - Toogood GJ, Toogood Gj Fau - Lodge JPA, Lodge Jp Fau - Prasad KR, et al. Steatosis predicts postoperative morbidity following hepatic resection for colorectal metastasis. (1365-2168 (Electronic)).
185. Rahbari NN, Koch M Fau - Schmidt T, Schmidt T Fau - Motschall E, Motschall E Fau - Bruckner T, Bruckner T Fau - Weidmann K, Weidmann K Fau - Mehrabi A, et al. Meta-analysis of the clamp-crushing technique for transection of the parenchyma in elective hepatic resection: back to where we started? (1534-4681 (Electronic)).
186. Romano F, Garancini M, Uggeri F, Degrate L, Nespoli L, Gianotti L, et al. Bleeding in Hepatic Surgery: Sorting through Methods to Prevent It. *HPB Surgery*. 2012;2012(1):169351.
187. López-Guerra D, Santos-Naharro J, Rojas-Holguín A, Jaen-Torrejimeno I, Prada-Villaverde A, Blanco-Fernández G. Postoperative bleeding and biliary leak after liver resection: A cohort study between two different fibrin sealant patches. *Scientific Reports*. 2019;9(1):12001.
188. Rahbari NN, Garden Oj Fau - Padbury R, Padbury R Fau - Maddern G, Maddern G Fau - Koch M, Koch M Fau - Hugh TJ, Hugh Tj Fau - Fan ST, et al. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). (1477-2574 (Electronic)).
189. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Sgotto E, Muratore A, Polastri R. Bile Leakage and Liver Resection: Where Is the Risk? *Archives of Surgery*. 2006;141(7):690-4.
190. Tanaka S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Lee SH, Kubo S, et al. Incidence and Management of Bile Leakage After Hepatic Resection for Malignant Hepatic Tumors. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002;195(4).
191. Sliwinski S, Heil J, Franz J, El Youzouri H, Heise M, Bechstein WO, et al. A critical appraisal of the ISGLS definition of biliary leakage after liver resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2023;408(1):77.
192. Antolovic D, Koch M, Galindo L, Wolff S, Music E, Kienle P, et al. Hepaticojejunostomy—Analysis of Risk Factors for Postoperative Bile Leaks and Surgical Complications. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2007;11(5):555-61.

193. Kadaba RS, Bowers KA, Khorsandi S, Hutchins RR, Abraham AT, Sarker SJ, et al. Complications of biliary-enteric anastomoses. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2016;99(3):210-5.
194. Dezfouli SA, Ünal UK, Ghamarnejad O, Khajeh E, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Ramouz A, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of prophylactic abdominal drainage in major liver resections. *Scientific Reports*. 2021;11(1):3095.
195. Fong Y, Brennan MF, Brown K, Heffeman N, Blumgart LH. Drainage is unnecessary after elective liver resection. *The American Journal of Surgery*. 1996;171(1):158-62.
196. Erdogan D, Busch ORC, van Delden OM, Rauws EAJ, Gouma DJ, van Gulik TM. Incidence and Management of Bile Leakage after Partial Liver Resection. *Digestive Surgery*. 2008;25(1):60-6.
197. Ishii H, Ochiai T, Murayama Y, Komatsu S, Shiozaki A, Kuriu Y, et al. Risk Factors and Management of Postoperative Bile Leakage after Hepatectomy without Bilioenteric Anastomosis. *Digestive Surgery*. 2011;28(3):198-204.
198. Kubo NA-O, Shirabe K. Treatment strategy for isolated bile leakage after hepatectomy: Literature review. (2475-0328 (Electronic)).
199. Mutignani M, Forti E, Dokas S, Pugliese F, Fontana P, Tringali A, et al. Endotherapy for bile leaks from isolated ducts after hepatic resection: A long awaited challenge. (1878-3562 (Electronic)).
200. Kataoka M, Oeda Y Fau - Yoshioka S, Yoshioka S Fau - Wakatsuki K, Wakatsuki K Fau - Tonooka T, Tonooka T Fau - Kawamoto J, Kawamoto J Fau - Kita K, et al. Percutaneous transhepatic ethanol ablation for postoperative bile leakage after a hepatectomy. (0172-6390 (Print)).
201. Nobili C, Marzano E Fau - Oussoultzoglou E, Oussoultzoglou E Fau - Rosso E, Rosso E Fau - Addeo P, Addeo P Fau - Bachellier P, Bachellier P Fau - Jaeck D, et al. Multivariate analysis of risk factors for pulmonary complications after hepatic resection. (1528-1140 (Electronic)).
202. Vladov N, Lukanova Ts Fau - Takorov I, Takorov I Fau - Mutafchiyski V, Mutafchiyski V Fau - Vasilevski I, Vasilevski I Fau - Sergeev S, Sergeev S Fau - Odisseeva E, et al. Single centre experience with surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. (1221-9118 (Print)).
203. Shiba H, Ishii Y Fau - Ishida Y, Ishida Y Fau - Wakiyama S, Wakiyama S Fau - Sakamoto T, Sakamoto T Fau - Ito R, Ito R Fau - Gocho T, et al. Assessment of blood-products use as predictor of pulmonary complications and surgical-site infection after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. (1436-0691 (Electronic)).

204. Hirokawa F, Hayashi M Fau - Miyamoto Y, Miyamoto Y Fau - Asakuma M, Asakuma M Fau - Shimizu T, Shimizu T Fau - Komeda K, Komeda K Fau - Inoue Y, et al. Surgical outcomes and clinical characteristics of elderly patients undergoing curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. (1873-4626 (Electronic)).
205. Garwood RA, Sawyer Rg Fau - Thompson L, Thompson L Fau - Adams RB, Adams RB. Infectious complications after hepatic resection. (0003-1348 (Print)).
206. Ishii M. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system. *World Journal of Hepatology*. 2014;6(10).
207. Mangieri CA-O, Strode MA, Moaven O, Valenzuela CD, Erali RA, Howerton R, et al. Risk factors and outcomes for cholangitis after hepatic resection. (1435-2451 (Electronic)).
208. O'Connell W, Shah J, Mitchell J, Prologo JD, Martin L, Miller MJ, et al. Obstruction of the Biliary and Urinary System. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2017;20(4):288-93.
209. Thibaud P, Chow-Chine L, Gonzalez F, Bisbal M, Servan L, Sannini A, et al. Septic shock and biliary sepsis: 90-day mortality and associated risk factors. *HPB*. 2024;26(2):270-81.
210. Amillo-Zaragüeta M, Nve E, Casanova D, Garro P, Badia JM. The Importance of Early Management of Severe Biliary Infection: Current Concepts. *International Surgery*. 2021;105(1-3):667-78.
211. Demetriou AA, Reisner A Fau - Sanchez J, Sanchez J Fau - Levenson SM, Levenson Sm Fau - Moscioni AD, Moscioni Ad Fau - Chowdhury JR, Chowdhury JR. Transplantation of microcarrier-attached hepatocytes into 90% partially hepatectomized rats. (0270-9139 (Print)).
212. Malarkey DE, Johnson K Fau - Ryan L, Ryan L Fau - Boorman G, Boorman G Fau - Maronpot RR, Maronpot RR. New insights into functional aspects of liver morphology. (0192-6233 (Print)).
213. Abu Rmilah A, Zhou W, Nelson E, Lin L, Amiot B, Nyberg SL. Understanding the marvels behind liver regeneration. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2019;8(3):e340.
214. Gilgenkrantz H, Collin de l'Hortet A. Understanding Liver Regeneration: From Mechanisms to Regenerative Medicine. *Am J Pathol*. 2018;188(6):1316-27.
215. Bonnardel J, T'Jonck W, Gaublomme D, Browaeys R, Scott CL, Martens L, et al. Stellate Cells, Hepatocytes, and Endothelial Cells Imprint the Kupffer Cell Identity on Monocytes Colonizing the Liver Macrophage Niche. (1097-4180 (Electronic)).

216. Michalopoulos GK. Liver regeneration. *Journal of Cellular Physiology*. 2007;213(2):286-300.
217. Russell JO, Monga SP. Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling in Liver Development, Homeostasis, and Pathobiology. (1553-4014 (Electronic)).
218. Kim TH, Mars Wm Fau - Stolz DB, Stolz Db Fau - Michalopoulos GK, Michalopoulos GK. Expression and activation of pro-MMP-2 and pro-MMP-9 during rat liver regeneration. (0270-9139 (Print)).
219. Kim TH, Mars Wm Fau - Stolz DB, Stolz Db Fau - Petersen BE, Petersen Be Fau - Michalopoulos GK, Michalopoulos GK. Extracellular matrix remodeling at the early stages of liver regeneration in the rat. (0270-9139 (Print)).
220. Michalopoulos GK. Principles of liver regeneration and growth homeostasis. (2040-4603 (Electronic)).
221. Weymann A, Hartman E Fau - Gazit V, Gazit V Fau - Wang C, Wang C Fau - Glauber M, Glauber M Fau - Turmelle Y, Turmelle Y Fau - Rudnick DA, et al. p21 is required for dextrose-mediated inhibition of mouse liver regeneration. (1527-3350 (Electronic)).
222. Stolz DB, Mars Wm Fau - Petersen BE, Petersen Be Fau - Kim TH, Kim Th Fau - Michalopoulos GK, Michalopoulos GK. Growth factor signal transduction immediately after two-thirds partial hepatectomy in the rat. (0008-5472 (Print)).
223. Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021;18(1):40-55.
224. Michalopoulos GK. Liver Regeneration after Partial Hepatectomy: Critical Analysis of Mechanistic Dilemmas. *The American Journal of Pathology*. 2010;176(1):2-13.
225. Tao Y, Wang M, Chen E, Tang H. Liver Regeneration: Analysis of the Main Relevant Signaling Molecules. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:4256352.
226. Ferdous Z, Wei Vm Fau - Iozzo R, Iozzo R Fau - Höök M, Höök M Fau - Grande-Allen KJ, Grande-Allen KJ. Decorin-transforming growth factor- interaction regulates matrix organization and mechanical characteristics of three-dimensional collagen matrices. (0021-9258 (Print)).
227. Jakowlew SB, Mead Je Fau - Danielpour D, Danielpour D Fau - Wu J, Wu J Fau - Roberts AB, Roberts Ab Fau - Fausto N, Fausto N. Transforming growth factor-beta (TGF-beta) isoforms in rat liver regeneration: messenger RNA expression and activation of latent TGF-beta. (1044-2030 (Print)).

228. Gkretsi V, Bowen Wc Fau - Yang Y, Yang Y Fau - Wu C, Wu C Fau - Michalopoulos GK, Michalopoulos GK. Integrin-linked kinase is involved in matrix-induced hepatocyte differentiation. (0006-291X (Print)).
229. Sadri A-R, Jeschke MG, Amini-Nik S. Cellular and Molecular Cascades during Liver Regeneration. *Surgical Research - Open Journal*. 2016;2(2):53-61.
230. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. (0036-8075 (Print)).
231. Fausto N, Campbell JS. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. (0925-4773 (Print)).
232. Abdellatif H, Shiha G. Liver regeneration: Summary of involved cell types. *Journal of Stem Cell and Regenerative Biology*. 2017;3(1):122-5.
233. Senger DR, Davis GE. Angiogenesis. (1943-0264 (Electronic)).
234. Ribatti D, Crivellato E. "Sprouting angiogenesis", a reappraisal. (1095-564X (Electronic)).
235. Ahmed OA-O, Patel MV, Masrani A, Chong B, Osman M, Tasse J, et al. Assessing Intra-arterial Complications of Planning and Treatment Angiograms for Y-90 Radioembolization. (1432-086X (Electronic)).
236. Alvaro D, Gigliozzi A Fau - Attili AF, Attili AF. Regulation and deregulation of cholangiocyte proliferation. (0168-8278 (Print)).
237. Barr RA-O, Wilson SA-O, Rubens DA-OX, Garcia-Tsao G, Ferraioli GA-OX. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. (1527-1315 (Electronic)).
238. Laurinavicius A Fau - Plancoulaine B, Plancoulaine B Fau - Laurinaviciene A, Laurinaviciene A Fau - Herlin P, Herlin P Fau - Meskauskas R, Meskauskas R Fau - Baltrusaityte I, Baltrusaityte I Fau - Besusparis J, et al. A methodology to ensure and improve accuracy of Ki67 labelling index estimation by automated digital image analysis in breast cancer tissue. (1465-542X (Electronic)).
239. Alizai PH, Haelsig A, Bruners P, Ulmer F, Klink CD, Dejong CHC, et al. Impact of liver volume and liver function on posthepatectomy liver failure after portal vein embolization- A multivariable cohort analysis. (2049-0801 (Print)).
240. Tani M, Tomiya T, Yamada S, Hayashi S, Yahata K, Tamura Y, et al. Regulating factors of liver regeneration after hepatectomy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1994;33(1):S29-S32.
241. Stureson C, Nilsson J, Eriksson S, Spelt L, Andersson R. Limiting factors for liver regeneration after a major hepatic resection for colorectal cancer metastases. *HPB*. 2013;15(8):646-52.

242. Gangi A, Lu SC. Chemotherapy-associated liver injury in colorectal cancer. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2020;13:1756284820924194.
243. Fausto N, Campbell Js Fau - Riehle KJ, Riehle KJ. Liver regeneration. (0270-9139 (Print)).
244. Hoffmann K, Nagel AJ, Tanabe K, Fuchs J Fau - Dehlke K, Dehlke K, Ghamarnejad O, et al. Markers of liver regeneration-the role of growth factors and cytokines: a systematic review. (1471-2482 (Electronic)).
245. Cordero-Espinoza L Fau - Huch M, Huch M. The balancing act of the liver: tissue regeneration versus fibrosis. (1558-8238 (Electronic)).
246. Tao Y, Wang M, Chen EA-O, Tang HA-O. Liver Regeneration: Analysis of the Main Relevant Signaling Molecules. (1466-1861 (Electronic)).
247. Lindroos PM, Zarnegar R Fau - Michalopoulos GK, Michalopoulos GK. Hepatocyte growth factor (hepatopoietin A) rapidly increases in plasma before DNA synthesis and liver regeneration stimulated by partial hepatectomy and carbon tetrachloride administration. (0270-9139 (Print)).
248. Kaibori M, Inoue T Fau - Oda M, Oda M Fau - Naka D, Naka D Fau - Kawaguchi T, Kawaguchi T Fau - Kitamura N, Kitamura N Fau - Miyazawa K, et al. Exogenously administered HGF activator augments liver regeneration through the production of biologically active HGF. (0006-291X (Print)).
249. Takeuchi E, Nimura Y Fau - Nagino M, Nagino M Fau - Kurumiya Y, Kurumiya Y Fau - Maeda A, Maeda A Fau - Kamiya J, Kamiya J Fau - Kondo S, et al. Human hepatocyte growth factor in bile: an indicator of posthepatectomy liver function in patients with biliary tract carcinoma. (0270-9139 (Print)).
250. Sparrelid E, Johansson H, Gilg S, Nowak G, Ellis E, Isaksson B. Serial Assessment of Growth Factors Associated with Liver Regeneration in Patients Operated with Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy. (1421-9921 (Electronic)).
251. Yang A-T, Hu D-D, Wang P, Cong M, Liu T-H, Zhang D, et al. TGF- $\beta$ 1 Induces the Dual Regulation of Hepatic Progenitor Cells with Both Anti- and Proliver Fibrosis. *Stem Cells International*. 2016;2016(1):1492694.
252. Kanzler S, Lohse AW, Keil A, Henninger J, Dienes HP, Schirmacher P, et al. TGF- $\beta$ 1 in liver fibrosis: an inducible transgenic mouse model to study liver fibrogenesis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1999;276(4):G1059-G68.



253. Zhao J, Liang Y, Yin Q, Liu S, Wang Q, Tang Y, et al. Clinical and prognostic significance of serum transforming growth factor-beta1 levels in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016;49.
254. Bartscht T, Lehnert H, Gieseler F, Ungefroren H. The Src family kinase inhibitors PP2 and PP1 effectively block TGF-beta1-induced cell migration and invasion in both established and primary carcinoma cells. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2012;70(2):221-30.
255. Lin Y, Kikuchi S, Obata Y, Yagyu K, The Tokyo Research Group On Prevention Of Gastric C. Serum levels of transforming growth factor  $\beta$ 1 are significantly correlated with venous invasion in patients with gastric cancer†. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006;21(2):432-7.
256. Jin X, Zhang S, Wang N, Guan L, Shao C, Lin Y, et al. High Expression of TGF- $\beta$ 1 Contributes to Hepatocellular Carcinoma Prognosis via Regulating Tumor Immunity. *Frontiers in Oncology*. 2022;12.
257. Nishio T, Taura K, Koyama Y, Ishii T, Hatano E. Current status of preoperative risk assessment for posthepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2023;7(6):871-86.
258. Zhan J, Wang Y, Ma S, Qin Q, Wang L, Cai Y, et al. Organelle-inspired supramolecular nanomedicine to precisely abolish liver tumor growth and metastasis. (2452-199X (Electronic)).
259. Nemoto T, Endo S, Isohata N, Takayanagi D, Nemoto D, Aizawa M, et al. Change in the neutrophil-to-lymphocyte ratio during chemotherapy may predict prognosis in patients with advanced or metastatic colorectal cancer. (2049-9450 (Print)).
260. Kachur O, Fira L, Lykhatskyi P, Fira D, Garlitska N. Evaluation of membrane-destructive processes in rats with induced carcinogenesis of the colon using the cytostatic vincristine. (0035-7715 (Print)).
261. Fargo MV, Grogan SP, Saguil A. Evaluation of Jaundice in Adults. (1532-0650 (Electronic)).
262. Seto WK, Lee Cf Fau - Lai C-L, Lai Cl Fau - Ip PPC, Ip Pp Fau - Fong DY-T, Fong Dy Fau - Fung J, Fung J Fau - Wong DK-H, et al. A new model using routinely available clinical parameters to predict significant liver fibrosis in chronic hepatitis B. (1932-6203 (Electronic)).
263. Huang C-W, Wu T-H, Hsu H-Y, Pan K-T, Lee C-W, Chong S-W, et al. Reappraisal of the Role of Alkaline Phosphatase in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Personalized Medicine* [Internet]. 2022; 12(4).
264. Castera L, Winnock M, Pambrun E, Paradis V, Perez P, Loko MA, et al. Comparison of transient elastography (FibroScan), FibroTest, APRI and

- two algorithms combining these non-invasive tests for liver fibrosis staging in HIV/HCV coinfecting patients: ANRS CO13 HEPAVIH and FIBROSTIC collaboration. *HIV Medicine*. 2014;15(1):30-9.
265. Stasi C, Brillanti S. Liver Stiffness Values to Predict Occurrence and Recurrence of Hepatocellular Carcinoma. *Life* [Internet]. 2024; 14(3).
266. Yagi SA-O, Hirata M, Miyachi Y, Uemoto S. Liver Regeneration after Hepatectomy and Partial Liver Transplantation. *LID - 10.3390/ijms21218414* [doi] LID - 8414. (1422-0067 (Electronic)).
267. Marcellinaro RA-O, Spoletini D, Grieco M, Avella PA-O, Cappuccio MA-O, Troiano RA-O, et al. Colorectal Cancer: Current Updates and Future Perspectives. *LID - 10.3390/jcm13010040* [doi] LID - 40. (2077-0383 (Print)).
268. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. (2219-2840 (Electronic)).
269. Losurdo PA-O, Mastronardi M, de Manzini N, Bortul M. Survival and long-term surgical outcomes after colorectal surgery: are there any gender-related differences? (2038-3312 (Electronic)).
270. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. (2374-2445 (Electronic)).
271. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. (1546-170X (Electronic)).
272. Engstrand J, Strömberg C, Nilsson H, Freedman J, Jonas E. Synchronous and metachronous liver metastases in patients with colorectal cancer—towards a clinically relevant definition. *World Journal of Surgical Oncology*. 2019;17(1):228.
273. Reboux N, Jooste V, Goungounga J, Robaszkiewicz M, Nousbaum J-B, Bouvier A-M. Incidence and Survival in Synchronous and Metachronous Liver Metastases From Colorectal Cancer. *JAMA Network Open*. 2022;5(10):e2236666-e.
274. Engstrand JA-O, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. (1471-2407 (Electronic)).
275. Ren W, Sell NM, Ferrone CR, Tanabe KK, Lillemoe KD, Qadan M. Size of the Largest Colorectal Liver Metastasis Is an Independent Prognostic Factor in the Neoadjuvant Setting. *Journal of Surgical Research*. 2021;259:253-60.

276. Gomez D, Cameron IC. Prognostic scores for colorectal liver metastasis: clinically important or an academic exercise? (1477-2574 (Electronic)).
277. Kooby DA, Stockman J Fau - Ben-Porat L, Ben-Porat L Fau - Gonen M, Gonen M Fau - Jarnagin WR, Jarnagin Wr Fau - Dematteo RP, Dematteo Rp Fau - Tuorto S, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. (0003-4932 (Print)).
278. Lafaro K, Buettner S, Maqsood H, Wagner D, Bagante F, Spolverato G, et al. Defining Post Hepatectomy Liver Insufficiency: Where do We stand? (1873-4626 (Electronic)).
279. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Kostakis ID, Tsilimigras DI, Beal EW, Papalampros A, et al. Operative Results and Oncologic Outcomes of Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) Versus Two-Stage Hepatectomy (TSH) in Patients with Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. (1432-2323 (Electronic)).
280. Burlaka AA-OX, Makhmudov DA-O, Lisnyi, II, Paliichuk AA-O, Zvirych VA-O, Lukashenko AV. Parenchyma-sparing strategy and oncological prognosis in patients with colorectal cancer liver metastases. (1477-7819 (Electronic)).
281. Milliken D, Curtis S, Melikian C. Predicting morbidity in liver resection surgery: external validation of the revised frailty index and development of a novel predictive model. *HPB*. 2021;23(6):954-61.
282. Al-Alem F Fau - Mattar RE, Mattar Re Fau - Fadl OA, Fadl Oa Fau - Alsharabi A, Alsharabi A Fau - Al-Saif F, Al-Saif F Fau - Hassanain M, Hassanain M. Morbidity and mortality and predictors of outcome following hepatectomy at a Saudi tertiary care center. (0975-4466 (Electronic)).
283. Pourfaraji SM, Moghadam MN, Moradi AM, Shirmard FO, Mohammadzadeh N, Jafarian A. Long-term survival after hepatic resection for colorectal liver metastases: a single-center study in Iran. *BMC Surgery*. 2024;24(1):131.
284. Robertson DJ, Stukel Ta Fau - Gottlieb DJ, Gottlieb Dj Fau - Sutherland JM, Sutherland Jm Fau - Fisher ES, Fisher ES. Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience. (0008-543X (Print)).
285. Chan KM, Chiang Jm Fau - Lee C-F, Lee Cf Fau - Yu M-C, Yu Mc Fau - Lee W-C, Lee Wc Fau - Chen J-S, Chen Js Fau - Wang J-Y, et al. Outcomes of resection for colorectal cancer hepatic metastases stratified by evolving eras of treatment. (1477-7819 (Electronic)).

286. Cummings LC, Payes Jd Fau - Cooper GS, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. (0008-543X (Print)).
287. Ecker BL, Lee J, Saadat LV, Aparicio T, Buisman FE, Balachandran VP, et al. Recurrence-free survival versus overall survival as a primary endpoint for studies of resected colorectal liver metastasis: a retrospective study and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2022;23(10):1332-42.

# 11. SANTRAUKA

## SUMMARY

### Impact of chemotherapy on postoperative liver regeneration

#### Abbreviations

<b>ALBI</b>	albumin-bilirubin index
<b>ALP</b>	alkaline phosphatase
<b>ALPPS</b>	associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy
<b>ALT</b>	alanin aminotransferase
<b>AST</b>	aspartate aminotransferase
<b>BMI</b>	body mass index
<b>CA 19.9</b>	cancer antigen 19.9
<b>C-D</b>	Clavien–Dindo
<b>CEA</b>	carcinoembryonic antigen
<b>CEUS</b>	contrast enhanced ultrasound
<b>CRC</b>	colorectal cancer
<b>CT</b>	computed tomography
<b>CTC</b>	circulating tumor cells
<b>DCE-MRT</b>	dynamic contrast enhanced magnetic resonance tomography
<b>DFS</b>	disease free survival
<b>DWI</b>	diffusion-weighted imaging
<b>ECM</b>	extracellular matrix
<b>ELISA</b>	enzyme linked immunosorbent assay
<b>EMT</b>	epithelial mesenchymal transition
<b>ERCP</b>	endoscopic retrograde cholangiopancreatography
<b>FNH</b>	focal nodular hyperplasia

<b>FOLFOX</b>	leucovorin, fluoruracil, oxaliplatin
<b>FOLFOXIRI</b>	leucovorin, fluoruracil, oxaliplatin, irinotecan
<b>GE</b>	General Electrics
<b>GGT</b>	gamma-glutamyl transferase
<b>GIST</b>	gastrointestinal stroma tumor
<b>HCC</b>	hepatocellular carcinoma
<b>HGF</b>	hepatocyte growth factor
<b>HSC</b>	hepatic stellate cells
<b>IHC</b>	immunohistochemistry
<b>MDSC</b>	myeloid-derived suppressor cells
<b>MELD</b>	model for end-stage disease
<b>MRCP</b>	magnetinic resonance cholangiopancreatography
<b>MRT</b>	magnetinic rezonance tomography
<b>MWA</b>	microwave ablation
<b>PD-L1</b>	programmed death ligand 1
<b>PET</b>	positron emision tomography
<b>POD</b>	postoperative day
<b>RFA</b>	radiofrequency ablation
<b>SPA</b>	Prothrombin time
<b>TAM</b>	tumor associated macrophages
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	tumor growth factor $\beta$ 1
<b>TNF</b>	tumor necrosis factor
<b>uPa</b>	urokinase plasminogen activator
<b>US</b>	ultrasound
<b>VEGF</b>	vascular endothelial growth factor
<b>WHO</b>	world health organization
<b>XELOX/CAPOX</b>	oxaliplatin and capecitabine

## Introduction

As modernization of medicine and the diagnostics of diseases as well as treatment improves, more and more diseases become curable or prolong the patient survival. This can be seen especially in the field of oncology, especially in surgical oncology. Colorectal cancer is the third most common oncological disease in terms of mortality(1). In 2020, the number of new cases of colorectal cancer reached almost 2 million and about 1 million cancer related deaths(2). Due to improved diagnostics and the implementation of prevention programs, the 5-year overall survival rate has increased significantly and reached 90%(3, 4). Metastatic disease, classified as development of distant metastasis from primary organ, severely impairs quality of life and patient survival. Unfortunately, about 15-20% of patients already have metastases at the time of diagnosis, and about 50% may develop them during treatment(5). Several decades ago, if a patient was diagnosed with metastases, he/she was condemned to receive systemic chemotherapy treatment and palliative care, but with the advancement of surgical techniques, patients now have a chance to recover or even be cured from stage IV disease(6). With the advent of modern surgical techniques combined with chemotherapy, the 5-year survival rate for stage IV colorectal cancer with metastases has increased to 50%(7). The main postoperative condition limiting the extent of metastatic disease resection is insufficient liver volume, which may lead to the development of postoperative liver failure, increased postoperative morbidity and mortality up to 80%(8). Despite the positive effect of chemotherapy on overall survival, it also has consequences, causing adverse events and liver parenchyma damage and thus limiting extent of surgical resection(9). There are many studies investigating the impact of chemotherapy on liver resection, but the results are equivocal (10-12). Such results prompted an additional study to evaluate the effect of chemotherapy on regeneration and investigation of possible molecular mechanisms and markers responsible for regeneration.

### Aim of the study

To compare the regenerated liver volume in patients with colorectal cancer metastases and benign pathology, after surgical resection and short term treatment outcomes.

### Tasks of the study

1. To compare the postoperative outcomes of patients who undergo liver resection surgery, taking into account chemotherapy treatment and predicted residual liver volume;
2. To evaluate the dynamics of liver regeneration markers in serum and their expression in histological images;
3. Assess liver function in the postoperative period;
4. To assess the influence of liver regenerative markers on postoperative liver regeneration.
5. To determine the short-term and long-term results of liver metastatic disease treatment in patients treated at Vilnius University Hospital Santaros Clinics (VUHSC);

### Novelty of the study

- This is the first such study conducted in Lithuania, investigating the short term and long term results of the treatment of liver metastases;
- This is the first study in Lithuania aiming to determine the influence of chemotherapy on liver regeneration;
- This is the first study investigating the effects of the liver regeneration markers HGF and TGF $\beta$ 1 in humans.

### Statements to defend

1. Chemotherapy negatively impacts liver regeneration after liver resection.
2. Anti-regeneration markers are more expressed in patients who have received chemotherapy treatment.
3. Postoperative liver function is worse in patients who received chemotherapy treatment.
4. Liver regeneration markers has influence on regenerated liver volume.
5. The short-term and long-term results of the treatment of liver metastases at the Vilnius University Santaros Clinics (VULSK) meet the global standard and are comparable to high-volume center



## Methodology of the study

### **1. Chemotherapy negatively impacts liver regeneration after liver resection.**

A prospective cohort study was conducted in the years 2019-2023, which was conducted at Vilnius University Hospital Santaros Clinics. The study was conducted based on the principles of the Declaration of Helsinki. The permission of the Vilnius regional biomedical research ethics committee was obtained for the study - no. 2019/3-1112-605 and the study is registered in the International Clinical Trials Database (Clinicaltrials.gov: NCT04178759)

#### Inclusion criteria:

- Patients age between 18-90,
- Planned liver resection is  $\geq 2$  segments,
- Patients with colorectal liver metastases must have undergone chemotherapy.

#### Exclusion criteria:

- Pregnancy,
- Patient were eliminated from study due change of treatment regimen of if liver resection was not performed.

All patients included in the study have signed an informed consent form. After inclusion in the study, patients were divided into 2 groups - control and colorectal metastases (CRLM).

Collected clinicopathological and treatment data were analyzed; static liver function tests, elastography, abdominal computed tomography (CT) to assess liver stiffness and regeneration after hepatectomy.

#### Calculation of liver volume

Abdominal CT was performed before liver resection, on the first and 30th postoperative days. CT scans were performed using a GE Discovery 750hd (128-slice) system (GE HealthCare, Chicago, IL, USA). Liver volume was calculated using Philips IntelliSpace Portal Image and Information Management Software, Liver Volume and Segmentation Analysis Package, Version 12.1 2020 (Philips Medical Systems, The Netherlands). CT images

and volume assessment were performed by a radiologist specializing in the liver pathology.

#### Evaluation of liver stiffness

Liver ultrasound elastography 2D-SWE (Canon Aplio i800 system, Canon Medical Systems Corporation, Otawara, Tochigi Prefecture, Japan) was performed at baseline, POD 1, and POD 30 using a convex probe in supine position with the right arm raised overhead. Measurements were performed in the right lobe of the liver, avoiding large vessels and at least 1 cm from the liver capsule. Ten measurements were taken for each patient and the results were expressed in kPa. Measurements with an interquartile range (IQR) of less than 30% of the median were considered valid. The 2D-SWE imaging protocol was established according to Barr et al. recommendations(237).

#### *Statistical methods*

All participants were divided into (1) control or (2) CRLM group according to liver tumor type. The primary outcome of the study was regenerated liver volume on POD 30. The effect of TGF  $\beta$  1 and HGF along with other clinical variables on liver regeneration was evaluated. Removed liver volume was defined as the difference between the liver volume at baseline and POD 1. Regenerated liver volume was defined as the difference between the liver volume at POD 30 and POD 1.

All statistical analyzes were performed using the statistical program SPSS 24.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation (SD). Qualitative variables were shown as proportions. An independent samples t-test was used to compare quantitative variables. Fisher's exact test or Pearson's chi-square test were used to analyze qualitative variables. The Pearson method was used for correlation. In multivariate analysis, linear regression was applied to the effect of variables on liver regeneration. A p value  $< 0.05$  was considered statistically significant. GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) was used for graphics.

## **2. Anti-regeneration markers are more expressed in patients who have received chemotherapy treatment**

The study used patient data from the database of the prospective part of the study.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunohistochemistry (IHC) were used to analyze liver regeneration markers, hepatocyte growth factor (HGF) and tumor growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1).

Enzyme-linked immunoassay (ELISA) and immunohistochemistry (IHC)

Serum samples were collected the day before surgery and on postoperative days (POD) 1, 7, and 30. ELISA tests were performed using HGF (HGF Human Instant ELISA Kit, 128 tests, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) and TGF  $\beta$  1 ( TGF  $\beta$  1 Human Instant ELISA Kit, 128 tests, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) antibodies according to the manufacturers' instructions.

3  $\mu$ m paraffin-embedded sections of liver tissue from resected specimens were used for immunohistochemistry. IHC for TGF  $\beta$  1 and HGF was performed using a multimer technology-based detection system, ultraView Universal DAB (Ventana, Tucson, AZ, USA). TGF  $\beta$  1 antibody (Rb mAb TGF beta 1 [EPR21143]; Abcam, Cambridge, UK) was applied at a dilution of 1:500, and HGF antibody (rabbit, clone HPA-044088; Sigma-Aldrich, Burlington, Massachusetts, USA) was applied at a 1:50 dilution for 32 min, followed by a Ventana BenchMark XT automated immunostainer (Ventana, Tucson, AZ, USA) with standard Cell Conditioner 1 (CC1, proprietary buffer) at 95 °C for 8 min (TGF  $\beta$  1) and Cell Conditioner 2 ( CC2, proprietary buffer) at 91 °C for 8 min (HGF). Finally, sections were counterstained with DAB at 37°C for 8 min, counterstained with Mayer's hematoxylin, and mounted(238).

The immunohistochemical reactions were evaluated by a pathologist specializing in gastrointestinal diseases. Positive HGF expression was considered as a granular cytoplasmic reaction in hepatocytes (liver parenchyma), with the intensity of the reaction assessed using the "H-score" method (calculated as follows: (1  $\times$  percentage of weak staining) + (2  $\times$  percentage of moderate staining) + (3  $\times$  percentage of strong staining) in the target region, with theoretical limits ranging from 0 to 300). In the TGF- $\beta$ 1 reactions, positive cells in the sinusoids were evaluated by assigning intensity and quantity categories. Based on the results, the expression of markers was classified as either low or high intensity.

Statistical analysis is described in the prospective study section (see page 39).

### **3. Postoperative liver function is worse in patients who received chemotherapy treatment.**

The study used patient data from the database of the prospective part of the study (see page 38).

Static liver function parameters were analyzed in blood serum before surgery, on the first, third, and seventh postoperative days. Serum concentrations of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (SF/ALP), gammaglutamyltransferase (GGT), albumin, prothrombin time (SPA), and bilirubin were evaluated.

Statistical analysis was performed using the statistical program SPSS 24.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA). Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation (SD). An independent samples t-test was used to compare quantitative variables. A P value < 0.05 was considered statistically significant. GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) was used for graphics.

#### **4.4. Liver regeneration markers has influence on regenerated liver volume.**

The study used patient data from the database of the prospective part of the study (see page 38).

To evaluate the impact of liver regenerative markers on the regenerated liver volume, statistical analysis was applied. The Pearson method was used for correlation. In multivariate analysis, linear regression was applied to the effect of variables on liver regeneration. A p value < 0.05 was considered statistically significant. GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) was used for graphics.

#### **5. To determine the short-term and long-term results of liver metastatic disease treatment in patients treated at Vilnius University Hospital Santaros Clinics (VUHSC).**

The study was conducted based on the principles of the Declaration of Helsinki. The permission of the Vilnius regional biomedical research ethics committee was obtained for the study - no. 158200-18/7-1054-553.

Retrospective cohort study conducted at Vilnius University Hospital Santaros Clinics from January 2010 to 2017. Adult patients (> 18 years) who underwent liver resection surgery for colorectal or non-colorectal liver metastases were included. Surgical treatment of patients was decided during a council or interdisciplinary discussion.

Patient data collected included - demographic, clinical and pathological, such as age, gender, location and treatment of the primary tumor, previous chemotherapy treatment, origin, quantity and size of liver metastases, surgical method used (open or laparoscopic surgery). Intraoperative and postoperative

data such as duration of surgery, bleeding, blood transfusions, number and nature of postoperative complications were also analyzed.

### *Statistical methods*

All statistical analysis was performed using the statistical package SPSS 24.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Continuous variables are reported as mean  $\pm$  standard deviation or median with interquartile ranges (IQR). Categorical variables are reported as proportions. Continuous variables were compared by t test or ANOVA, and categorical variables were compared by Pearson's chi-square test. Overall and disease-free survival were analyzed by the Kaplan-Meier method and compared by the log-rank test. Cox regression was used to analyze factors significant for survival. Statistical significance was considered when a p value  $< 0.05$  was reached.

### Results of the study

#### **1. Chemotherapy negatively impacts liver regeneration after liver resection.**

The prospective study included 34 patients and divided into a control group (n=17) and a colorectal metastasis group (CRLM, n=17). Patient characteristics are presented in Table 4.

**Table 1.** Patient characteristics

		Control (n=17)	CRLM (n=17)	p-value
Age (years), mean $\pm$ SD		50 $\pm$ 14.	59 $\pm$ 12	0.07
Gender, Male/Female		5/12	5/12	0.99
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean $\pm$ SD		30.7 $\pm$ 7.3	25.6 $\pm$ 5.9	0.07
Comorbidities, n (%)	Cardiovascular	2 (11.7 %)	9 (52.9 %)	0.06
	Diabetes	2 (11.7 %)	0 (0 %)	0.48
	Others	1 (5.8 %)	0 (0 %)	0.99
Localisation of primary tumor, n (%)	Caecum	N/A	2 (11.9 %)	N/A
	Hepatic flexure		2 (11.9 %)	
	Sigmoid colon		7 (41.2 %)	
	Rectum		6 (35.3 %)	
Number of metastases, n (%)	1	N/A	11 (64.7 %)	N/A
	2-5		4 (23.5 %)	
	>5		2 (11.8 %)	
Origin of metastasis, n (%)	Synchronous	N/A	5 (29.4 %)	N/A
	Metachronous		12 (70.6 %)	

	Control (n=17)	CRLM (n=17)	p-value
Preoperative CEA (ng/ml), mean±SD	N/A	44±167	N/A
Preoperative CA 19.9 (U/ml), mean±SD	N/A	37±78	N/A
Number of chemotherapy cycles, (Q1-Q3)	N/A	8 (6; 12)	N/A
1 <sup>st</sup> line of chemotherapy, n (%)	FOLFOX	N/A	5 (29.4 %)
	FOLFOX+immunotherapy	N/A	7 (41.2 %)
	XELOX	N/A	1 (5.9 %)
	XELOX+immunotherapy	N/A	2, (11.9 %)
	Capecitabine	N/A	2, (11.9 %)

SD - standard deviation, CRLM - colorectal metastasis, CEA - carcinoembryonic antigen, CA - cancer antigen, FOLFOX - folic acid, leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin, XELOX - capecitabine and oxaliplatin. Data are presented as means with standard error. Statistical significance was achieved when  $p < 0.05$

The age and gender of the included patients did not differ between the groups, but a trend towards older age can be observed in the CRLM group,  $p = 0.07$ . Such a trend is also visible in the distribution of body mass index, where patients in the CRLM group had a lower BMI of  $30.7 \pm 7.3$  vs  $25.6 \pm 5.9$ ,  $p = 0.07$ . Indications for liver resection in the control group were echinococcosis ( $n = 6$ , 35.3%), cystadenoma ( $n = 5$ , 29.4%), follicular nodular hyperplasia ( $n = 1$ , 5.8%), hemangioma ( $n = 2$ , 11.9%), PEComa ( $n = 1$ , 5.8%) and liver cyst ( $n = 2$ , 11.9%).

Taking into account comorbidities, no statistical difference was achieved, but patients in the CRLM group had trend to more cardiovascular comorbidities compared to the control group,  $p = 0.06$ .

Metachronous metastases were detected in 12 (70.6%) patients, synchronous metastases in 5 (29.4%) patients. On average,  $2.76 \pm 0.81$  metastases were removed during surgery, and in 11 (64.7%) cases, the only one liver metastasis was removed. In the CRLM group, all patients received preoperative chemotherapy for metastatic disease. Chemotherapy regimens used for first-line treatment included FOLFOX with or without immunotherapy, XELOX with or without immunotherapy, and capecitabine. Four (23.5%) patients received second-line chemotherapy with capecitabine ( $n = 3$ ; 17.6%) or FOLFOX + immunotherapy ( $n = 1$ ; 5.9%).

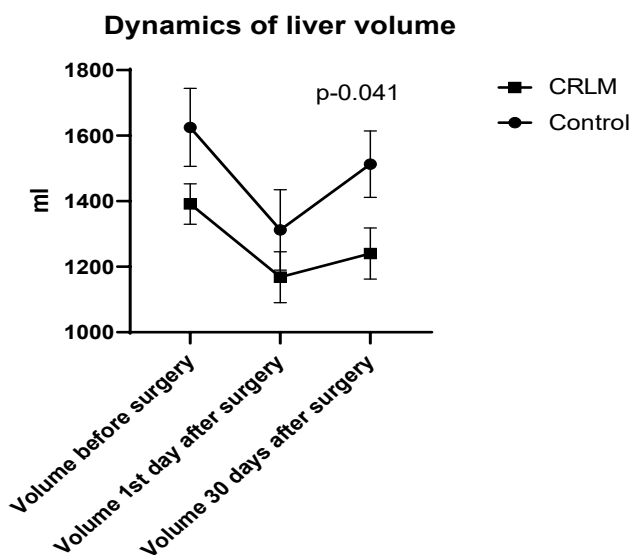
Perioperative data are summarized in Table 5. The most common type of operation was atypical resection, in the control group 8 (47.1%) vs 11 (64.7%),  $p = 0.21$ . The average operation time, amount of bleeding and amount of transfusion of blood products did not differ between the groups.

**Table 2.** Perioperative data of patients

		Control (n=17)	CRLM (n=17)	<i>p</i> -value
Type of liver resection, n (%)	Atypical or PSH	8 (47.1 %)	11 (64.7 %)	0.21
	Left lobectomy	4 (23.5 %)	3 (17.6 %)	
	Right lobectomy	1 (5.9 %)	0 (0 %)	
	Left hepatectomy	1 (5.9 %)	1 (5.9 %)	
	Right hepatectomy	3 (17.6 %)	0 (0 %)	
	ALPPS	0	2 (11.9 %)	
Operation time (min), mean±SD		181±64	251±168	0.12
Bloodloss (ml), mean±SD		520±552	516±648	0.98
Patients that required transfusions, n (%)		6, (35.3 %)	5, (29.4 %)	0.58
Transfused blood units, mean±SD		0.53±1.12	0.76±1.30	0.58

CRLM - colorectal metastases, PSH - parenchyma-preserving hepatectomy, ALPPS - Associated liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy, SD - standard deviation. Statistical significance was achieved when  $p < 0.05$ .

Before each operation, according to the protocol, an abdominal CT was performed and the future liver remnant volume was calculated. Baseline total liver volume was similar in the control and CRLM groups,  $1312 \pm 505$  ml and  $1168 \pm 321$  ml ( $p = 0.327$ ). The mean volumes of liver removed were  $312 \pm 305$  mL and  $223 \pm 307$  mL in the control and CRLM groups, respectively ( $p = 0.401$ ). The mean liver volume 30 days after surgery was  $1512.85 \pm 417.25$  ml and  $1240.49 \pm 321.99$  ml,  $p = 0.041$ . The average regenerated liver volume 30 days after surgery was significantly higher in the control group ( $200 \pm 180$  mL) compared to the CRLM group ( $72 \pm 154$  mL),  $p = 0.03$ . **Fig. 8**

**Fig.8** Representation of liver volume dynamics.

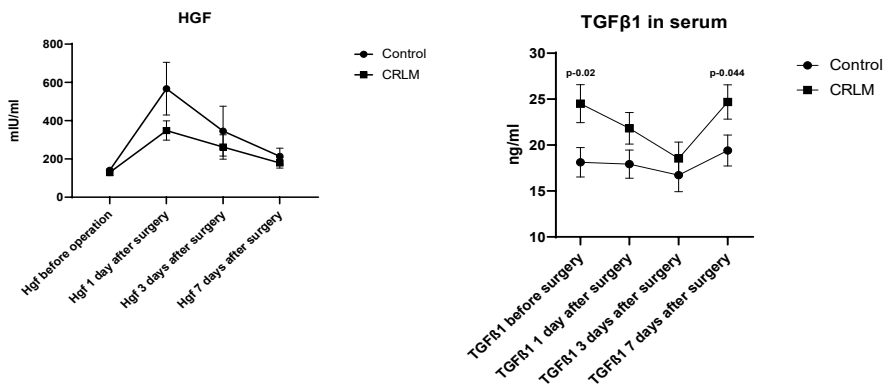
Postoperative complications occurred in three (17.6%) patients in each study group. In both groups, there was one patient (5.9%) who developed postoperative bilioma and surgical wound infection.

In the control group, one (5.9%) patient developed a biliary fistula and one (5.9%) patient in the CRLM group had postoperative ascites accumulation, which was treated conservatively.

Thus, our data show that both study groups were homogeneous. Patients with colorectal metastases who received preoperative chemotherapy had a smaller regenerated liver volume compared with control patients.

## 2. Anti-regeneration markers are more expressed in patients who have received chemotherapy treatmentment.

To evaluate the influence of liver regeneration markers - HGF and TGFβ1 - on liver regeneration. The expression of HGF and TGFβ1 in serum was analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and in liver tissue by immunohistochemical method (IHC). The concentration of HGF, a marker that promotes regeneration, was similar between the groups, both before and after surgery. The concentration of TGFβ1 in blood serum was significantly higher in the CRLM group before surgery  $p=0.02$ , and a significant difference was also observed on the seventh day after surgery,  $p=0.044$ . **Fig. 9.**



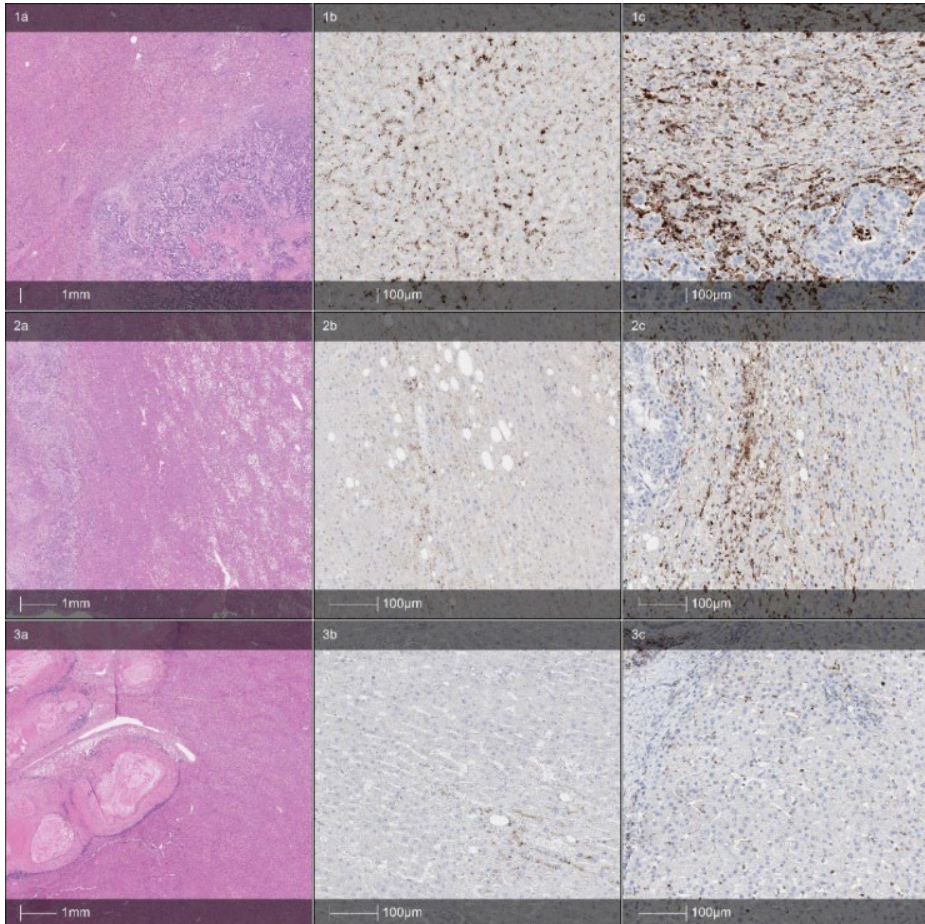
**Fig.9** Concentration of liver regeneration markers in blood serum

HGF - hepatocyte growth factor, TGFβ1 - tumor growth factor beta 1, POD - postoperative day, CRLM - colorectal metastasis. Statistical significance was achieved when  $p < 0.05$ .

In the performed immunohistochemical analysis, the expression intensity of liver regenerative markers in the resected tissue was assessed. The intensity of HGF expression did not differ between the control and CRLM groups. The



expression of TGF $\beta$ 1 in the liver tissue was more intense in the CRLM group compared to the control group, p-0.034. **Fig. 10.**

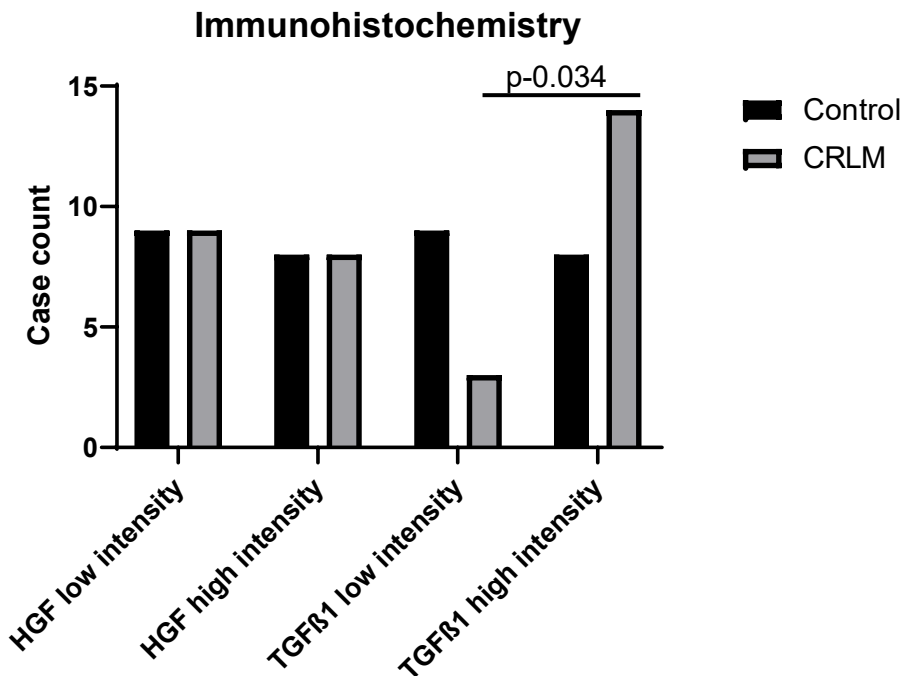


**Fig.10** Immunohistochemical analysis of regeneration marker expression in liver tissue

[1a] Chemotherapy case A, H&E, intrahepatic metastasis of moderately differentiated colorectal adenocarcinoma. [1b] HGF, granular cytoplasmic hepatocyte positivity of variable intensity. [1c] TGF $\beta$ 1, strong positivity in dense intrasinusoidal cells with peritumoral concentration.

[2a] Chemotherapy case B, H&E, intrahepatic metastasis of moderately differentiated colorectal adenocarcinoma. [2b] HGF, faint focal granular cytoplasmic hepatocyte positivity. [2c] TGF $\beta$ 1, moderate positivity in dense intrasinusoidal cells with less pronounced peritumoral concentration.

[3a] Control case C, H&E, Echinococcosis. [3b] HGF, faint granular cytoplasmic hepatocyte positivity in few cells. cells.[3 c] TGFβ1, moderate positivity in few scattered intrasinusoidal cells.



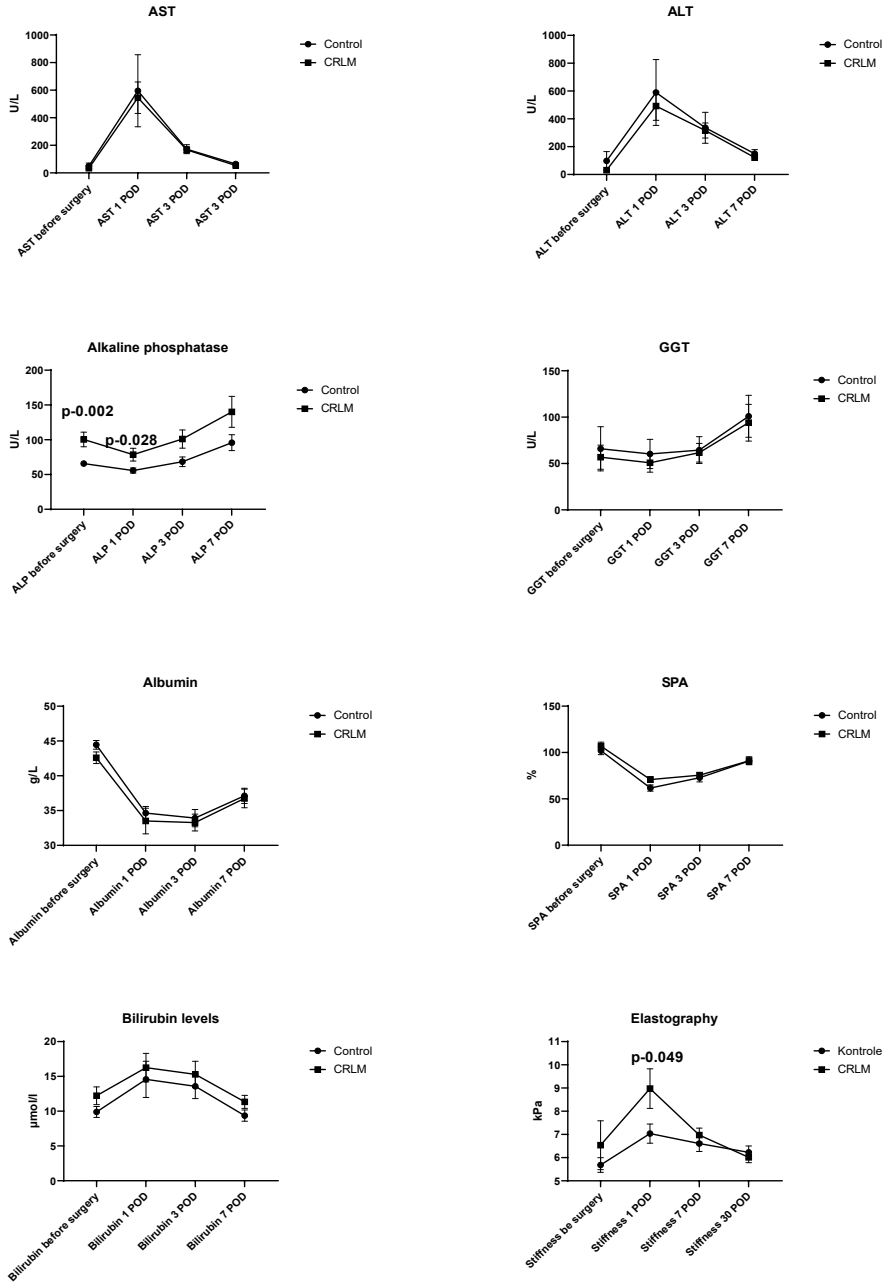
HGF – hepatocyte growth factor, TGFβ1 – tumor growth factor beta 1, CRLM – colorectal liver metastasis. Statistical significance is achieved when  $p < 0.05$

### 3. Postoperative liver function is worse in patients who received chemotherapy treatment.

Liver function was assessed by analysis of liver static functional indicators and liver elastography before and after surgery.

When evaluating the concentration of cytolytic enzymes (AST, ALT), cholestatic enzymes (SF/AFP, GGT, bilirubin) and parameters reflecting liver synthetic function (albumin, prothrombin time), no differences were found between the study groups, with the exception of alkaline phosphatase, whose concentration was higher in the CRLM group before surgery,  $p = 0.004$ , and on the first postoperative day,  $p = 0.028$ . Fig. 10.

Liver stiffness was measured by elastography. The study showed that on the first postoperative day, liver stiffness was higher in the CRLM group compared to the control group,  $p = 0.049$ . Fig. 10.



**Fig.11** Dynamics in liver function parameters

AST - aspartate aminotransferase, ALT - alanine aminotransferase, GGT - gammaglutamyl transferase, SPA-prothrombin complex activity, CRLM - colorectal metastases, POD - postoperative day. Statistical significance was achieved at  $p<0.05$ .

#### 4. Impact of liver regeneration markers on regenerated liver volume.

Pearson's correlation and multivariate analysis were used to analyze the factors influencing the regenerated liver volume.

Pearson correlation analysis showed that removed liver volume ( $R = 0.568$ ;  $p = 0.01$ ), baseline serum HGF concentration ( $R = 0.358$ ;  $p = 0.03$ ), alkaline phosphatase ( $R = -0.361$ ;  $p = 0.03$ ) and albumin concentration ( $R = 0.339$ ;  $p = 0.05$ ) were significantly correlated with liver regenerated liver volume.

Further multivariate linear regression showed that only removed liver volume ( $\beta$ : 0.31; 95% CI: 0.14–0.47,  $p = 0.01$ ) significantly affected liver regeneration, although baseline alkalinity approached statistical significance. The concentration of liver regenerative markers - HGF and TGF $\beta$ 1 - did not show a clear correlation with the regenerated liver volume. Table 3.

**Table 3.** Multivariate analysis of factors affecting liver regeneration

Variable	$\beta$ coefficient (95% confidence interval)	P value
Baseline HGF concentration	.52 (-0.27 - 1.31)	.189
Baseline albumin concentration	7.11 (-10.01 – 23.24)	.403
Baseline alkaline concentration	-1.403 (-2.95 – 0.14)	.074
Volume of resected liver	.31 (0.14 – 0.47)	.001

#### 5. To determine the short-term and long-term results of liver metastatic disease treatment in patients treated at Vilnius University Hospital Santaros Clinics (VUHSC).

The study included 149 patients who underwent liver resection for metastatic liver disease. Based on the origin of metastases and primary tumor, patients were divided into two groups: colorectal metastasis group (CRLM) - 98(65.7%) and non-colorectal metastasis group (non-CRLM) - 51(34.2%). Patient characteristics are presented in Table 1.

**Table 4.** Characteristics of patients.

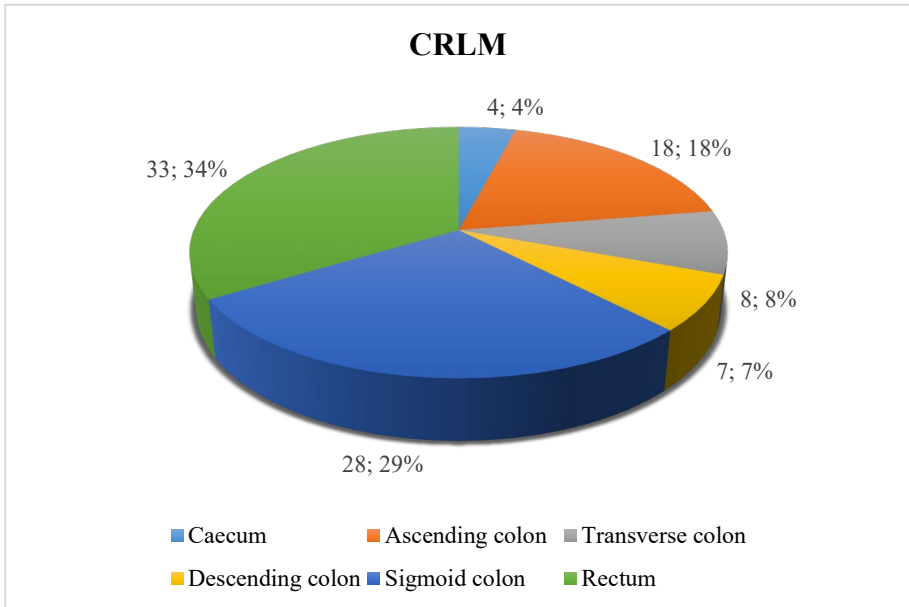
	CRLM (n=98)	non-CRLM (n=51)	p-value
Gender (Male/Female)	60/38	11/40	<0.001
Age, years; (mean $\pm$ SD)	63.2 $\pm$ 1.01	54.1 $\pm$ 1.8	<0.001
Length of stay, days; (mean $\pm$ SD)	9.3 $\pm$ 0.4	8.4 $\pm$ 0.3	0.146
CA125, U/ml; (mean $\pm$ SD)		2168.7 $\pm$ 1272.3	N/A

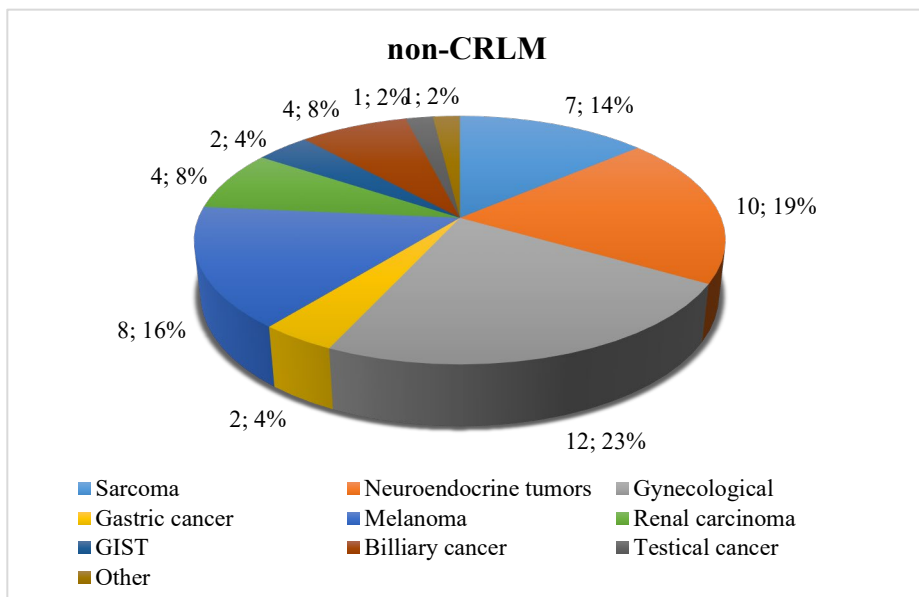
	<b>CRLM (n=98)</b>	<b>non-CRLM (n=51)</b>	<b>p-value</b>
CEA, ng/l; (mean ±SD)	150.5±69.1	15.2±7.2	0.998
CA 19.9 ng/l; (mean s±SD)	325.0±75.9	14316.1±11919.77	0.063

**Table 4.** Characteristics of the study cohort. CRLM – colorectal liver metastases, non-CRLM - non-colorectal liver metastases, SD - standard deviation. CA - Cancer Antigen. CEA - carcinoembryonic antigen. Statistically significant difference achieved when  $p < 0.05$ .

Compared to non-CRLM, patients in the CRLM group were older ( $63.2 \pm 1.01$  vs  $54.1 \pm 1.8$  years,  $p < 0.001$ ) and male dominating, while non-CRLM was dominated by females ( $60/38$  vs  $11/40$ ,  $p < 0.001$ ). No difference was found between length of stay and the expression of tumor markers, although in the non-CRLM group the CA 19.9 serum level was higher and approached a statistically significant difference.

In the CRLM group, the most common metastases were from sigmoid colon and rectal tumors (52.0%), in the non-CRLM group, the most common primary tumors were gynecological and neuroendocrine origin (43.1%). Primary tumors of the left colon side accounted for 69.4%. (Figure 12).





**Fig. 12.** Summary of origins of liver metastases in CRLM and non-CRLM groups.

In both groups, CRLM and non-CRLM, primary liver resections were 92.8% and 94.1%,  $p=0.991$ . In the CRLM and non-CRLM groups, the rate of metachronous metastases did not differ between groups and was 86.7% and 94.7%,  $p=0.171$ . Synchronous metastases were found in 13.3% and 7.9%,  $p=0.171$ , in the CRLM and non-CRLM groups, respectively. The mean size of metastasis did not differ between CRLM and non-CRLM groups and was  $3.0\pm 2.7$  vs  $3.0\pm 3.6$  cm,  $p=0.984$ . On average,  $2.3\pm 2.0$  and  $2.4\pm 2.5$ ,  $p=0.706$  metastases were removed in the CRLM and non-CRLM groups. Table 5.

**Table 5.** Summary of characteristics of metastasis

		CRLM (n=98)	non-CRLM (n=51)	p-value
Type of resection	Primary resection; n (%)	91 (92.8 %)	48 (94.1 %)	0.991
	Secondary resection; n (%)	7 (7.2 %)	3 (5.9 %)	
Type of metastasis	Metachronous n (%)	85 (86.7 %)	47 (92.1 %)	0.171
	Synchronous; n (%)	13 (13.3 %)	4 (7.9 %)	
Size, cm; (mean±SD)		3.01 ±2.7	3.0 ±3.6	0.984
Quantity (mean±SD)		2.3±2.0	2.4±2.5	0.706

CRLM - colorectal metastases, non-CRLM - non-colorectal metastases, SD - standard deviation. Statistically significant difference when  $p<0.05$ .

In the perioperative data analysis, it was found that there was no difference between CRLM and non-CRLM groups regarding operative time ( $198.3 \pm 9.2$  and  $211.5 \pm 12.5$ ,  $p=0.353$ ), bleeding ( $516.8 \pm 55.3$  and  $572.2 \pm 104.6$ ,  $p=0.536$ ), erythrocyte mass transfusions ( $0.56 \pm 0.12$  and  $0.65 \pm 0.22$ ,  $p=0.410$ ).

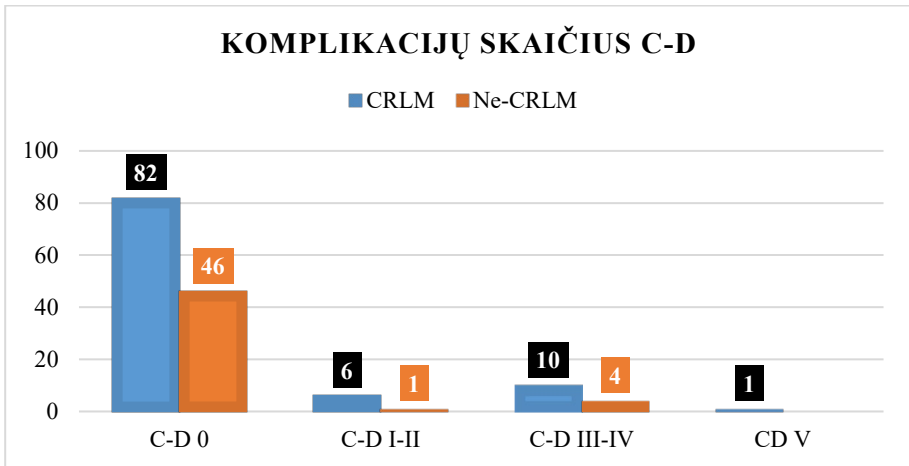
The most common surgical resection performed was atypical or parenchyma-sparing liver resection, which was performed in 75.5% of CRLM and 82.35% of non-CRLM,  $p=0.704$ . In the CRLM group, 31 (31.6%) cases underwent a combined procedure - liver resection and liver radiofrequency ablation. Minimally invasive liver resections accounted for up to 6% of all liver resections and did not differ between groups. The summarized data are presented in Table 6.

**Table 6.** Summary of perioperative data

		<b>CRLM (n=98)</b>	<b>Non-CRLM (n=51)</b>	<b>p-value</b>
Duration of surgery, min; (mean±SD)		198.3 ±9.2	211.5 ±12.5	0.353
Blood loss, ml; (mean ±SD)		516.8 ±55.3	572.2 ± 104.6	0.536
Transfusions, no; (mean ±SD)		0.56 ±0.12	0.65 ±0.22	0.410
Extent of resection; n (%)	Atypical/PSH	74 (75.5%)	42 (82.35%)	0.704
	Right hepatectomy	4 (4.08%)	1 (1.96%)	
	Left hepatectomy	11 (11.22%)	0	
	Segmentectomy	6 (6.12%)	5 (9.80%)	
	Laparoscopic resection	3 (3.06%)	3 (5.88%)	

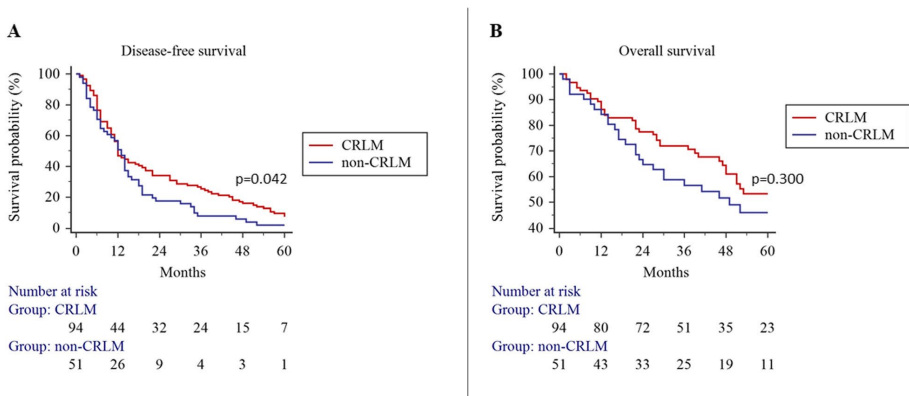
CRLM - colorectal metastases, non-CRLM - non-colorectal metastases, SD - standard deviation, PSH - parenchyma-sparing resection. Statistically significant difference when  $p<0.05$ .

Postoperative morbidity was similar between CRLM and non-CRLM groups and not statistically different, 16.3% vs 9.8%,  $p=0.402$ . Severe complications requiring reintervention, according to Clavien-Dindo classification type III-IV, also did not differ and reached 10% vs 7.8%,  $p=0.704$ . Postoperative mortality was 1 (1.0%) in the CRLM group and 0 in the non-CRLM group. **Fig.12.**



**Fig.13.** Complications according to Clavien-Dindo classification

Kaplan-Meier analysis for disease-free survival and overall survival was used to evaluate the long-term results of the patients. Median follow-up was 38 months (Q1; Q3, 22; 55). Four (2.6%) patients were lost to follow-up. Kaplan-Meier analysis showed higher disease-free survival in the CRLM group at 1 and 3 years of follow-up compared to the non-CRLM group, 89.4% vs 76.5% and 64.9% vs 31.4%,  $p = 0.042$ . Fig. 10A. Overall survival (OS) at 1 and 3 years was not different between the CRLM and non-CRLM groups and was 89.4% vs 78.4% and 72.0% vs 46.1%,  $p=0.300$ . Figure 10B. Median survival in the CRLM group was 86 months versus 49 months in the non-CRLM group,  $p=0.299$ . The 5-year survival rate in CRLM group was 53.28% and non-CRLM was 46.09%,  $p=0.299$ . Analysis of survival showed no differences between the groups.



**Fig 14.** Analysis of disease-free survival and overall survival by the Kaplan-Meier method.



Cox regression analysis was performed to assess which factors may influence patient survival. After analyzing all the variables, it was found that the age of the patients had a positive effect on survival, HR 0.278, p-0.022, as well as the nature of the occurrence of metastases - metachronous, HR 5.59, p-0.021, the size of the metastasis HR 2.02, p-0.032, and a negative effect - the progression of the disease time, HR -0.37, p-0.05.

## Discussion

### **1. Chemotherapy negatively impacts liver regeneration after liver resection.**

To evaluate whether chemotherapy has an effect on liver regeneration, we performed a prospective study comparing the regenerated liver volume in patients with metastatic liver disease who received chemotherapy before surgery and in patients who underwent liver resection for benign pathology.

Liver volume was assessed by CT volumetry before surgery, on the first postoperative day and 30 days after surgery. Our data showed that the average regenerated liver volume was three times larger in chemotherapy-naïve patients. Multivariate analysis showed that the volume of the liver removed had the greatest impact on the regenerated volume, although it did not differ between the control and CRLM groups.

The literature indicates, that residual liver volume after liver resection is a particularly important factor for the patient to avoid the potentially fatal complication of liver failure, which can reach 15%(261). To avoid liver failure, it is recommended that at least 25% of the liver volume should remain after liver resection in healthy patients, and 40% in patients after chemotherapy or with chronic liver disease (262, 263). This provision is based on the conservative view that chemotherapy drugs cause damage to the liver parenchyma, and judging by the available literature, there is not enough evidence to date to say that it is chemotherapy that impairs liver regeneration (264, 265). In an analysis of patients who underwent a small liver resection, chemotherapy had no effect on liver regeneration (266). However, an analysis of data from patients who underwent extensive liver resection found that chemotherapy impairs liver volume regeneration (267). As liver surgery progresses, larger operations are performed, and liver volume is one of the limiting factors for liver resections, which has led to the introduction of liver volume-enhancing procedures such as portal vein ligation or embolization. In liver volume augmentation, chemotherapy-induced liver injury has been observed to impair liver volume hypertrophy and regeneration (268).

In our study, we found that although patients who received chemotherapy had a smaller regenerated liver volume compared to the control group, chemotherapy was not an influencing factor for liver regenerated volume in multivariate analysis.

## **2. Anti-regeneration markers are more expressed in patients who have received chemotherapy treatment.**

Liver is the only organ capable of regeneration to maintain a constant liver-to-body weight ratio, which is important for quality liver function(269). The understanding of the mechanisms of liver regeneration has greatly advanced in the last decades and has allowed us to understand this complex mechanism. Signaling molecules involved in liver regeneration are critical in controlling liver regeneration processes from initiation to termination, and include hepatocyte growth factor (HGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), various interleukins, tumor necrosis factor (TNF), tumor growth factor (TGF) and others. Each signaling molecule is involved in a specific process of liver regeneration. The regeneration process is initiated when HGF is activated and completed by activation of TGF(270). Postoperative liver failure is a life-threatening complication that worsens the patient's overall condition and prognosis. The analysis of the aforementioned liver regenerative markers and the possibility of predicting postoperative liver regeneration to prevent liver failure have been investigated.

In our study, we examined two liver regenerative markers, HGF and TGF $\beta$ 1. Without the release of HGF into the blood after liver resection, liver regeneration cannot begin, so this marker can be considered pro-regenerative, whereas without TGF $\beta$ 1, the termination of regeneration cannot begin and can be considered anti-regenerative(245, 246).

Most of the experimental data on the influence of HGF on liver regeneration have been collected from studies with rodents and only a few descriptive studies have been conducted in humans, analyzing the concentration of HGF in the serum without any comparable results(273, 274). In two-stage liver resections or ALPPS, an increase in serum HGF was observed up to 14 days after surgery and correlated with postoperative liver failure(249, 250).

According to our study, the highest increase in serum HGF concentration was observed in the control group, but without statistical difference. Data on HGF expression in human liver tissue are very limited. In our study, immunohistochemistry data showed no difference in HGF expression between control patients and chemotherapy patients.

TGFβ1 is one of the main markers involved in the completion of regeneration. It has been shown in various in-vitro and animal studies to promote liver fibrosis and completion of liver regeneration by remodeling the extracellular matrix(251, 252). To date, the effect of TGFβ1 on liver regeneration has not been analyzed in human liver and serum regarding liver metastases.

Our study showed that the initial serum concentration of TGFβ1 was higher in the CRLM group than in the study group, and the same difference was observed on the seventh day after surgery. Elevated levels of TGFβ1 may be associated with the carcinogenic process and may be a sign of poor prognosis, as was seen in esophageal, gastric, or pancreatic cancer(253-255). In addition to serum TGFβ1 levels, we observed increased expression of TGFβ1 in liver tissue, which was elevated in the CRLM group. In studies with hepatocellular carcinoma, elevated TGFβ1 expression was associated with chronic liver damage and worse prognosis(256).

In conclusion, in our study, there was no difference between the expression of HGF in serum and liver tissue, but an increased expression of TGFβ1 in blood serum and liver tissue was observed in the CRLM group. It is not clear exactly why TGFβ1 levels were higher in serum or liver tissue. This can be associated with both advanced cancer and chemotherapy-induced liver damage.

### **3. Postoperative liver function is worse in patients who received chemotherapy treatment.**

Assessment of liver function before surgery and in the postoperative period is very important for predicting the risk of complications in patients and postoperative liver failure. In clinical practice, several formulas derived from laboratory liver indicators, such as MELD, ALBI, Child-Pugh, are used to predict liver failure(257). All these formulas evaluate the patients' synthetic and excretory function.

In our study, we evaluated the static of liver function parameters and their dynamics before surgery and in the postoperative period. Liver stiffness was also assessed by ultrasound elastography. According to our data, no significant differences were found between the study groups, except for a higher initial serum alkaline phosphatase (ALP) concentration and a higher liver stiffness on the first postoperative day in the CRLM group..

Serum alkaline phosphatase may be elevated due to tumor cell invasion and liver tissue damage(284). Although the exact mechanisms have not been elucidated, the concentration of ALP modulates the growth of colorectal

metastases and can be used to evaluate the effectiveness of treatment(285). A decrease in the concentration of ALP after chemotherapy can be seen as a factor leading to a better prognosis(286). An initial increase in ALP and an increase after liver resection may indicate chronic damage to the liver parenchyma and the formation of liver fibrosis after surgery and are associated with non-cancerous liver parenchymal lesions.(261-263).

Liver stiffness is an important parameter for evaluating liver status and function, especially after liver resection. Liver stiffness is directly related to the degree of fibrosis and cirrhosis. After liver resection, monitoring of liver stiffness can help assess progression or regression of liver fibrosis (290). High preoperative liver stiffness values are associated with a higher risk of postoperative liver failure, and measurement of stiffness preoperatively and postoperatively helps to assess this risk and plan appropriate postoperative care(283). A decrease in liver stiffness over time after resection indicates good regenerative capacity and recovery, whereas persistently high stiffness may indicate complications or insufficient regeneration (291). Our data showed a significant increase in liver stiffness on the first postoperative day in the CRLM group, which could indicate impaired liver regeneration potential.

In conclusion, it can be stated that the changes in ALP concentration we observed are associated with chronic liver damage, possibly due to the effect of chemotherapy, although no major differences were found between the study groups when assessing the overall liver function. A significant increase in liver stiffness on the first postoperative day in the CRLM group can be interpreted as a worse regeneration potential.

#### **4. Impact of liver regeneration markers on regenerated liver volume.**

Liver regeneration is a complex process influenced by many factors, from molecular and cellular mechanisms to systemic physiological or pathological conditions of the patient.

Much of the literature examining markers of liver regeneration is based on animal or in vitro models, which do not always reflect the association of markers with regenerated liver volume in the human population. (266). However, it provides a basis for further research into the mechanisms of liver regeneration, especially in human liver pathophysiology.

In our study, using the multivariate linear regression method, we found that only the removed liver volume has a significant influence on the regenerated volume of the liver. Nevertheless, a correlation of regenerated liver volume with baseline serum HGF concentration ( $R = 0.358$ ;  $p = 0.03$ ), alkaline phosphatase ( $R = -0.361$ ;  $p = 0.03$ ) and albumin concentration ( $R = 0.339$ ;  $p$

= 0.03) was observed. 0.05). Our hypothesis that HGF and TGF $\beta$ 1 serum concentration or expression in liver tissue might affect the regenerated liver volume after liver resection was not confirmed.

##### **5. To determine the short-term and long-term results of liver metastatic disease treatment in patients treated at Vilnius University Hospital Santaros Clinics (VUHSC).**

In a retrospective study, we analyzed 149 patients treated with hepatic resection for metastatic liver disease. Patients were divided into colorectal metastases and non-colorectal metastases groups. Our study showed that patients with CRLM are older compared to non-CRLM and male, with a female predominance in non-CRLM. Similar data are indicated by other studies examining the epidemiology and risk factors of colorectal cancer, where male gender is indicated as the main risk factor(238-240). Since the group of non-colorectal metastases is very heterogeneous, it is difficult to assess the influence of gender and age. Almost a quarter of all patients in the non-CRLM group had metastases of gynecological origin. Such results may be biased, although there were four times fewer men than women in the non-CRLM group.

In the CRLM group, metastases from the left colon side, which includes the distal part of the transverse colon, splenic flexure, descending colon, colon, and rectum, were found in almost 70% of cases. Since the left and right sides of the colon develop embryologically from different parts, the right from the midgut and the left from the hindgut, the tumors that arise in these parts of the gut are biologically different(241). Right-sided tumors are more likely to have BRAF gene mutations and microsatellite instability and are associated with worse survival prognosis, whereas left-sided tumors are characterized by more chromosomal instability and epidermal growth factor receptor mutations (242). In our data, patient survival rates were not different between left and right colorectal metastases.

Surgery for non-colorectal metastases remains a controversial area of liver surgery due to unclear oncological advantage and patient selection; with the improvement of surgical techniques, patient selection and chemotherapy regimens, more and more patients may be eligible for radical treatment(171). Our data showed that although there was no difference in survival between CRLM and non-CRLM, the median survival in patients after non-CRLM resection was 49 months. Although the non-CRLM group combined many metastases of different etiologies, the median survival of 4 years after

resection of liver metastases represents a chance for a patient with stage IV oncological disease to live a quality life.

Regarding the nature of metastases, all are classified as either synchronous or metachronous metastases. Our data showed that the incidence of synchronous metastases was 13 (13.3%) and 4 (7.9%), in the CRLM and non-CRLM groups, respectively. In the literature, the frequency of synchronous metastases reaches 17-27% of primary patients (243, 244). Although there is insufficient data on which metastases have a better prognosis, individual literature sources indicate that synchronous and metachronous metastases are not a prognostic factor for patient survival(245). In our data, Cox regression analysis showed that metachronous metastases were associated with worse patient survival.

The size of metastases, especially the largest colorectal metastases, according to various literature sources, may be a prognostic factor for patient survival, where metastases >21 mm have been associated with poorer survival and poorer disease-free survival (246, 247). Our study showed that the average size of the resected metastasis was 3 cm, and Cox regression analysis found that the size of the metastasis is one of the factors influencing the survival of patients in both groups of liver metastases - the larger the metastasis, the worse the survival.

No less important factors affecting patient survival are intraoperative, such as intraoperative bleeding and transfusion of blood components. Using univariate and multivariate linear regressions, it has been shown that major intraoperative bleeding and transfusion of blood components are associated with a higher number of postoperative complications and overall perioperative mortality (248). Also, major intraoperative bleeding has been associated with early disease recurrence, even after R0 resection, thus worsening overall survival, and bleeding control mechanisms such as the Pringle maneuver can reduce cancer-related mortality by up to 25% (249, 250). In our analysis, the volume of blood lost during surgery and the amount of blood transfused did not differ between the groups. Cox regression analysis also did not show that in our study, intraoperative bleeding and blood transfusion were associated with patient survival.

With the advancement of liver surgical techniques and increasing evidence in liver metastatic disease surgery, parenchyma-sparing operation rates have increased, thus leaving enough liver parenchyma to preserve liver function, especially in resection of multiple metastases(251-253). In our retrospective study, atypical or parenchyma-sparing surgeries were performed in 75-82% of patients. Extensive hepatectomies were performed for multiple metastases.

Liver surgery, especially surgery for liver metastases, is associated with a high number of perioperative complications and perioperative mortality, which can reach 25% and up to 10%, respectively(253, 254). The number of perioperative complications and mortality in liver surgery has decreased significantly over the last 40 years, which has led to increasingly more complex procedures. The number of complications and perioperative mortality depend on many factors, such as the length of surgery, bleeding, the volume of liver removed, liver function before surgery(254, 255). Our data showed that the rate of postoperative complications was 16.3% vs 9.8%,  $p=0.402$  and did not differ between CRLM and non-CRLM groups. The rate of severe complications requiring surgical intervention was 10% vs 7.8%,  $p=0.704$  in the CRLM and non-CRLM groups. Postoperative mortality was 1.0%. These results are consistent with those reported in the literature with a very good assessment of postoperative mortality. On the one hand, these results can be seen as a good and safe selection of patients for liver resection operations, although on the other hand, it can be said that the selection for liver resections is too conservative and there is room for more radical treatment.

One of the main indicators of the quality of surgical treatment of oncological diseases is patient survival and disease-free survival. In our analysis, the 3-year disease-free survival was 64.9% vs 31.4%,  $p=0.042$ , in the CRLM and non-CRLM groups, and the median disease-free survival was 12 months vs 13 months. Overall survival did not differ between groups, 5-year survival was 53.28% vs 46.09%,  $p=0.3$ , in CRLM and non-CRLM groups. Considering this data, the 5-year overall survival corresponds to that described in modern literature and is a satisfactory result(256). When assessing disease-free survival and its impact on overall survival, equivocal results can be found in the literature. It would seem to follow a logical sequence that the longer a patient survives without recurrent disease, the longer their overall survival. This is confirmed by early survival studies that assessed factors influencing overall survival (257-259). However, with increasing evidence, especially in recent years, this statement is becoming questionable, as metaanalyses have shown that early disease recurrence is not a factor affecting overall survival(260). In our data, disease-free survival had a negative impact on overall patient survival. One of the factors leading to improved patient survival is a better understanding of the biology of oncological disease and the application of targeted therapies to selected patients..

Thus, our data analysis showed that patients operated on VULSK for liver metastases meet global standards with good 5-year patient survival rates and satisfactory postoperative complication and mortality outcomes. The main

factors that influence the survival of patients are age, the nature of the occurrence of metastases (synchronous or metachronous), the size of the metastases and the time of disease recurrence after liver resection.

### Conclusions

1. Patients operated on for liver metastases meet global standards with good 5-year survival rates and satisfactory postoperative complications and mortality rates in VUHSC. The main factors influencing patient survival are age, the nature of metastasis (synchronous or metachronous), the size of metastasis and the time of disease recurrence after liver resection.;
2. Regenerated liver volume was lower in patients who received chemotherapy, but in multivariate analysis, chemotherapy was not a factor influencing liver regenerating volume;
3. The expression of HGF in serum and liver tissue did not differ in the study groups, however, an increased expression of TGF $\beta$ 1 in blood serum and liver tissue was observed in the CRLM group;
4. The overall liver function in the pre- and postoperative period was not different between the study groups, except for the increase in ALP concentration and liver stiffness in the CRLM group, which may be associated with chronic liver damage, possibly due to the effect of chemotherapy and showing a lower regenerative potential.;
5. HGF and TGF $\beta$ 1 concentration in serum or expression in liver tissue has no impact on regenerated liver volume in our study.

### Practical applications

The work contributes to the worldwide search for mechanisms of liver regeneration and research on the influence of chemotherapy on liver regeneration, especially in humans. Determining the exact factors that influence a patient's liver regeneration potential is a very important part of liver surgery, selecting patients who may have the greatest benefit from surgery for liver metastatic disease. The identification of these factors also has a significant impact on protecting patients from potentially harmful and potentially fatal surgery, which in the long term may not only have a negative impact on the quality of life of a specific patient, but also increase the economic burden on society.



Although the influence of regenerative markers on liver regeneration was not confirmed in our study, additional studies with a larger volume are needed to accurately evaluate prognostic regenerative markers.

### Limitations

This, like all scientific studies, has limitations. The main limitations of the study are the small sample size of patients, which allows for reaching 80% study power due to the pandemic and quarantine that occurred during the study period. Conducting the study in a single center may lead to skewed results and may not reflect the true outcomes in worldwide setting. In the analysis of retrospective data, due to potential data loss, the results may also be inaccurate and may distort reality.

## 12. MOKSLINIAI STRAIPSNIAI IR PRANEŠIMAI DISERTACIJOS TEMA

### MOKSLINIAI STRAIPSNIAI

1. Račkauskas R, Baušys A, Sokolovas V, Paškonis M, Strupas K. Short- and long-term outcomes of surgery for colorectal and non-colorectal liver metastasis: a report from a single center in the Baltic country. *World J Surg Oncol.* 2020 Jul 14;18(1):164. doi: 10.1186/s12957-020-01944-2. PMID: 32664960; PMCID: PMC7362576.
2. Račkauskas R, Lukšaitė-Lukštė R, Stulpinas R, Baušys A, Paškonis M, Kvietkauskas M, Sokolovas V, Laurinavičius A, Strupas K. The Impact of Chemotherapy and Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 in Liver Regeneration after Hepatectomy among Colorectal Cancer Patients. *J Pers Med.* 2024 Jan 28;14(2):144. doi: 10.3390/jpm14020144. PMID: 38392578; PMCID: PMC10890619.
3. LiverGroup.org Collaborative\*. Outcomes of elective liver surgery worldwide: a global, prospective, multicenter, cross-sectional study. *Int J Surg.* 2023 Dec 1;109(12):3954-3966. doi: 10.1097/JS9.0000000000000711. PMID: 38258997; PMCID: PMC10720814.

### ŽODINIAI PRANEŠIMAI

- Rokas Račkauskas, LCHA tarptautinė mokslinė konferencija „Lietuvos chirurgų asociacijos suvažiavimas 2019“ Klaipėda, 2019 m. spalio 11-12 d., skaitytas pranešimas „Kepenų rezekcijų rezultatai gydant kepenų metastinę ligą VUL SK“.
- Rokas Račkauskas, LOCD tarptautinė mokslinė-praktinė krūties vėžio konferencija „Krūtis tausojantis gydymas“ 2023 m. rugsėjo 22, skaitytas pranešimas „Chirurginis oligometastatinio krūčių vėžio gydymas, kepenų rezekcinės operacijos“
- Rokas Račkauskas, tarptautinė mokslinė praktinė konferencija „Oslo meets Vilnius: Collaborative Summit on Laparoscopic Liver Surgery and Interventional Radiology Advancements and Knowledge Sharing“, skaitytas pranešimas „Liver regeneration after surgical treatment of metastatic disease of the liver“.

## STENDINIAI PRANEŠIMAI

1. Račkauskas Rokas, Baušys Augustinas, Sokolovas Vitalijus, Paškonis Marius, Strupas Kęstutis. Stendinis pranešimas „ESSO 39 Abstracts 2019“ suvažiavimas 2019-10-09/11. Results of Liver Resections for Colorectal and Non-Colorectal Liver Metastasis: Single Center Experience // European Journal of Surgical Oncology, February 2020, Vol.46(2), pp.e127-e127, ISSN: 0748-7983, DOI: 10.1016/j.ejso.2019.11.329.

# GYVENIMO, KŪRYBINĖS IR MOKSLINĖS VEIKLOS APRAŠYMAS

**Vardas ir pavardė:** Rokas Račkauskas

**Gimimo data:** 1988-01-26.

**Gimimo vieta:** Utena, Lietuva.

**Veiklos sritis:** gydytojas abdominalinis chirurgas.

**Išsilavinimas:**

- Vidurinis: Utenos Adolfo Šapokos gimnazija (2006).
- Aukštasis: Vilniaus universitetas medicinos fakultetas, Medicina (2012).
- Profesinė kvalifikacija: Vilniaus universitetas medicinos fakultetas, Abdominalinės chirurgijos rezidentūra (2017).

**Darbo patirtis:**

- 2009 – 2012 Operacinės slaugytojo padėjėjas, Respublikinė Vilniaus Universitetinė ligoninė.
- 2013–2017 Vilniaus universitetinė ligoninė Santaros klinikos, gydytojas asistentas.
- 2015–2016 Chirurginė ir tyrimų praktika, Bendrosios, abdominalinės ir transplantacijos chirurgijos skyrius, Heidelbergo universiteto medicinos fakultetas.
- 2017 iki dabar Vilniaus universitetinė ligoninė Santaros klinikos, Abdominalinės ir onkochirurgijos centras, gydytojas abdominalinis chirurgas.
- 2018 iki dabar Vilniaus universitetas, medicinos fakultetas, Biomedicininų mokslų institutas, Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika, lektorius.
- 2018 iki Vilniaus universitetas, medicinos fakultetas, Biomedicininų mokslų institutas, Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika, rezidentų vadovas.

**Draugijos:**

- Lietuvos chirurgų asociacijos narys:
- Vilniaus chirurgų draugijos narys,
- Lietuvos transplantologų asociacijos narys,
- Europos chirurginės onkologijos asociacijos narys
- Europos hepatopankreatobiliarinės asociacijos narys.
- Lietuvos minimaliai invazinė chirurgijos valdybos narys

**Stažuotės ir kursai:**

- 2015 10th EDS Postgraduate Course. Wrocław, Lenkija

- 2016 1st EDS Surgical Skills Course. Kaunas, Lietuva
- 2017 Nutrition support in the Perioperative period. Jūrmala, Latvija
- 2017 Nutrition in liver and pancreatic diseases. Talinas, Estija.
- 2017-2020 Edukacija transplantologijoje, Vilnius, Lithuania
- 2020 ESSO course on liver cancer and pancreatic cancer surgery, Lisabona, Portugalija
- 2021 Preassurized intraperitoneal aerosol chemotherapy training course, Tiubingenas, Vokietija
- 2022 XVIVO Kepenų mašininės perfuzijos kursai, Gotenburgas, Nyderlandai
- 2022 Praktika Asklepios Klinikoje Barmbek, Hamburgas, Vokietija
- 2023 CPLD academy on pediatric Liver Disease, Hamburgas, Vokietija
- 2023 Liver Machine Perfusion Mastery, Varšuva, Lenkija

### **Pranešimai:**

- „Spontaneous stercoral perforation of colon“, HIPEC and complicated colorectal surgery. Vilnius, Lietuva (2014.05.16-17);
- Video presentation at 23rd international congress of EAES in European Cup for national societies section – “FIRST EXPERIENCE IN LAPAROSCOPIC RECTUM RESECTION: NOTES”
- „New Updated viewpoint of treatment of complicated diverticulitis“, Minimal invasive surgery and other MICH news. Panevėžys, Lietuva (2016.10.21);
- „Updated viewpoint in acute diverticulitis treatment“, Fellowship of Vilnius surgeons. 2016.
- „Does retrorectal tumors remain a challenge for a surgeon?“, 9th Congress of Baltic Association of Surgeons. Klaipėda, Lithuania (2018.05.10-12);
- „HCC Liver resection vs Liver Tx: SINGLE CENTER EXPERIENCE“, 9th Congress of Baltic Association of Surgeons. Klaipėda, Lithuania (2018.05.10-12)
- “*First results of transanal Total Mesorectal Excision (taTME) in Vilnius University Hospital*“, poster presentation in Baltic-Belorussian session. Latvia. 2017
- “Laparoscopically assisted colonoscopic polypectomy“, Lithuanian Association of Surgeons, Vilnius, Lithuania (2020.09.18)
- Presented a poster at 9th international congress of ESCP “*LAPAROSCOPICALLY ASSISTED COLONOSCOPIC POLYPECTOMY. CASE SERIES*”

- Poster presentation at 39th ESO congress “Results of liver resections for colorectal and non-colorectal liver metastasis: single center experience”, 2019-10
- Presentation at Lithuanian association of surgeons conference “Results of liver resections for colorectal and non-colorectal liver metastasis: single center experience”. 2019.10.11
- 2020

## **Straipsniai**

- Case report „Stercoral perforation of colon“ Lietuvos medicina ir praktika, 2013 T. 19 (Nr. 2) 188-189 p.
- Hand-assisted laparoscopic surgery for left-sided colon and rectal cancer: 10 Years single centre experience. *Acta chirurgica iugoslavica* 63(1):23-28/2016; DOI 10.2298/ACI1601023R.
- Hibridinė transanalinė ir laparoskopinė ranka asistuojama TME sergant žemu tiesiosios žarnos vėžiu: atvejo analizė. *LietChirur.*2016.2-3.10089/2016; DOI10.15388.
- Hibridinė transanalinė ir laparoskopinė TME po TEM dėl netikėto T2 tiesiosios žarnos vėžio. DOI10.15388/LietChirur.2016.4.10281 2016.
- Mortality of emergency abdominal surgery in high-, middle- and low-income countries. *Br J Surg.* 2016 Jul;103(8):971-988. doi: 10.1002/bjs.10151. Epub 2016 May 4.
- Sulforaphane sensitizes human cholangiocarcinoma to cisplatin via the downregulation of anti-apoptotic proteins. *May 2017Oncology Reports* 37(6); DOI10.3892/or.2017.5622.
- Laparoscopically assisted colonoscopic polypectomy – viable option for curative surgery in elderly patients. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques / Wideochirurgia i Inne Techniki Malo Inwazyjne/2017; DOI10.5114/wiitm.2017.68138.*
- Hybrid transanal and laparoscopic hand-assisted total mesorectal excision for low rectal cancer. *November 2017ANZ Journal of Surgery* 87(11):953-954; DOI10.1111/ans.13838.
- Surgical site infection after gastrointestinal surgery in high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective, international, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018 Feb 13. pii: S1473-3099(18)30101-4. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30101-4. [Epub ahead of print].

- Laparoscopy in management of appendicitis in high-, middle-, and low-income countries: a multicenter, prospective, cohort study. GlobalSurg Collaborative. *Surg Endosc.* 2018 Apr 5. doi: 10.1007/s00464-018-6064-9. - Does a retrorectal tumour remain a challenge for surgeons? *Acta Chir Belg.* 2018 Oct 1:1-5. doi: 10.1080/00015458.2018.1515397.
- Short- and long-term outcomes of surgery for colorectal and non-colorectal liver metastasis: a report from a single center in the Baltic country. Račkauskas R, Baušys A, Sokolovas V, Paškoniš M, Strupas K. *World J Surg Oncol.* 2020 Jul 14;18(1):164. doi: 10.1186/s12957-020-01944-2. PMID: 32664960
- Surgical site infection after gastrointestinal surgery in children: an international, multicentre, prospective cohort study. GlobalSurg Collaborative. *BMJ Glob Health.* 2020 Dec;5(12):e003429. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003429. PMID: 33272940
- Mortality of emergency abdominal surgery in high-, middle- and low-income countries. GlobalSurg Collaborative. *Br J Surg.* 2016 Jul;103(8):971-988. doi: 10.1002/bjs.10151. Epub 2016 May 4. PMID: 27145169
- Safety of hospital discharge before return of bowel function after elective colorectal surgery. EuroSurg Collaborative. *Br J Surg.* 2020 Apr;107(5):552-559. doi: 10.1002/bjs.11422. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31976560
- Global variation in anastomosis and end colostomy formation following left-sided colorectal resection. GlobalSurg Collaborative. *BJS Open.* 2019 Feb 28;3(3):403-414. doi: 10.1002/bjs5.50138. eCollection 2019 Jun. PMID: 31891112
- Pooled analysis of WHO Surgical Safety Checklist use and mortality after emergency laparotomy. GlobalSurg Collaborative. *Br J Surg.* 2019 Jan;106(2):e103-e112. doi: 10.1002/bjs.11051. PMID: 30620059
- Impact of the Interval Between Neoadjuvant Chemotherapy and Gastrectomy on Short- and Long-Term Outcomes for Patients with Advanced Gastric Cancer.
- Bausys A, Ūmarik T, Luksta M, Reinsoo A, Rackauskas R, Anglickiene G, Kryzauskas M, Tõnismäe K, Senina V, Seinina D, Bausys R, Strupas K. *Ann Surg Oncol.* 2021 Jan 8. doi: 10.1245/s10434-020-09507-1. Online ahead of print. PMID: 33417120
- Račkauskas R, Baušys A, Jurgaitis J, Paškoniš M, Strupas K. Initial Experience of Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Baltic Country Center. *J Clin*

- Med. 2022 Sep 22;11(19):5554. doi: 10.3390/jcm11195554. PMID: 36233421; PMCID: PMC9572244.
- Račkauskas R, Baušys A, Lukšta M, Jurgaitis J, Paškonis M, Strupas K. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal malignancy: initial experience of the first program in the Baltic countries. *World J Surg Oncol*. 2021 Aug 10;19(1):236. doi: 10.1186/s12957-021-02357-5. PMID: 34376191; PMCID: PMC8356452.
  - EuroSurg Collaborative. Timing of nasogastric tube insertion and the risk of postoperative pneumonia: an international, prospective cohort study. *Colorectal Dis*. 2020 Dec;22(12):2288-2297. doi: 10.1111/codi.15311. Epub 2020 Sep 18. PMID: 34092023.
  - STARSurg Collaborative and EuroSurg Collaborative. Validation of the OAKS prognostic model for acute kidney injury after gastrointestinal surgery. *BJS Open*. 2022 Jan 6;6(1):zrab150. doi: 10.1093/bjsopen/zrab150. PMID: 35179188; PMCID: PMC8855527.
  - Reuter A, Rogge L, Monahan M, Kachapila M, Morton DG, Davies J, Vollmer S; NIHR Global Surgery Collaboration. Global economic burden of unmet surgical need for appendicitis. *Br J Surg*. 2022 Sep 9;109(10):995-1003. doi: 10.1093/bjs/znac195. PMID: 35881506; PMCID: PMC10364778.
  - NIHR Global Health Research Unit on Global Surgery, GlobalSurg Collaborative. Use of Telemedicine for Postdischarge Assessment of the Surgical Wound: International Cohort Study, and Systematic Review With Meta-analysis. *Ann Surg*. 2023 Jun 1;277(6):e1331-e1347. doi: 10.1097/SLA.0000000000005506. Epub 2022 Jun 27. PMID: 36626409; PMCID: PMC10174106.
  - Lukšta M, Bausys A, Bickaite K, Rackauskas R, Paskonis M, Luksaite-Lukste R, Ranceva A, Stulpinas R, Brasiuniene B, Baltruskeviciene E, Lachej N, Sabaliauskaite R, Bausys R, Tulyte S, Strupas K. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in combination with FOLFOX chemotherapy as a first-line treatment for gastric cancer patients with peritoneal metastases: single-arm phase II study. *BMC Cancer*. 2023 Oct 25;23(1):1032. doi: 10.1186/s12885-023-11549-z. PMID: 37875869; PMCID: PMC10599063.
  - LiverGroup.org Collaborative\*. Outcomes of elective liver surgery worldwide: a global, prospective, multicenter, cross-sectional study. *Int J Surg*. 2023 Dec 1;109(12):3954-3966. doi:



10.1097/JS9.0000000000000711. PMID: 38258997; PMCID: PMC10720814.

- Račkauskas R, Lukšaitė-Lukštė R, Stulpinas R, Baušys A, Paškoniš M, Kvietkauskas M, Sokolovas V, Laurinavičius A, Strupas K. The Impact of Chemotherapy and Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 in Liver Regeneration after Hepatectomy among Colorectal Cancer Patients. *J Pers Med*. 2024 Jan 28;14(2):144. doi: 10.3390/jpm14020144. PMID: 38392578; PMCID: PMC10890619.
- Kvietkauskas M, Samuolyte A, Rackauskas R, Luksaite-Lukste R, Karaliute G, Maskoliunaite V, Valkiuniene RB, Sokolovas V, Strupas K. Primary Liver Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa): Case Report and Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Feb 28;60(3):409. doi: 10.3390/medicina60030409. PMID: 38541135; PMCID: PMC10972467.
- Luksaite-Lukste R, Gecaite I, Marcinkeviciute K, Dumskis E, Samuilis A, Zvirblis T, Jasiunas E, Bausys A, Drungilas M, Luksta M, Kryzauskas M, Petrulionis M, Beisa A, Uselis S, Valeikaite-Taugininene G, Rackauskas R, Strupas K, Poskus T. Observation Safely Reduces the Use of the Computerized Tomography in Medium-to-Low-Risk Patients with Suspected Acute Appendicitis: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2024 Jun 7;13(12):3363. doi: 10.3390/jcm13123363. PMID: 38929896.

## CURRICULUM VITAE

**Name and Surname:** Rokas Račkauskas

**Date of birth:** 1988-01-26.

**Place of birth:** Utena, Lietuva.

**Specialization:** abdominal surgeon.

**Education:**

- Utena Adolfas Šapoka gymnasium (2006).
- Vilnius university, faculty of medicine, Medicine (2012).
- Vilnius university, faculty of medicine, Medicine, Abdominal surgery residency (2017).

**Work experience:**

- 2009 – 2012 Operating room nurse's assistant, Vilnius University Hospital.
- 2013–2017 Vilnius University Hospital, Santaros Clinics, assistant physician.
- 2015–2016 Surgical and Research Practice, Department of General, Abdominal and Transplant Surgery, Medical Faculty, University of Heidelberg.
- 2017 until now Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Center of Abdominal and Oncosurgery, abdominal surgeon.
- 2018 until now, Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Clinic of Gastroenterology, Nephrourology and Surgery, lecturer.
- 2018 until now, Vilnius University, Faculty of Medicine, Biomedicine Institute of Sciences, Clinic of Gastroenterology, Nephrourology and Surgery, student and resident supervisor.

**Fellowships:**

- Member of the Association of Lithuanian Surgeons:
- Member of Vilnius Society of Surgeons,
- Member of the Lithuanian Association of Transplantologists,
- Member of the European Association of Surgical Oncology
- Member of the European hepatopancreatobiliary association.
- Member of the Lithuanian Minimally Invasive Surgery Board

**Courses and workshops:**

- 2015 10th EDS Postgraduate Course. Wroclaw, Poland
- 2016 1st EDS Surgical Skills Course. Kaunas, Lietuva
- 2017 Nutrition support in the Perioperative period. Jūrmala, Latvia
- 2017 Nutrition in liver and pancreatic diseases. Tallinn, Estonia.

- 2017-2020 Education in transplantology, Vilnius, Lithuania
- 2020 ESSO course on liver cancer and pancreatic cancer surgery, Lisbona, Portugal
- 2021 Prepressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy training course, Tiubingen, Germany
- 2022 XVIVO Machine Liver Perfusion training course, Gotenburg, Netherlands
- 2022 Fellowship at Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg, Germany
- 2023 CPLD academy on pediatric Liver Disease, Hamburg, Germany
- 2023 Liver Machine Perfusion Mastery, Warsaw, Poland

### **Pranešimai:**

- „Spontaneous stercoral perforation of colon“, HIPEC and complicated colorectal surgery. Vilnius, Lietuva (2014.05.16-17);
- Video presentation at 23rd international congress of EAES in European Cup for national societies section – “FIRST EXPERIENCE IN LAPAROSCOPIC RECTUM RESECTION: NOTES”
- „New Updated viewpoint of treatment of complicated diverticulitis“, Minimal invasive surgery and other MICH news. Panevėžys, Lietuva (2016.10.21);
- „Updated viewpoint in acute diverticulitis treatment“, Fellowship of Vilnius surgeons. 2016.
- „Does retrorectal tumors remain a challenge for a surgeon?“, 9th Congress of Baltic Association of Surgeons. Klaipėda, Lithuania (2018.05.10-12);
- „HCC Liver resection vs Liver Tx: SINGLE CENTER EXPERIENCE“, 9th Congress of Baltic Association of Surgeons. Klaipėda, Lithuania (2018.05.10-12)
- “*First results of transanal Total Mesorectal Excision (taTME) in Vilnius University Hospital*“, poster presentation in Baltic-Belorussian session. Latvia. 2017
- “Laparoscopically assisted colonoscopic polypectomy”, Lithuanian Association of Surgeons, Vilnius, Lithuania (2020.09.18)
- Presented a poster at 9th international congress of ESCP “*LAPAROSCOPICALLY ASSISTED COLONOSCOPIC POLYPECTOMY. CASE SERIES*”
- Poster presentation at 39th ESSO congress “Results of liver resections for colorectal and non-colorectal liver metastasis: single center experience”, 2019-10

- Presentation at Lithuanian association of surgeons conference “Results of liver resections for colorectal and non-colorectal liver metastasis: single center experience”. 2019.10.11
- 2020

## Straipsniai

- Case report „Stercoral perforation of colon“ Lietuvos medicina ir praktika, 2013 T. 19 (Nr. 2) 188-189 p.
- Hand-assisted laparoscopic surgery for left-sided colon and rectal cancer: 10 Years single centre experience. Acta chirurgica iugoslavica 63(1):23-28/2016; DOI 10.2298/ACI1601023R.
- Hibridinė transanalinė ir laparoskopinė ranka asistuojama TME sergant žemu tiesiosios žarnos vėžiu: atvejo analizė. LietChirur.2016.2-3.10089/2016; DOI10.15388.
- Hibridinė transanalinė ir laparoskopinė TME po TEM dėl netikėto T2 tiesiosios žarnos vėžio. DOI10.15388/LietChirur.2016.4.10281 2016.
- Mortality of emergency abdominal surgery in high-, middle- and low-income countries. Br J Surg. 2016 Jul;103(8):971-988. doi: 10.1002/bjs.10151. Epub 2016 May 4.
- Sulforaphane sensitizes human cholangiocarcinoma to cisplatin via the downregulation of anti-apoptotic proteins. May 2017Oncology Reports 37(6); DOI10.3892/or.2017.5622.
- Laparoscopically assisted colonoscopic polypectomy – viable option for curative surgery in elderly patients. Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques / Wideochirurgia i Inne Techniki Malo Inwazyjne/2017; DOI10.5114/wiitm.2017.68138.
- Hybrid transanal and laparoscopic hand-assisted total mesorectal excision for low rectal cancer. November 2017ANZ Journal of Surgery 87(11):953-954; DOI10.1111/ans.13838.
- Surgical site infection after gastrointestinal surgery in high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective, international, multicentre cohort study. Lancet Infect Dis. 2018 Feb 13. pii: S1473-3099(18)30101-4. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30101-4. [Epub ahead of print].
- Laparoscopy in management of appendicitis in high-, middle-, and low-income countries: a multicenter, prospective, cohort study. GlobalSurg Collaborative. Surg Endosc. 2018 Apr 5. doi: 10.1007/s00464-018-6064-

9. - Does a retrorectal tumour remain a challenge for surgeons? *Acta Chir Belg.* 2018 Oct 1:1-5. doi: 10.1080/00015458.2018.1515397.
- Short- and long-term outcomes of surgery for colorectal and non-colorectal liver metastasis: a report from a single center in the Baltic country. Račkauskas R, Baušys A, Sokolovas V, Paškoniš M, Strupas K. *World J Surg Oncol.* 2020 Jul 14;18(1):164. doi: 10.1186/s12957-020-01944-2. PMID: 32664960
  - Surgical site infection after gastrointestinal surgery in children: an international, multicentre, prospective cohort study. GlobalSurg Collaborative. *BMJ Glob Health.* 2020 Dec;5(12):e003429. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003429. PMID: 33272940
  - Mortality of emergency abdominal surgery in high-, middle- and low-income countries. GlobalSurg Collaborative. *Br J Surg.* 2016 Jul;103(8):971-988. doi: 10.1002/bjs.10151. Epub 2016 May 4. PMID: 27145169
  - Safety of hospital discharge before return of bowel function after elective colorectal surgery. EuroSurg Collaborative. *Br J Surg.* 2020 Apr;107(5):552-559. doi: 10.1002/bjs.11422. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31976560
  - Global variation in anastomosis and end colostomy formation following left-sided colorectal resection. GlobalSurg Collaborative. *BJS Open.* 2019 Feb 28;3(3):403-414. doi: 10.1002/bjs5.50138. eCollection 2019 Jun. PMID: 31891112
  - Pooled analysis of WHO Surgical Safety Checklist use and mortality after emergency laparotomy. GlobalSurg Collaborative. *Br J Surg.* 2019 Jan;106(2):e103-e112. doi: 10.1002/bjs.11051. PMID: 30620059
  - Impact of the Interval Between Neoadjuvant Chemotherapy and Gastrectomy on Short- and Long-Term Outcomes for Patients with Advanced Gastric Cancer.
  - Bausys A, Ūmarik T, Luksta M, Reinsoo A, Rackauskas R, Anglickiene G, Kryzauskas M, Tõnismäe K, Senina V, Seinina D, Bausys R, Strupas K. *Ann Surg Oncol.* 2021 Jan 8. doi: 10.1245/s10434-020-09507-1. Online ahead of print. PMID: 33417120
  - Račkauskas R, Baušys A, Jurgaitis J, Paškoniš M, Strupas K. Initial Experience of Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Baltic Country Center. *J Clin Med.* 2022 Sep 22;11(19):5554. doi: 10.3390/jcm11195554. PMID: 36233421; PMCID: PMC9572244.

- Račkauskas R, Baušys A, Lukšta M, Jurgaitis J, Paškonis M, Strupas K. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal malignancy: initial experience of the first program in the Baltic countries. *World J Surg Oncol*. 2021 Aug 10;19(1):236. doi: 10.1186/s12957-021-02357-5. PMID: 34376191; PMCID: PMC8356452.
- EuroSurg Collaborative. Timing of nasogastric tube insertion and the risk of postoperative pneumonia: an international, prospective cohort study. *Colorectal Dis*. 2020 Dec;22(12):2288-2297. doi: 10.1111/codi.15311. Epub 2020 Sep 18. PMID: 34092023.
- STARSurg Collaborative and EuroSurg Collaborative. Validation of the OAKS prognostic model for acute kidney injury after gastrointestinal surgery. *BJS Open*. 2022 Jan 6;6(1):zrab150. doi: 10.1093/bjsopen/zrab150. PMID: 35179188; PMCID: PMC8855527.
- Reuter A, Rogge L, Monahan M, Kachapila M, Morton DG, Davies J, Vollmer S; NIHR Global Surgery Collaboration. Global economic burden of unmet surgical need for appendicitis. *Br J Surg*. 2022 Sep 9;109(10):995-1003. doi: 10.1093/bjs/znac195. PMID: 35881506; PMCID: PMC10364778.
- NIHR Global Health Research Unit on Global Surgery, GlobalSurg Collaborative. Use of Telemedicine for Postdischarge Assessment of the Surgical Wound: International Cohort Study, and Systematic Review With Meta-analysis. *Ann Surg*. 2023 Jun 1;277(6):e1331-e1347. doi: 10.1097/SLA.0000000000005506. Epub 2022 Jun 27. PMID: 36626409; PMCID: PMC10174106.
- Lukšta M, Bausys A, Bickaite K, Rackauskas R, Paskonis M, Luksaite-Lukste R, Ranceva A, Stulpinas R, Brasiuniene B, Baltruskeviciene E, Lachej N, Sabaliauskaite R, Bausys R, Tulyte S, Strupas K. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in combination with FOLFOX chemotherapy as a first-line treatment for gastric cancer patients with peritoneal metastases: single-arm phase II study. *BMC Cancer*. 2023 Oct 25;23(1):1032. doi: 10.1186/s12885-023-11549-z. PMID: 37875869; PMCID: PMC10599063.
- LiverGroup.org Collaborative\*. Outcomes of elective liver surgery worldwide: a global, prospective, multicenter, cross-sectional study. *Int J Surg*. 2023 Dec 1;109(12):3954-3966. doi: 10.1097/JS9.0000000000000711. PMID: 38258997; PMCID: PMC10720814.

- Račkauskas R, Lukšaitė-Lukštė R, Stulpinas R, Baušys A, Paškonis M, Kvietkauskas M, Sokolovas V, Laurinavičius A, Strupas K. The Impact of Chemotherapy and Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 in Liver Regeneration after Hepatectomy among Colorectal Cancer Patients. *J Pers Med*. 2024 Jan 28;14(2):144. doi: 10.3390/jpm14020144. PMID: 38392578; PMCID: PMC10890619.
- Kvietkauskas M, Samuolyte A, Rackauskas R, Luksaite-Lukste R, Karaliute G, Maskoliunaite V, Valkiuniene RB, Sokolovas V, Strupas K. Primary Liver Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa): Case Report and Literature Review. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Feb 28;60(3):409. doi: 10.3390/medicina60030409. PMID: 38541135; PMCID: PMC10972467.
- Luksaite-Lukste R, Gecaite I, Marcinkeviciute K, Dumskis E, Samuilis A, Zvirblis T, Jasiunas E, Bausys A, Drungilas M, Luksta M, Kryzauskas M, Petrulionis M, Beisa A, Uselis S, Valeikaite-Taugininene G, Rackauskas R, Strupas K, Poskus T. Observation Safely Reduces the Use of the Computerized Tomography in Medium-to-Low-Risk Patients with Suspected Acute Appendicitis: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2024 Jun 7;13(12):3363. doi: 10.3390/jcm13123363. PMID: 38929896.

## PUBLIKACIJOS

1-a publikacija/ 1st publication

Short- and long-term outcomes of surgery  
for colorectal and non-colorectal liver  
metastasis: a report from a single center in  
the Baltic country

**Rokas Račkauskas** , Augustinas Baušys, Vitalijus Sokolovas, Marius  
Paškoniš and Kęstutis Strupas

World Journal of Surgical Oncology (2020) 18:164  
<https://doi.org/10.1186/s12957-020-01944-2>



RESEARCH

Open Access



# Short- and long-term outcomes of surgery for colorectal and non-colorectal liver metastasis: a report from a single center in the Baltic country

Rokas Račkauskas<sup>\*</sup>, Augustinas Baušys, Vitalijus Sokolovas, Marius Paškoniš and Kęstutis Strupas

## Abstract

**Background:** The liver is a major target organ for metastases of various types of cancers. Surgery is a well-established option for colorectal liver metastases (CRLM). Regarding the improved surgical and anesthetic techniques, the safety of liver resection has increased. Consequently, the interest in the surgical management of non-colorectal liver metastases (non-CRLM) has gained significant attention. Therefore, this study was designed to investigate the surgical treatment outcomes for non-CRLM and to compare it with an outcome of CRLM in a tertiary care center in the Baltic country—Lithuania.

**Methods:** We retrospectively analyzed data from all patients who underwent liver resection for CRLM or non-CRLM between 2010 and 2017 in a tertiary care center—Vilnius University hospital Santaros Clinics. Demographic and metastasis characteristics, as well as disease-free and overall survival, were compared between the study groups.

**Results:** In total, 149 patients were included in the study. Patients in the CRLM group were older ( $63.2 \pm 1.01$  vs  $54.1 \pm 1.8$  years,  $p < 0.001$ ) and mainly predominant by males. Overall postoperative morbidity rate (16.3% vs 9.8%,  $p = 0.402$ ) and major complications rate (10% vs 7.8%,  $p = 0.704$ ) after liver resection for CRLM and non-CRLM was similar. Kaplan-Meier analysis showed higher disease-free survival in the CRLM group with 89.4% vs 76.5% and 64.9% vs 31.4% survival rates at 1 and 3 years, respectively ( $p = 0.042$ ), although overall survival was not different between the CRLM and non-CRLM groups with 89.4% vs 78.4% and 72.0% vs 46.1% survival rates at 1 and 3 years, respectively ( $p = 0.300$ ).

**Conclusions:** In this study, we confirmed comparable short- and long-term outcomes after liver resection for CRLM and non-CRLM. Surgical resection should be encouraged as an option in well-selected patients with non-CRLM.

## Background

The liver is a major target organ for metastases of various types of cancer. Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers worldwide [1, 2] and about 50% of CRC patients will develop colorectal liver metastases (CRLM) throughout their course of disease [3, 4].

Surgery for CRLM is well defined by current guidelines, and it is the only treatment method that may be potentially curative. In contrast, the therapeutic approaches for non-colorectal liver metastases (non-CRLM) remain controversial. Due to the wide heterogeneity of origin, the different biological behavior of different cancers, and the relatively lower incidence, there are no strict guidelines on how to manage non-CRLM. Systemic treatment for non-CRLM is available, although it does not offer satisfactory results, with survival for only a few months

\* Correspondence: [rokas.rackauskas@santa.lt](mailto:rokas.rackauskas@santa.lt)

Clinic of Gastroenterology, Nephrourology, and Surgery, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Ciurlionio str. 21, 03101 Vilnius, Lithuania



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

[5]. Regarding, the improved surgical and anesthetic techniques, the safety of liver resection has improved over the last decades [5]. Consequently, the interest in the surgical management of non-CRLM has gained significant attention, although the surgery for non-CRLM remains non-standardized. Thus, there is a need for studies investigating short- and long-term outcomes after liver resection for non-CRLM. Moreover, the outcomes of liver surgery strongly depend on a surgeon and a hospital volume [6]. While the centralization of liver surgery in large and well-developed countries is feasible, it may remain challenging in smaller or developing countries. Therefore, this study was designed to investigate the outcomes of surgery for non-CRLM and to compare it with outcomes after liver resection for CRLM in a tertiary care center in the Baltic country—Lithuania.

## Materials and methods

### Ethics

Vilnius regional biomedical research ethics committee approval (No. 158200-18/7-1054-553) was obtained before this study was conducted. The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki.

### Inclusion criteria

All patients who underwent liver resection for CRLM or non-CRLM between January 1, 2010, and December 31, 2017, at a tertiary care center—Vilnius University hospital Santaros Clinics—were included in the study. In all cases, surgical resection was performed after patients were discussed at a multidisciplinary tumor board.

### Data collection

Data on patient characteristics were extracted from the prospectively collected institutional electronic database. They included age; gender; the history of previous cancer treatment; origin, number, and size of metastases; surgical approach (open surgery, laparoscopic surgery); and intraoperative data such as length of surgery, blood loss, and postoperative complications by Clavien-Dindo classification.

### Study outcomes

The primary outcome of the study was overall survival (OS). The secondary outcomes included disease-free survival (DFS) and postoperative morbidity. OS was defined as the time from liver resection to death. Data on survival and date of death were collected from the National Lithuanian Cancer registry. DFS was defined as the time from surgery to disease progression including local or distant recurrence.

### Statistical analysis

All statistical analyses were conducted using the statistical program SPSS 24.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Continuous variables are presented as the mean  $\pm$  standard deviation or median with an interquartile range where appropriate. Categorical variables are shown as proportions. Continuous variables were compared by a *t* test or ANOVA, and categorical variables by the Pearson's chi-square test. Overall and recurrence-free survival rates were analyzed by the Kaplan-Meier method and compared by the log-rank test. Statistical significance was considered when *p* value < 0.05 was achieved.

## Results

### Baseline characteristics

In total, 149 patients were included in the study. Based on the origin of the metastases, 98 (65.7%) were allocated to CRLM and 51 (34.2%) to the non-CRLM group. The baseline clinicopathological characteristics are shown in Table 1. Patients in the CRLM group were older ( $63.2 \pm 1.01$  vs  $54.1 \pm 1.8$  years,  $p < 0.001$ ) and mainly predominant by males, while in the non-CRLM group by females (60/38 vs 11/40,  $p < 0.001$ ).

### Liver metastasis

In the CRLM group, the most common origin of metastases was sigmoid and rectal cancer (52.0%) while in the non-CRLM group gynecological and neuroendocrine tumors (43.1%) (Fig. 1). Metachronous metastases accounted for 86.7% and 94.7% in the CRLM and non-CRLM groups, respectively,  $p < 0.171$ . The mean number ( $2.3 \pm 2.0$  vs  $2.4 \pm 2.5$ ,  $p = 0.706$ ) and size ( $3.0 \pm 2.7$  vs  $3.0 \pm 3.6$  cm,  $p = 0.984$ ) of metastases were not different between the CRLM and non-CRLM groups (Table 2).

### Surgery and short-term outcomes

Atypical resection was dominating surgical intervention accounting for 77.8% of all operations. In the CRLM group, 31 (31.6%) patients underwent combined surgical intervention of resection and radiofrequency ablation. There were no differences between the CRLM and non-CRLM groups regarding operation time, intraoperative blood loss, and postoperative blood transfusions (Table 3). Overall postoperative morbidity rate was similar between the CRLM and non-CRLM groups (16.3% vs 9.8%,  $p = 0.402$ ). Major complications by the Clavien-Dindo III-IV rate were similar (10% vs 7.8%,  $p = 0.704$ ) as well. The most common complications were postoperative hematomas, biliomas, and intraabdominal abscesses. One (1.0%) patient from CRLM died after surgery, while all patients in the non-CRLM group were successfully discharged from the hospital.

**Table 1** Baseline clinicopathologic characteristics in patients with colorectal liver metastasis and non-colorectal liver metastasis

	CRLM (n = 98)	non-CRLM (n = 51)	p value
Gender (males/females)	60/38	11/40	< 0.001
Age, years (mean ± SD)	63.2 ± 1.01	54.1 ± 1.8	< 0.001
Length of stay, days (mean ± SD)	9.3 ± 0.4	8.4 ± 0.3	0.146
CA125, U/ml (mean ± SD)		2168.7 ± 1272.3	N/A
CEA, ng/l (mean ± SD)	150.5 ± 69.1	15.2 ± 7.2	0.998
CA 19.9 ng/l (mean ± SD)	325.0 ± 75.9	14316.1 ± 11919.77	0.063

CRLM colorectal liver metastases, non-CRLM non-colorectal liver metastases, SD standard deviation

**Long-term outcomes**

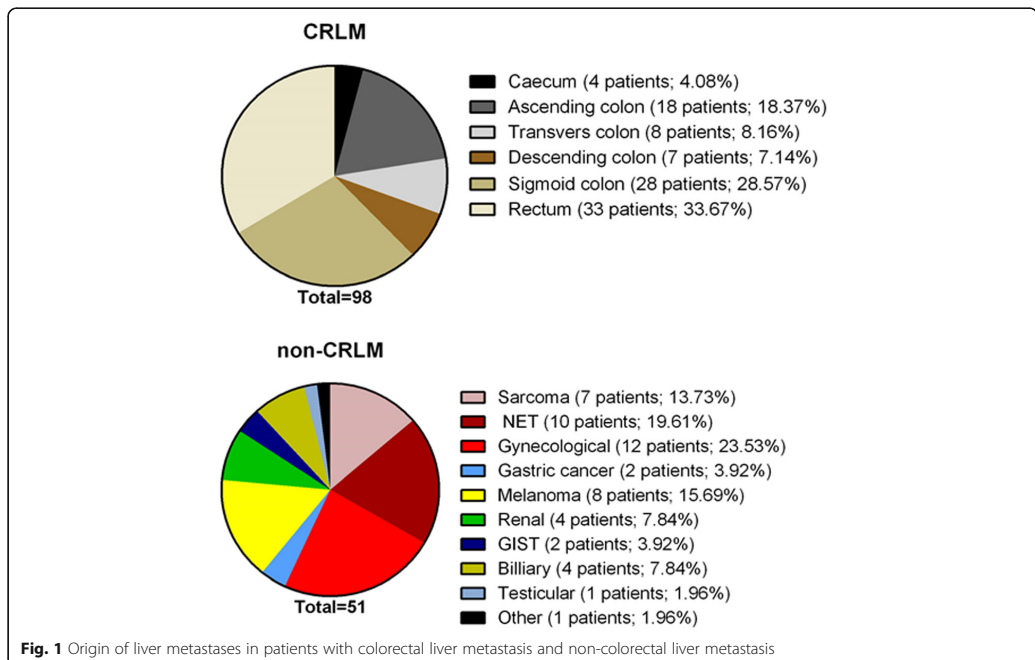
The median time to follow-up was 38 (Q1;Q3, 22;55) months. Four (2.6%) patients were lost to follow-up. Kaplan-Meier analysis showed higher DFS in the CRLM group with 89.4% vs 76.5% and 64.9% vs 31.4% survival rates at 1 and 3 years, respectively ( $p = 0.042$ ) (Fig. 2a), although OS was not different between the CRLM and non-CRLM groups with 89.4% vs 78.4% and 72.0% vs 46.1% survival rates at 1 and 3 years, respectively ( $p = 0.300$ ) (Fig. 2b).

**Discussion**

Liver resection remains the only potentially curative option for patients with liver metastasis. Resection is a well-established option for CRLM; however, its role for

non-CRLM remains controversial because of invasiveness and unclear oncological benefits, although continuously improving surgical techniques, better intensive care, and modern chemotherapeutic regimens made liver resection safer and more acceptable option [7]. Thus, patients with non-CRLM may also be considered for radical surgery nowadays.

The present study confirmed similar safety of liver resection for CRLM and non-CRLM. Our findings are consistent with some previous reports suggesting satisfactory short-term outcomes in patients with non-CRLM since the modern and standardized operation techniques are adopted [8–11]. Liver surgery changed in the past 20–30 years after resections became refined, and with an accumulation of evidence, liver parenchyma-



**Fig. 1** Origin of liver metastases in patients with colorectal liver metastasis and non-colorectal liver metastasis

**Table 2** Characteristics of metastases in patients with colorectal liver metastasis and non-colorectal liver metastasis

		CRLM (n = 98)	non-CRLM (n = 51)	p value
Type of surgery	Primary resection; n (%)	91 (92.8)	48 (94.1)	0.991
	Secondary resection; n (%)	7 (7.2)	3 (5.9)	
Type of metastasis	Metachronous; n (%)	85 (86.7)	47 (92.1)	0.171
	Synchronous; n (%)	13 (13.3)	4 (7.9)	
Size, cm (mean ± SD)		3.01 ± 0.28	3.0 ± 0.51	0.558

CRLM colorectal liver metastases, non-CRLM non-colorectal liver metastases, SD standard deviation

sparing techniques, such as atypical resections for metastases, became dominant to preserve liver volume and function [12]. In our cohort, most of all resections were atypical and major resections were limited to cases with multiple lesions in the single lobe. With increasing trends of laparoscopic approach in modern liver surgery, we also incorporated it into our clinical practice, because the laparoscopic approach has been proven to be not inferior to open liver resection in terms of safety and oncological outcomes including surgery for non-CRLM [9, 13–15].

Further, our study showed comparable long-term outcomes after liver resection for CRLM or non-CRLM. Nowadays, the reported 5-year OS rate for CRLM exceeds 50% [7, 16] and similar outcomes were achieved in our study. In contrast, the reported OS rate for non-CRLM varies between 5 and 50% [17–22], and such differences exist because of high heterogeneity for a different type of tumors in this group of patients. In our cohort, the majority of CRLM originated from the left side colon and rectum, which is typically a more common origin for liver metastasis compared to the right colon [2]. Our non-CRLM group was heterogeneous, but most metastases originated from gynecological and neuroendocrine tumors. Such predominance might be associated with a high rate of females in the non-CRLM

group compared to the high rate of males in the CRLM group. Females are known to be more susceptible to genitourinary metastasis [23, 24]. Also, some patients in the non-CRLM group had very aggressive cancers, like melanoma, sarcoma, and genitourinary tract cancers. Such tumors are prominent in younger patients [17, 18, 25]; thus, it may lead to age differences between the study groups, where non-CRLM patients were younger. On the other hand, due to the retrospective design of the study, we cannot exclude the selection bias, that elderly patients with non-CRLM were not considered for resection. While the majority of non-CRLM are known for aggressive biological behavior, it was not surprising that DFS in the non-CRLM group was lower, although, despite faster relapses in the non-CRLM group, the comparable OS should encourage surgeons to consider resection for non-CRLM as well.

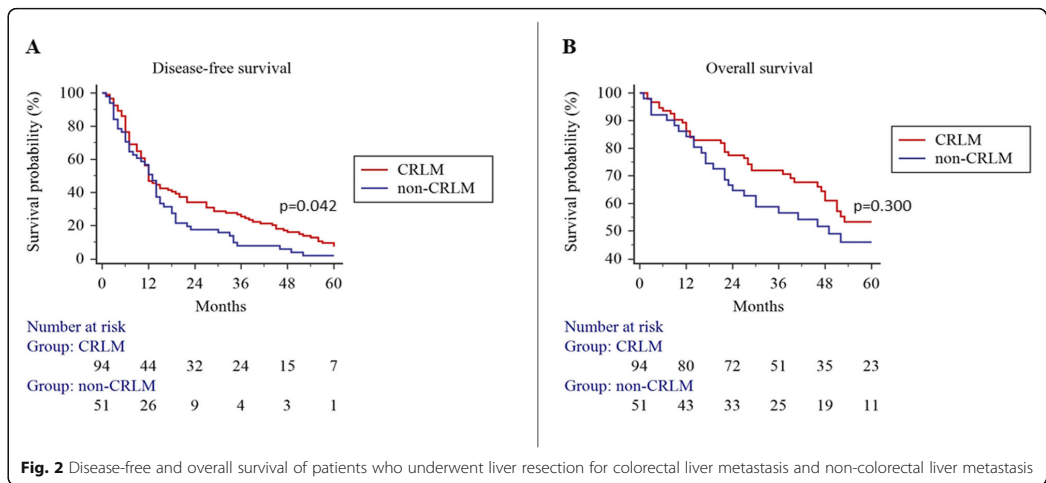
**Limitations of the study**

The present study has several limitations. First, it is a retrospective design study and it might lead to selection bias to perform liver resection for non-CRLM only in very selected cases, although, to our best knowledge, there are no large, prospective, randomized trials evaluating the role of surgery for non-CRLM. Second, the non-CRLM group was heterogeneous by including

**Table 3** Perioperative characteristics patients with colorectal liver metastasis and non-colorectal liver metastasis

		CRLM (n = 98)	non-CRLM (n = 51)	p value
Operation length, min (mean ± SD)		198.3 ± 9.2	211.5 ± 12.5	0.353
Blood loss, ml (mean ± SD)		516.8 ± 55.3	572.2 ± 104.6	0.536
Transfusions, units (mean ± SD)		0.56 ± 0.12	0.65 ± 0.22	0.410
Type of liver resection; n (%)	Atypical	74	42	0.704
	Right hepatectomy	4	1	
	Left hepatectomy	11	0	
	Segmentectomies	6	5	
	Laparoscopic	3	3	
Postoperative complications by Clavien-Dindo classification; n (%)	None	82 (82.7)	46 (90.3)	0.339
	I-II	6 (6.1)	1 (1.9)	
	III-IV	10 (10.2)	4 (7.8)	
	V	1 (1.0)	0 (0)	

CRLM colorectal liver metastases, non-CRLM non-colorectal liver metastases, SD standard deviation



patients with different types of cancers, although it is important to mention that surgery for non-CRLM remains non-standard; thus, accumulating a sufficient sample size for a homogenous group of one type of metastases is hardly realizable.

Third, the study may be underpowered due to a relatively small number of patients included.

**Conclusions**

In this study, we confirmed comparable short- and long-term outcomes after liver resection for CRLM and non-CRLM. Surgical resection should be encouraged as an option in well-selected patients with non-CRLM.

**Abbreviations**

CRC: Colorectal cancer; CRLM: Colorectal liver metastasis; DFS: Disease-free survival; OS: Overall survival

**Acknowledgements**

Not applicable

**Authors' contributions**

RR contributed to data collection and analysis and was a major contributor in writing the manuscript. AB contributed to data analysis and writing the manuscript. VS and MP contributed to writing and reviewing the manuscript. KS contributed to data analysis, manuscript writing, and review of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding**

No funding was received.

**Availability of data and materials**

Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the current study.

**Ethics approval and consent to participate**

Vilnius regional biomedical research ethics committee approval (No. 158200-18/7-1054-553) was obtained before this study was conducted. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki.

**Consent for publication**

Not applicable

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 14 May 2020 Accepted: 3 July 2020

Published online: 14 July 2020

**References**

- Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*. 2012;17(10):1225–39.
- Engstrand J, Nilsson H, Stromberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018;18(1):78.
- Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(9):729–41.
- Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, Group EGW. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl 3):iii1–9.
- Parisi A, Trastulli S, Ricci F, Regina R, Cirocchi R, Grassi V, et al. Analysis of long-term results after liver surgery for metastases from colorectal and non-colorectal tumors: a retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2016;30:25–30.
- Vasavada D, Mehta S, Parhad S. 38 hepatic resection-scope for general surgeon! *J Clin Exp Hepatol*. 2011;1(2):149–50.
- Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg*. 2003;138:1198–206 discussion 1206.
- Triantafyllidis I, Gayet B, Tsiakyrouti S, et al. Perioperative and long-term outcomes of laparoscopic liver resections for non-colorectal liver metastases [published online ahead of print, 2019 Oct 4]. *Surg Endosc*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07148-4>.
- Aghayan DL, Kalinowski P, Kazaryan AM, et al. Laparoscopic liver resection for non-colorectal non-neuroendocrine metastases: perioperative and oncologic outcomes. *World J Surg Oncol*. 2019 Sep;17(1):156. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1700-y>.
- Holzner PA, Makowiec F, Klock A, et al. Outcome after hepatic resection for isolated non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases in 100

- patients - the role of the embryologic origin of the primary tumor. *BMC Surg.* 2018 Oct;18(1):89. <https://doi.org/10.1186/s12893-018-0424-1>.
11. Sano K, Yamamoto M, Mimura T, et al. Outcomes of 1,639 hepatectomies for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases: a multicenter analysis. *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Sciences.* 2018 Nov;25(11):465–75. <https://doi.org/10.1002/jhbp.587>.
  12. Primrose JN. Surgery for colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* 2010;102(9):1313–8.
  13. Liang Y, Lin C, Zhang B, Cao J, Chen M, Shen J, et al. Perioperative outcomes comparing laparoscopic with open repeat liver resection for post-hepatectomy recurrent liver cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2020;79:17.
  14. Veereman G, Robays J, Verleye L, Leroy R, Rolfo C, Van Cutsem E, et al. Pooled analysis of the surgical treatment for colorectal cancer liver metastases. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;94(1):122–35.
  15. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnama-Azar AA, Felekouras E, Dillhoff M, Schmidt C, et al. Parenchymal-sparing versus anatomic liver resection for colorectal liver metastases: a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2017; 21(6):1076–85.
  16. Garritano S, Selvaggi F, Spampinato MG. Simultaneous minimally invasive treatment of colorectal neoplasm with synchronous liver metastasis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:9328250.
  17. Yoo TG, Cranshaw I, Broom R, Pandanaboyana S, Bartlett A. Systematic review of early and long-term outcome of liver resection for metastatic breast cancer: is there a survival benefit? *Breast.* 2017;32:162–72.
  18. Gandy RC, Bergamin PA, Haghighi KS. Hepatic resection of non-colorectal non-endocrine liver metastases. *ANZ J Surg.* 2017;87(10):810–4.
  19. Clift AK, Frilling A. Liver transplantation and multivisceral transplantation in the management of patients with advanced neuroendocrine tumours. *World J Gastroenterol.* 2018;24(20):2152–62.
  20. House MG, Ito H, Gonen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg.* 2010;210(5):744–52. 752–745.
  21. Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: a systematic review. *Surgery.* 2017;162(3):525–36.
  22. Montagnani F, Crivelli F, Aprile G, Vivaldi C, Pecora I, De Vivo R, et al. Long-term survival after liver metastasectomy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis of prognostic factors. *Cancer Treat Rev.* 2018;69:11–20.
  23. Neri F, Ercolani G, Di Gioia P, Del Gaudio M, Pinna AD. Liver metastases from non-gastrointestinal non-neuroendocrine tumours: review of the literature. *Updat Surg.* 2015;67(3):223–33.
  24. Slupski M, Jasinski M, Pierscinski S, Wicinski M. Long-term results of simultaneous and delayed liver resections of synchronous colorectal cancer liver metastases. *ANZ J Surg.* 2020;90:1119.
  25. Uggeri F, Ronchi PA, Goffredo P, Garancini M, Degrate L, Nespoli L, et al. Metastatic liver disease from non-colorectal, non-neuroendocrine, non-sarcoma cancers: a systematic review. *World J Surg Oncol.* 2015;13:191.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



2-a publikacija/ 2nd publication








The Impact of Chemotherapy and Transforming Growth  
Factor- $\beta$ 1 in Liver Regeneration after Hepatectomy among  
Colorectal Cancer Patients

**Rokas Račkauskas**, Raminta Lukšaitė-Lukštė , Rokas Stulpinas, Augustinas  
Baušys, Marius Paškoniš, Mindaugas Kvietkauskas, Vitalijus Sokolovas,  
Arvydas Laurinavičius and Kęstutis Strupas

Journal of Personalized Medicine. 2024, 14, 144.  
<https://doi.org/10.3390/jpm14020144>

## Article

# The Impact of Chemotherapy and Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 in Liver Regeneration after Hepatectomy among Colorectal Cancer Patients

Rokas Račkauskas <sup>1,\*</sup>, Raminta Lukšaitė-Lukšė <sup>2</sup>, Rokas Stulpinas <sup>3,4</sup>, Augustinas Baušys <sup>3</sup>, Marius Paškoniš <sup>1</sup>, Mindaugas Kvietkauskas <sup>1</sup>, Vitalijus Sokolovas <sup>1</sup>, Arvydas Laurinavičius <sup>3,4</sup>, and Kęstutis Strupas <sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Clinic of Gastroenterology, Nephrourology, and Surgery, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Ciurlionio Str. 21, LT-03101 Vilnius, Lithuania
  - <sup>2</sup> Department of Radiology, Nuclear Medicine and Medical Physics, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University, LT-03101 Vilnius, Lithuania
  - <sup>3</sup> Department of Pathology, Forensic Medicine and Pharmacology, Vilnius University, LT-03101 Vilnius, Lithuania
  - <sup>4</sup> National Center of Pathology, Affiliate of Vilnius University Hospital Santaros Clinics, LT-08406 Vilnius, Lithuania
- \* Correspondence: rokas.rackauskas@santa.lt; Tel.: +370-60190691

**Abstract:** An ongoing debate surrounds the impact of chemotherapy on post-hepatectomy liver regeneration in patients with colorectal cancer liver metastases (CRLM), with unclear regulatory mechanisms. This study sought to delve into liver regeneration post-resection in CRLM patients, specifically examining the roles of hepatocyte growth factor (HGF) and transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1). In this longitudinal observational study, 17 patients undergoing major liver resection for CRLM and 17 with benign indications as controls were enrolled. Liver regeneration within 30 postoperative days was assessed via CT, considering clinicopathological characteristics, liver enzymes, liver stiffness by elastography, and the impact of HGF and TGF- $\beta$ 1 on liver regeneration. The results revealed that the control group exhibited significantly higher mean liver regeneration volume ( $200 \pm 180$  mL) within 30 days postoperatively compared to the CRLM group ( $72 \pm 154$  mL);  $p = 0.03$ . Baseline alkaline phosphatase (AP) and TGF- $\beta$ 1 blood levels were notably higher in the CRLM group. Immunohistochemical analysis indicated a higher proportion of CRLM patients with high TGF- $\beta$ 1 expression in liver tissues compared to the control group ( $p = 0.034$ ). Correlation analysis showed that resected liver volume, baseline plasma HGF, AP, and albumin levels significantly correlated with liver regeneration volume. However, in multivariable analysis, only resected liver volume ( $\beta: 0.31$ ; 95% CI: 0.14–0.47,  $p = 0.01$ ) remained significant. In conclusion, this study highlights compromised liver regeneration in CRLM patients post-chemotherapy. Additionally, these patients exhibited lower serum TGF- $\beta$ 1 levels and reduced TGF- $\beta$ 1 expression in liver tissue, suggesting TGF- $\beta$ 1 involvement in mechanisms hindering liver regeneration capacity following major resection after chemotherapy.

**Keywords:** liver resection; regeneration; cancer; metastases



**Citation:** Račkauskas, R.; Lukšaitė-Lukšė, R.; Stulpinas, R.; Baušys, A.; Paškoniš, M.; Kvietkauskas, M.; Sokolovas, V.; Laurinavičius, A.; Strupas, K. The Impact of Chemotherapy and Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 in Liver Regeneration after Hepatectomy among Colorectal Cancer Patients. *J. Pers. Med.* **2024**, *14*, 144. <https://doi.org/10.3390/jpm14020144>

Academic Editor: Maximos Frountzas

Received: 12 December 2023

Revised: 19 January 2024

Accepted: 25 January 2024

Published: 28 January 2024



**Copyright:** © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Background

The colorectal cancer (CRC) incidence rate is growing. It is the third most common and second deadliest malignancy worldwide, with more than 1.9 million new cases and 935,000 cancer-related deaths annually [1]. Recent substantial progress in both diagnostic and therapeutic techniques has enabled the early detection and treatment of this disease [2]. In spite of these enhancements, every second CRC patient develops metastases, and the liver is the most common site [3]. The treatment of colorectal cancer liver metastases (CRLM) requires a multidisciplinary approach in order to apply complex strategies that encompass the synergistic application of systemic and local therapies. However, only



local treatment, such as surgical resection, may be curative. Despite the progress made in surgical techniques, the critical constraint in liver resection persists in the form of insufficient remnant liver volume and the subsequent risk of potentially lethal postoperative liver failure [4]. The current recommendation advocates preserving a minimum of 30% of the liver volume post-resection to avoid post-hepatectomy liver failure in patients treated with chemotherapy [5,6]. The liver is unique among solid organs in utilizing regenerative mechanisms to maintain its liver-to-bodyweight ratio consistently at 100%, aligning with the requirements for body homeostasis [7]. A substantial number of CRLM patients, previously categorized as unresectable, can now undergo complete resection due to the implementation of innovative strategies that facilitate the manipulation of liver volume (4). However, chemotherapy's impact on liver regeneration remains controversial, with conflicting evidence existing [2,8,9]. A healthy liver rapidly restores its mass, particularly within the initial week following a major resection. Subsequently, the pace of regeneration gradually decreases, ultimately ceasing between 6 months and 1-year post-hepatectomy (7). It is crucial to assess the impact of preoperative chemotherapy on liver regeneration, especially when planning a second or repeated hepatectomy. Biomarkers that would predict postoperative liver regeneration would be an option to personalize surgery and further improve CRLM treatment outcomes, although none are available currently. Several studies have investigated hepatocyte growth factor (HGF) and tumor growth factor  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), both recognized for their influence on liver volume regeneration and considered as pro- and anti-regenerative indicators, respectively [10,11]. Although, despite the fact that these potential biomarkers for post-hepatectomy liver regeneration are broadly investigated in preclinical research, there is a lack of evidence from clinical studies. Therefore, the objective of this study was to explore liver regeneration in patients undergoing liver resection for CRLM after chemotherapy, focusing on the roles of HGF and TGF- $\beta 1$  in this process.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Ethics

This longitudinal observational study was conducted between 2019 and 2023 at Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania. The study commenced after the protocol had received approval from the Vilnius University Regional Bioethics Committee (No. 2019/3-1112-605) and was conducted in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration of 1975. All the patients provided written informed consent before participating in the study.

### 2.2. Participants and Data Collection

Patients aged between 18 and 90 years who were scheduled to undergo  $\geq 2$  segments liver resection for CRLM after treatment with systemic chemotherapy or for benign disease were eligible for the study. Clinicopathologic and treatment data were collected; static liver function tests, elastography, and abdominal computed tomography (CT) were performed to evaluate liver stiffness and post-hepatectomy regeneration; and an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunohistochemistry (IHC) were performed for HGF and TGF- $\beta 1$ . For a detailed description of the experiments, see below. Synchronous liver metastases were defined as those detected at the time of presentation of the primary CRC, while liver metastases detected after diagnosis of the primary tumor, but absent at presentation, were defined as metachronous metastases [12].

### 2.3. Calculation of Liver Volume by CT

Abdominal CT was performed before liver resection (baseline) and on postoperative days (POD) 1 and 30. CT scans were performed using the GE Discovery 750hd (128 slices) system (GE HealthCare, Chicago, Illinois USA). Liver volume was calculated using Philips IntelliSpace Portal Image and Information Management Software, Liver volume, and segmentation analysis package, Version 12.1 2020 (Philips Medical Systems, The Netherlands).

#### 2.4. Liver Stiffness Analysis

Liver ultrasound elastography 2D-SWE (Canon Aplio i800 system, Canon Medical Systems Corporation, Otawara, Tochigi, Japan) was performed on the baseline, POD 1, and POD 30 using a convex probe in a supine position with the right arm elevated above the head. Measurements were performed in the right liver lobe, avoiding major blood vessels, and at least 1 cm away from the liver capsule. Ten measurements were performed in each patient, and the results were expressed in kPa. Measurements within the interquartile range to the median range (IQR/M) of less than 30% were accepted as being valid. The 2D-SWE imaging protocol was set according to Barr et al. [13].

#### 2.5. ELISA and Immunohistochemistry for HGF and TGF $\beta$ 1

Serum samples were collected on the day before surgery and POD 1, 7, and 30. ELISA assays were carried out using HGF (HGF Human Instant ELISA Kit, 128 Tests, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) and TGF  $\beta$  1 (TGF  $\beta$  1 Human Instant ELISA Kit, 128 Tests, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) antibodies according to the manufacturers' instructions.

For immunohistochemistry, 3  $\mu$ m paraffin-embedded sections of non-tumorous liver tissue from resected specimens were used. IHC for TGF  $\beta$  1 and HGF was performed with a multimer-technology-based detection system, ultraView Universal DAB (Ventana, Tucson, AZ, USA). The TGF  $\beta$  1 antibody (Rb mAb TGF beta 1 [EPR21143]; Abcam, Cambridge, UK) was applied at a 1:500 dilution and HGF antibody (rabbit, clone HPA-044088; Sigma-Aldrich, Burlington, Massachusetts, USA) was applied at a 1:50 dilution for 32 min, followed by the Ventana BenchMark XT automated immunostainer (Ventana, Tucson, AZ, USA) standard Cell Conditioner 1 (CC1, a proprietary buffer) at 95 °C for 8 min (TGF  $\beta$  1) and Cell Conditioner 2 (CC2, a proprietary buffer) at 91 °C for 8 min (HGF). Finally, the sections were developed in DAB at 37 °C for 8 min, counterstained with Mayer's hematoxylin, and mounted [14].

Digital images of stained slides were captured using the Aperio ScanScope XT Slide Scanner (Aperio Technologies, Vista, CA, USA) under 20 $\times$  objective magnification (0.5  $\mu$ m resolution) for analysis.

#### 2.6. Study Outcomes and Statistical Analysis

All participants were grouped into a (1) CRLM or (2) control group based on the type of liver tumor. The main study outcome was regenerated liver volume on POD 30. The impact of TGF  $\beta$  1 and HGF, together with other clinical variables, on liver regeneration was evaluated. Resected liver volume was defined as the difference between liver volume on baseline and POD 1. Regenerated liver volume was defined as the difference between liver volume on POD 30 and POD 1.

All statistical analyses were conducted using the statistical program SPSS 24.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD). Categorical variables are shown as proportions. An independent-samples *t*-test was used to compare continuous variables. Fisher's exact test or Pearson's chi-square test was used to analyze categorical variables, as appropriate. For correlation, Pearson's method was used. For multivariable analysis of variables' impact on liver regeneration, linear regression was performed. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant. GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) was used for graphs.

### 3. Results

#### 3.1. Patients

In total, 34 patients (17 in each group) were enrolled in the study. The baseline clinicopathologic characteristics were similar between the control and CRLM groups (Table 1). Indications for liver resection in the control group were echinococcosis (n = 6, 35.3%), cystadenoma (n = 5, 29.4%), follicular nodal hyperplasia (n = 1, 5.8%), hemangioma (n = 2, 11.9%), PEComa (n = 1, 5.8%), and liver cyst (n = 2, 11.9%). In the CRLM group, all patients

received preoperative chemotherapy. The exact chemotherapy regimens used for first-line treatment are shown in Table 1. Four (23.5%) patients received second-line chemotherapy with capecitabine (n = 3; 17.6%) or FOLFOX + immunotherapy (n = 1; 5.9%).

**Table 1.** Baseline clinicopathologic features of individuals who had liver resections in the control and CRLM groups. Data are shown as means with standard errors. Significance was considered when  $p < 0.05$ .

	Control Group (n = 17)	CRLM Group (n = 17)	p-Value	
Age (years), mean (SD)	50 ± 14.	59 ± 12	0.07	
Gender, M/F	5/12	5/12	0.99	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	30.7 ± 7.3	25.6 ± 5.9	0.07	
Comorbidities, n (%)	Cardiovascular	2 (11.7%)	9 (52.9%)	0.06
	Diabetes	2 (11.7%)	0 (0%)	0.48
	Other	1 (5.8%)	0 (0%)	0.99
Primary tumor site, n (%)	Cecum		2 (11.9%)	
	Hepatic flexure	N/A	2 (11.9%)	N/A
	Sigmoid colon		7 (41.2%)	
	Rectum		6 (35.3%)	
Number of metastases, n (%)	1		11 (64.7%)	
	2–5	N/A	4 (23.5%)	N/A
	>5		2 (11.8%)	
Type of metastases, n (%)	Synchronous	N/A	5 (29.4%)	N/A
	Metachronous		12 (70.6%)	
Preoperative CEA level (ng/mL), mean (SD)	N/A	44 ± 167	N/A	
Preoperative CA 19.9 (U/mL), mean (SD)	N/A	37 ± 78	N/A	
Median number of preoperative chemotherapy cycles (Q1–Q3)		N/A	8 (6; 12)	N/A
	FOLFOX	N/A	5 (29.4%)	N/A
Type of first-line preoperative chemotherapy, n (%)	FOLFOX + bevacizumab	N/A	7 (41.2%)	N/A
	XELOX	N/A	1 (5.9%)	N/A
	XELOX + bevacizumab	N/A	2, (11.9%)	
	Capecetabin	N/A	2, (11.9%)	

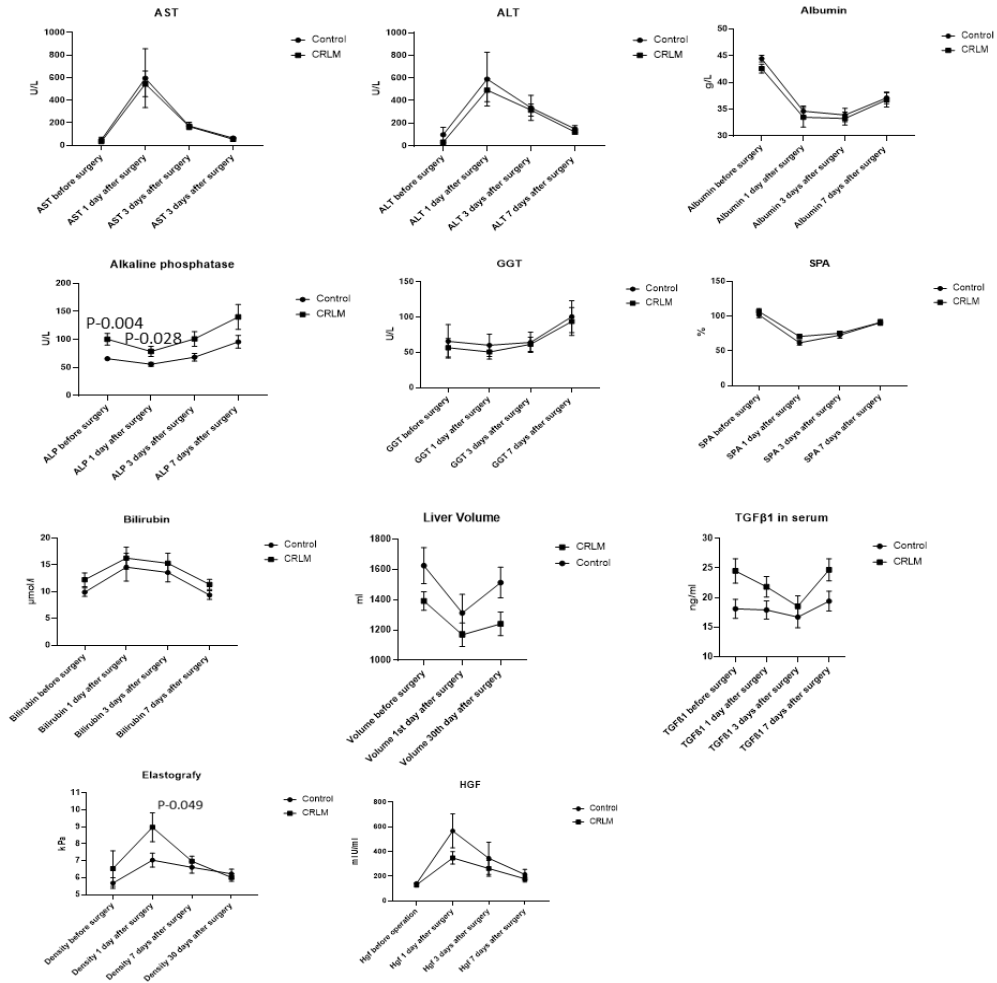
### 3.2. Liver Resection

The baseline total liver volume was similar between the control and CRLM groups, 1312 ± 505 mL vs. 1168 ± 321 mL ( $p = 0.327$ ). The most common type of surgery was atypical resection, and the mean resected liver volume was 312 ± 305 mL and 223 ± 307 mL in the control and CRLM groups, respectively ( $p = 0.401$ ) (Table 2). Postoperative complications occurred in three (17.6%) patients in each study group. One (5.9%) patient in each group had postoperative bilioma, and one (5.9%) patient suffered a surgical site infection. Additionally, in the control group, one (5.9%) patient developed a biliary fistula, and one (5.9%) patient in the CRLM group suffered postoperative ascites.

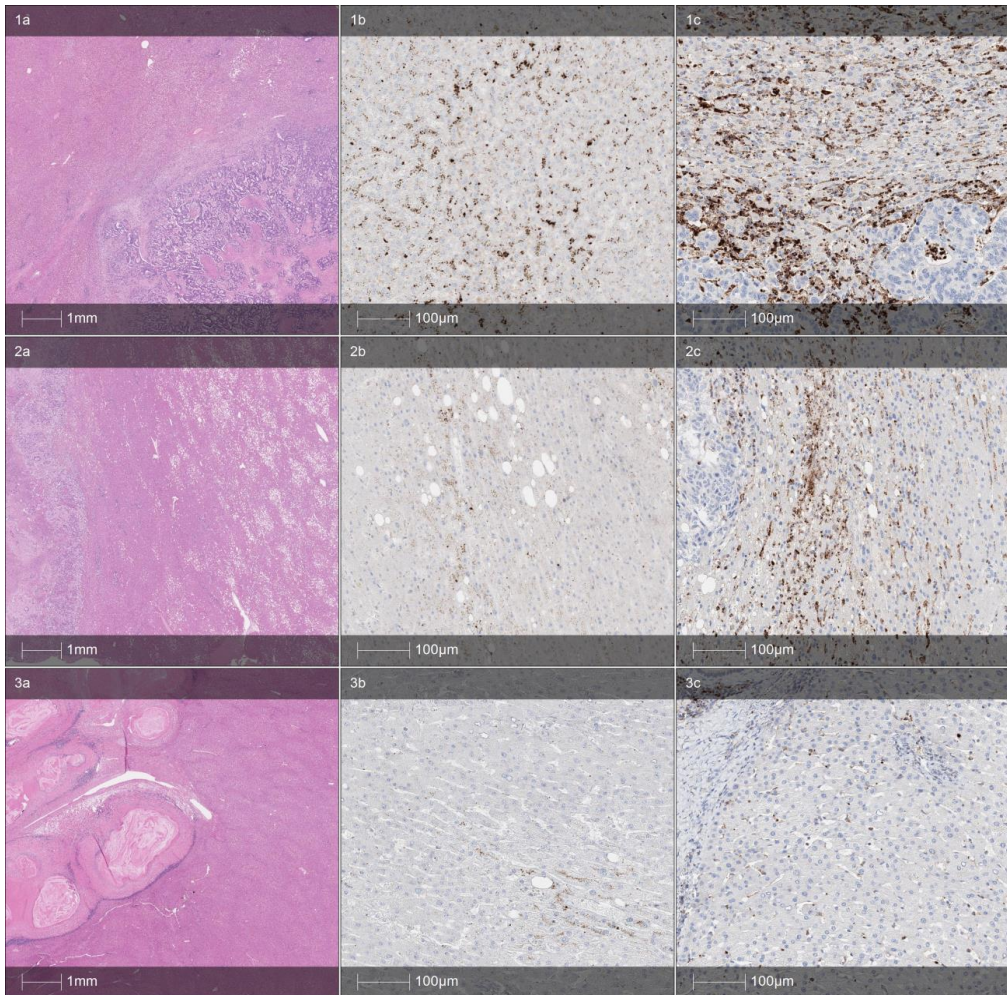
### 3.3. Postoperative Liver Regeneration

The mean liver regeneration volume within 30 days postoperatively was significantly higher in the control group (200 ± 180 mL) compared to the CRLM group (72 ± 154 mL);  $p = 0.03$ . Liver functions representing liver enzymes (AST, ALT, GGT), albumin, SPA, and HGF levels were similar between the control and CRLM groups before surgery and on

POD 1, 3, and 7. Baseline AP and TGF-β1 blood levels were significantly higher in the CRLM group. Liver stiffness was increased in the CRLM group on POD 1 (Figure 1). Immunohistochemical analysis confirmed that a higher proportion of patients in the CRLM group presented high expression of TGF-β1 in liver tissues compared to the control group ( $p = 0.034$ ) (Figure 2).

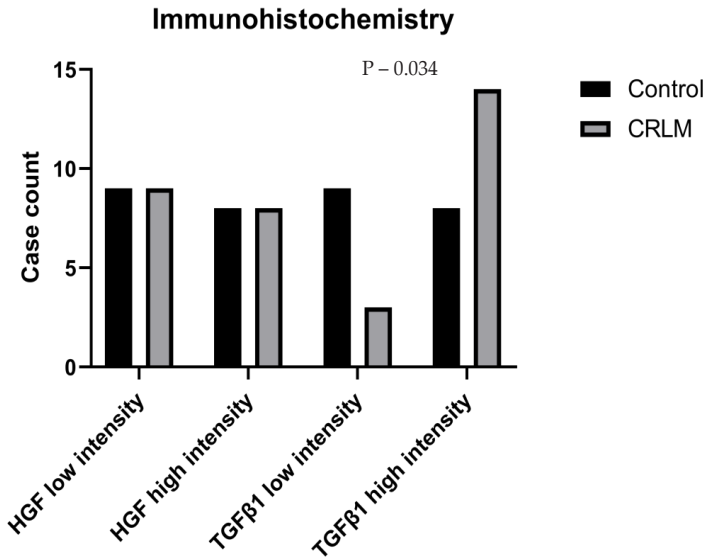


**Figure 1.** Dynamics of static liver function enzymes, liver stiffness, liver volume, and regeneration marker expression. Data are represented as means with standard deviation. Significance was achieved when  $p < 0.05$ .



[1a] Chemotherapy case A, H&E, intrahepatic metastasis of moderately differentiated colorectal adenocarcinoma (bottom right). [1b] HGF, granular cytoplasmic hepatocyte positivity of variable intensity. [1c] TGF- $\beta$ 1, strong positivity in dense intrasinusoidal cells with peritumoral concentration. [2a] Chemotherapy case B, H&E, intrahepatic metastasis of moderately differentiated colorectal adenocarcinoma (left). [2b] HGF, faint focal granular cytoplasmic hepatocyte positivity. [2c] TGF- $\beta$ 1, moderate positivity in dense intrasinusoidal cells with less pronounced peritumoral concentration. [3a] Control case C, H&E, echinococcosis (top left). [3b] HGF, faint granular cytoplasmic hepatocyte positivity in few cells. [3c] TGF- $\beta$ 1, moderate positivity in few scattered intrasinusoidal cells.

Figure 2. Cont.



**Figure 2.** Sample histology (hematoxylin–eosin, column (a)) and immunohistochemistry (HGF, column (b) and TGF, column (c)). 1 and 2—chemotherapy cases; 3—control group case. Graph of HGF and TGF-β1 intensity distribution among groups.

**Table 2.** Characteristics of metastasis and treatment in the chemotherapy group. Data are shown as means with standard error or percentage.

	Control Group (n = 17)	CRLM Group (n = 17)	p-Value
Type of liver resection, n (%)			0.21
Atypical	8 (47.1%)	11 (64.7%)	
Left lobectomy	4 (23.5%)	3 (17.6%)	
Right lobectomy	1 (5.9%)	0 (0%)	
Left hepatectomy	1 (5.9%)	1 (5.9%)	
Right hepatectomy	3 (17.6%)	0 (0%)	
ALPPS	0	2 (11.9%)	
Length of surgery (minutes), mean (SD)	181 ± 64	251 ± 168	0.12
Blood loss (mL), mean (SE)	520 ± 552	516 ± 648	0.98
Patients requiring postoperative blood transfusions, n (%)	6 (35.3%)	5 (29.4%)	0.58
Postoperative hemotransfusion units, mean (SD)	0.53 ± 1.12	0.76 ± 1.30	0.58

**3.4. Biomarkers for Liver Regeneration**

Baseline liver stiffness by elastography ( $R = -0.212$ ;  $p = 0.22$ ), plasma TGF ( $R = -0.198$ ;  $p = 0.26$ ), AST ( $R = 0.229$ ;  $p = 0.19$ ), ALT ( $R = 0.241$ ;  $p = 0.16$ ), GGT ( $R = 0.033$ ;  $p = 0.85$ ), SPA ( $R = -0.234$ ;  $p = 0.18$ ), and bilirubin ( $R = 0.044$ ;  $p = 0.80$ ) levels did not correlate with postoperative liver regeneration. In contrast, resected liver volume ( $R = 0.568$ ;  $p = 0.01$ ), baseline plasma HGF ( $R = 0.358$ ;  $p = 0.03$ ), AP ( $R = -0.361$ ;  $p = 0.03$ ), and albumin ( $R = 0.339$ ;  $p = 0.05$ ) levels had a significant correlation with liver regeneration. Subsequent multivariable linear regression showed that only resected liver volume ( $\beta: 0.31$ ; 95% CI: 0.14–0.47,  $p = 0.01$ ) significantly impacted liver regeneration (Table 3).

**Table 3.** Multivariable analysis of factors for postoperative liver regeneration.

Variable	$\beta$ Coefficient (95% Confidence Interval)	p-Value
Baseline HGF value	0.52 (−0.27–1.31)	0.189
Baseline albumin value	7.11 (−10.01–23.24)	0.403
Baseline alkaline phosphatase value	−1.403 (−2.95–0.14)	0.074
Resected liver volume	0.31 (0.14–0.47)	0.001

95% CI: 95% confidence interval.

#### 4. Discussion

This longitudinal observational study showed that CRLM patients with previous chemotherapy treatment have compromised liver regeneration capacity compared to those undergoing liver resections for benign pathology. Individuals with CRLM and previous chemotherapy treatment exhibit lower levels of TGF $\beta$ -1 in their blood and reduced TGF- $\beta$ 1 expression in the liver tissue. Thus, it can be assumed that TGF- $\beta$ 1 may be involved in mechanisms that hinder the capacity of liver regeneration following major resection after chemotherapy.

Recent advancements in surgery and chemotherapy have significantly improved the survival rates of patients with metastatic liver cancer, particularly those with CRLM [15]. Surgical resection continues to be the preferred treatment approach for isolated CRLM, demonstrating 5- and 10-year survival rates of approximately 40% and 25%, respectively [16]. While modern surgical techniques and effective intraoperative bleeding control contribute to preventing postoperative liver failure, emerging evidence suggests that the microstructure of liver parenchyma also plays a crucial role in both liver regeneration and the avoidance of postoperative liver failure [6,17–19]. As a result, currently, there is a strong recommendation for a meticulous selection process when choosing patients for major liver resection. It is advised to thoroughly assess liver volume and function to minimize the risk of postoperative liver failure, with a special emphasis on maintaining at least 30% of the liver as a future liver remnant, especially for patients after chemotherapy [5,20,21]. However, some conflicting evidence exists regarding chemotherapy's impact on liver regeneration. A recent meta-analysis suggests that neoadjuvant chemotherapy has no negative impact on post-hepatectomy liver regeneration [9,22]. Such findings contradict our current study, which revealed a significant decrease in regenerated liver volume among patients with CRLM who underwent chemotherapy when compared to controls who underwent surgery for benign pathology. The differences between the previous and current findings may be attributed to the robust methodology of the present study. First, we longitudinally observed the patients and measured liver volume at baseline, on POD 1 and POD 30. Second, we had a control group that consisted of chemotherapy treatment-naïve patients with benign pathology.

The process of the restoration of liver volume involves the replication of different intrahepatic cell types, accompanied by an enlargement of cell size. The timing of hepatocyte replication onset and its peak varies across species [4]. In humans, following partial hepatectomy, intracellular signaling pathways in hepatocytes are rapidly activated within minutes, although the specific mechanisms triggering these pathways remain unclear [7]. The primary mechanism for liver regeneration after both acute and chronic liver injury appears to be the compensatory proliferation of remaining hepatocytes. Moreover, various studies have acknowledged the occurrence of transdifferentiation between hepatocytes and cholangiocytes [23].

The exact pathological mechanisms of how chemotherapy impairs liver regeneration remain unknown, but HGF and TGF- $\beta$ 1 may be involved in the initiation and termination of regeneration [11,24,25]. These factors' role has been widely investigated in preclinical research, but there is a lack of evidence from clinical studies. It is considered that HGF participates in liver regeneration in the proliferation stage by inducing mitosis [26]. This event happens as a follow-up to increased portal blood flow to remaining segments and

might increase liver stiffness [27]. Once an adequate liver volume is achieved, TGF- $\beta$ 1 acts as a brake on the regeneration process by downregulating HGF synthesis [28]. In the present study, we investigated these molecules in a clinical setting. Our experiments showed for the first time that CRLM patients treated with chemotherapy have lower TGF- $\beta$ 1 serum levels and TGF- $\beta$ 1 expression in liver tissue by immunohistochemistry. Further, we showed increased liver stiffness in the CRLM group on POD 1, confirming previous evidence that the start of liver regeneration is not mediated through edema [29].

Biomarkers for postoperative liver regeneration may improve CRLM treatment outcomes because they would allow a personalization of surgical treatment and may avoid omitting the surgery in patients with borderline insufficient remnant liver volume. Liver function representing enzymes has been investigated as a potential biomarker for regeneration, and some combinational scores are available [30–32]. The current study investigated a panel of liver enzymes, albumin, SPA, liver stiffness by elastography, and serum HGF and TGF- $\beta$ 1 correlation with liver regeneration and found that resected liver volume, baseline serum HGF, alkaline phosphatase, and albumin levels have a moderate correlation. However, subsequent multivariable analysis showed only resected liver volume as an independent predictor for liver regeneration. Of course, the present study has a relatively small sample size; thus, it may be underpowered for biomarker analysis.

The current study has some limitations. First, this study is not a randomized trial, due to the nature of the selection criteria and specific pathology; multicenter randomized trials might provide more in-depth evidence. Secondly, HGF and TGF- $\beta$ 1 are only a part of a multiprotein family involved in mechanisms in liver regeneration. Thirdly, it needs to be further investigated whether HGF and TGF- $\beta$ 1 tissue expression is associated with induction by chemotherapy or tumor burden.

## 5. Conclusions

This study showed that CRLM patients with previous chemotherapy treatment have compromised liver regeneration capacity compared to patients with benign pathology. Individuals with CRLM and previous chemotherapy treatment exhibit lower serum TGF- $\beta$ 1 levels and reduced TGF- $\beta$ 1 expression in the liver tissue. Thus, it can be assumed that TGF- $\beta$ 1 may be involved in mechanisms that hinder the capacity of liver regeneration following major resection after chemotherapy.

**Author Contributions:** Conceptualization, R.R., R.L.-L. and K.S.; methodology, R.R., A.B., K.S. and A.L.; software, R.L.-L.; validation, R.R., R.L.-L., R.S., A.B., M.P., M.K., V.S., A.L. and K.S.; formal analysis, R.R., A.B., R.L.-L. and M.K.; investigation, R.R., M.P., V.S. and M.K.; data curation, A.L. and K.S.; writing—original draft preparation, R.R.; writing—review and editing, R.L.-L., R.S., A.B. and M.K.; visualization, R.R. and R.S.; supervision, A.L. and K.S.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Vilnius University Regional Bioethics Committee (No. 2019/3-1112-605 and date of approval 26 March 2019).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. Written informed consent has been obtained from the patient(s) to publish this paper.

**Data Availability Statement:** The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

**Acknowledgments:** Our gratitude is extended to the lab staff of National Center of Pathology for their expertise in introducing and calibrating immunohistochemical stains, as well as their meticulous work in producing the slides. Special thanks are extended to Aida Laurinavičienė, the Head of the Pathology Laboratory, for contributing to the Materials and Methods Section.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.



### Abbreviations

ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
ALPPS	Associating liver partition and portal vein ligation surgery
AST	Aspartate aminotransferase
BMI	Body mass index
CA 19.9	Cancer antigen 19.9
CEA	Carcinoembryonic antigen
C-D	Clavien–Dindo
CT	Computed tomography
FNH	Focal nodular hyperplasia
FOLFOX	Leucovorin, fluoruracil, oxaliplatin
GE	General Electrics
GGT	Gamma-glutamyl transferase
HGF	Hepatocyte growth factor
IHC	Immunohistochemistry
SPA	Prothrombin
TGF-β1	Tumor growth factor β1
XELOX	Oxaliplatin and capecitabine

### References

- Sung, H.A.-O.; Ferlay, J.; Siegel, R.A.-O.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* **2021**, *71*, 209–249. [\[CrossRef\]](#)
- Inoue, Y.; Fujii, K.; Tashiro, K.; Ishii, M.; Masubuchi, S.; Yamamoto, M.; Shimizu, T.; Asakuma, M.; Hirokawa, F.; Hayashi, M.; et al. Preoperative Chemotherapy May Not Influence the Remnant Liver Regenerations and Outcomes After Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis. *World J. Surg.* **2018**, *42*, 3316–3330. [\[CrossRef\]](#)
- Maneikyte, J.; Bausys, A.; Leber, B.; Horvath, A.; Feldbacher, N.; Hoefler, G.; Strupas, K.; Stiegler, P.; Schemmer, P. Dietary glycine decreases both tumor volume and vascularization in a combined colorectal liver metastasis and chemotherapy model. *Int. J. Biol. Sci.* **2019**, *15*, 1582–1590, (1449-2288 (Electronic)). [\[CrossRef\]](#)
- Balzan, S.; Belghiti, J.; Farges, O.; Ogata, S.; Sauvanet, A.; Delefosse, D.; Durand, F. 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. [\[CrossRef\]](#)
- Clavien, P.-A.; Petrowsky, H.; DeOliveira, M.L.; Graf, R. Strategies for Safer Liver Surgery and Partial Liver Transplantation. *N. Engl. J. Med.* **2007**, *356*, 1545–1559. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Jones, R.P.; Stättner, S.; Sutton, P.; Dunne, D.F.; McWhirter, D.; Fenwick, S.W.; Malik, H.Z.; Poston, G.J. Controversies in the oncological management of liver limited stage IV colorectal cancer. *Surg. Oncol.* **2014**, *23*, 53–60. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Michalopoulos, G.K.; Bhushan, B. Liver regeneration: Biological and pathological mechanisms and implications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *18*, 40–55. [\[CrossRef\]](#)
- Sturesson, C.; Nilsson, J.; Eriksson, S.; Spelt, L.; Andersson, R. Limiting factors for liver regeneration after a major hepatic resection for colorectal cancer metastases. *HPB* **2013**, *15*, 646–652. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Pavel, M.C.; Casanova, R.; Estalella, L.; Memba, R.; Llacer-Millan, E.; Julia, E.; Merino, S.; Geoghegan, J.; Jorba, R. Impact of neoadjuvant chemotherapy on post-hepatectomy regeneration for patients with colorectal cancer liver metastasis—Systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2023**, *49*, 533–541. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Tao, Y.; Wang, M.; Chen, E.; Tang, H. Liver Regeneration: Analysis of the Main Relevant Signaling Molecules. *Mediat. Inflamm* **2017**, *2017*, 4256352. [\[CrossRef\]](#)
- Romero-Gallo, J.; Sozmen Eg Fau-Chytil, A.; Chytil, A. Fau-Russell, W.E.; Russell We Fau-Whitehead, R.; Whitehead R. Fau-Parks, W.T.; Parks Wt Fau-Holdren, M.S.; Holdren Ms Fau-Her, M.F.; Her Mf Fau-Gautam, S.; Gautam S. Fau-Magnuson, M.; Magnuson M. Fau-Moses, H.L.; et al. Inactivation of TGF-beta signaling in hepatocytes results in an increased proliferative response after partial hepatectomy. *Oncogene* **2005**, *24*, 3028–3041, (0950-9232 (Print)).
- Siriwardena, A.A.-O.; Serrablo, A.; Fretland Å., A. A.-O.; Wigmore, S.J.; Ramia-Angel, J.A.-O.; Malik, H.Z.; Stättner, S.; Søreide, K.; Zmora, O.; Meijerink, M.; et al. Multisocietal European consensus on the terminology, diagnosis, and management of patients with synchronous colorectal cancer and liver metastases: An E-AHPBA consensus in partnership with ESSO, ESCP, ESGAR, and CIRSE. *Br. J. Surg.* **2023**, *110*, 1161–1170, (1365-2168 (Electronic)).
- Barr, R.A.-O.; Wilson, S.A.-O.; Rubens, D.A.-O.X.; Garcia-Tsao, G.; Ferraioli, G.A.-O.X. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Therap. Adv. Gastroenterol.* **2022**, *15*, 17562848221140657, (1527-1315 (Electronic)). [\[CrossRef\]](#)

14. Laurinavicius, A.; Plancoulaine, B.; Laurinaviciene, A.; Herlin, P.; Meskauskas, R.; Baltrusaityte, I.; Besusparis, J.; Dasevicius, D.; Elie, N.; Iqbal, Y.; et al. A methodology to ensure and improve accuracy of Ki67 labelling index estimation by automated digital image analysis in breast cancer tissue. *Breast Cancer Res.* **2014**, *16*, R35. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Sandhu, J.; Lavingia, V.; Fakih, M. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. *J. Surg. Oncol.* **2019**, *119*, 564–582. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Kvietkauskas, M.A.-O.; Zitkute, V.A.-O.; Leber, B.A.-O.; Strupas, K.; Stiegler, P.; Schemmer, P.A.-O. Dietary Melatonin and Glycine Decrease Tumor Growth through Antiangiogenic Activity in Experimental Colorectal Liver Metastasis. *Nutrients* **2021**, *13*, 2035, (2072-6643 (Electronic)). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Vauthey, J.N.; Pawlik, T.M.; Ribero, D.; Wu, T.T.; Zorzi, D.; Hoff, P.M.; Xiong, H.Q.; Eng, C.; Lauwers, G.Y.; Mino-Kenudson, M.; et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J. Clin. Oncol.* **2006**, *24*, 2065–2072. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Kingham, T.P.; Correa-Gallego, C.; D'Angelica, M.L.; Gönen, M.; DeMatteo, R.P.; Fong, Y.; Allen, P.J.; Blumgart, L.H.; Jarnagin, W.R. Hepatic parenchymal preservation surgery: Decreasing morbidity and mortality rates in 4152 resections for malignancy. *J. Am. Coll. Surg.* **2014**, *220*, 471–479, (1879-1190 (Electronic)). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Mullen, J.T.; Ribero, D.; Fau-Reddy, S.K.; Reddy Sk Fau Donadon, M.; Donadon, M.; Fau-Zorzi, D.; Zorzi, D.; Fau-Gautam, S.; Gautam, S.; Fau-Abdalla, E.K.; et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J. Am. Coll. Surg.* **2007**, *204*, 854–862, (1072-7515 (Print)). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Rahnemai-Azar, A.A.; Cloyd, J.M.; Weber, S.M.; Dillhoff, M.; Schmidt, C.; Winslow, E.R.; Pawlik, T.M. Update on Liver Failure Following Hepatic Resection: Strategies for Prediction and Avoidance of Post-operative Liver Insufficiency. *J. Clin. Transl. Hepatol.* **2018**, *6*, 97–104. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Milana, F.A.-O.; Famularo, S.A.-O.; Diana, M.A.-O.; Mishima, K.A.-O.; Reitano, E.A.-O.; Cho, H.D.; Kim, K.H.; Marescaux, J.A.-O.; Donadon, M.A.-O.; Torzilli, G.A.-O. How Much Is Enough? A Surgical Perspective on Imaging Modalities to Estimate Function and Volume of the Future Liver Remnant before Hepatic Resection. *Diagnostics* **2023**, *13*, 2726, (2075-4418 (Print)). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Done, J.A.-O.; Papanikolaou, A.; Stem, M.; Radomski, S.N.; Chen, S.Y.; Atallah, C.; Efron, J.E.; Safar, B. Impact of preoperative chemotherapy on perioperative morbidity in combined resection of colon cancer and liver metastases. *J. Gastrointest. Surg.* **2023**, *27*, 2380–2387, (1873-4626 (Electronic)). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Huang, R.A.-O.; Zhang, X.; Gracia-Sancho, J.; Xie, W.A.-O.X. Liver regeneration: Cellular origin and molecular mechanisms. *Liver Int.* **2022**, *42*, 1486–1495, (1478-3231 (Electronic)). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Sparrelid, E.; Johansson, H.; Gilg, S.; Nowak, G.; Ellis, E.; Isaksson, B. Serial Assessment of Growth Factors Associated with Liver Regeneration in Patients Operated with Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy. *Eur. Surg. Res.* **2018**, *59*, 72–82, (1421-9921 (Electronic)). [[CrossRef](#)]
25. Matsumoto, K.; Miyake, Y.; Fau-Umeda, Y.; Umeda, Y.; Fau-Matsushita, H.; Matsushita, H.; Fau-Matsuda, H.; Matsuda, H.; Fau-Takaki, A.; Takaki, A.; et al. Serial changes of serum growth factor levels and liver regeneration after partial hepatectomy in healthy humans. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 20877–20889, (1422-0067 (Electronic)). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Michalopoulos, G.K. Principles of liver regeneration and growth homeostasis. *Compr. Physiol.* **2013**, *3*, 485–513, (2040-4603 (Electronic)). [[PubMed](#)]
27. Kobayashi, K.; Hirota, S.; Kako, Y.; Yamamoto, S.; Takaki, H.; Yamakado, K. Changes in liver stiffness on real-time tissue elastography before and after occlusion of spontaneous portosystemic shunts. *Diagn. Interv. Imaging* **2017**, *98*, 321–326, (1095-8673 (Electronic)). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Lee, S.C.; Jeong, H.J.; Choi, B.J.; Kim, S.J. Role of the spleen in liver regeneration in relation to transforming growth factor- $\beta$ 1 and hepatocyte growth factor. *J. Surg. Res.* **2015**, *196*, 270–277. [[CrossRef](#)]
29. Fausto, N.; Campbell, J.S.; Riehle, K.J. Liver Regeneration. *Hepatology* **2006**, *43*, S45–S53. [[CrossRef](#)]
30. Mai, R.A.-O.; Wang, Y.Y.; Bai, T.; Chen, J.; Xiang, B.D.; Wu, G.A.-O.; Wu, F.X.; Li, L.A.-O.; Ye, J.Z. Combination of ALBI and APRI to Predict Post-Hepatectomy Liver Failure after Liver Resection for HBV-Related HCC Patients. *Cancer Manag. Res.* **2019**, *11*, 8799–8806, (1179-1322 (Print)). [[CrossRef](#)]
31. Nanashima, A.; Tobinaga, S.; Fau-Abo, T.; Abo, T.; Fau-Nonaka, T.; Nonaka, T.; Fau-Takeshita, H.; Takeshita, H.; Fau-Hidaka, S.; Hidaka, S.; et al. Reducing the incidence of post-hepatectomy hepatic complications by preoperatively applying parameters predictive of liver function. *J. Hepatobiliary Pancreat Sci.* **2010**, *17*, 871–878, (1868-6982 (Electronic)). [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Primavesi, F.; Maglione, M.; Cipriani, F.; Denecke, T.; Oberkofler, C.E.; Starlinger, P.; Dasari, B.V.M.; Heil, J.; Sgarbura, O.; Soreide, K.; et al. E-AHPBA-ESSO-ESSR Innsbruck consensus guidelines for preoperative liver function assessment before hepatectomy. *Br. J. Surg.* **2023**, *110*, 1331–1347. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

3-ia publikacija/ 3rd publication

Outcomes of elective liver surgery worldwide:  
a global, prospective, multicenter,  
cross-sectional study

The LiverGroup.org Collaborative

International Journal of Surgery. 2023 Dec 1;109(12):3954-3966.  
doi: 10.1097/JS9.0000000000000711.

# Outcomes of elective liver surgery worldwide: a global, prospective, multicenter, cross-sectional study

The LiverGroup.org Collaborative\*

**Background:** The outcomes of liver surgery worldwide remain unknown. The true population-based outcomes are likely different to those vastly reported that reflect the activity of highly specialized academic centers. The aim of this study was to measure the true worldwide practice of liver surgery and associated outcomes by recruiting from centers across the globe. The geographic distribution of liver surgery activity and complexity was also evaluated to further understand variations in outcomes.

**Methods:** LiverGroup.org was an international, prospective, multicenter, cross-sectional study following the Global Surgery Collaborative Snapshot Research approach with a 3-month prospective, consecutive patient enrollment within January–December 2019. Each patient was followed up for 90 days postoperatively. All patients undergoing liver surgery at their respective centers were eligible for study inclusion. Basic demographics, patient and operation characteristics were collected. Morbidity was recorded according to the Clavien–Dindo Classification of Surgical Complications. Country-based and hospital-based data were collected, including the Human Development Index (HDI). (NCT03768141).

**Results:** A total of 2159 patients were included from six continents. Surgery was performed for cancer in 1785 (83%) patients. Of all patients, 912 (42%) experienced a postoperative complication of any severity, while the major complication rate was 16% (341/2159). The overall 90-day mortality rate after liver surgery was 3.8% (82/2,159). The overall failure to rescue rate was 11% (82/722) ranging from 5 to 35% among the higher and lower HDI groups, respectively.

**Conclusions:** This is the first to our knowledge global surgery study specifically designed and conducted for specialized liver surgery. The authors identified failure to rescue as a significant potentially modifiable factor for mortality after liver surgery, mostly related to lower Human Development Index countries. Members of the LiverGroup.org network could now work together to develop quality improvement collaboratives.

**Keywords:** failure to rescue, global surgery, human development index, liver surgery, morbidity, mortality, outcomes

## Introduction

The most common indications for liver surgery include primary cancer, such as hepatocellular and cholangiocarcinoma, liver metastases, mostly colorectal, and benign liver lesions, including hydatid liver disease. Asia and the Western Pacific have the highest liver malignancy mortality rates nearing 20%, especially in upper-middle-income areas, while the lowest rates are observed in South America, Europe, South-East Asia, as well as in low-middle-income regions<sup>[1]</sup>. Liver cancer deaths were over 800 000 in 2020, with the highest rates observed in Eastern Asia and Northern Africa<sup>[2]</sup>. Furthermore, it has been shown that socioeconomic factors have a significant impact on liver cancer

## HIGHLIGHTS

- International snapshot study following the global surgery collaborative approach.
- Over 2000 patients were included from all continents.
- The 90-day mortality rate after liver surgery was 4%.
- The failure to rescue rate ranged from 5 to 35% among higher and lower Human Development Index (HDI) groups.
- There is a great need to develop quality improvement collaboratives worldwide.

Sponsorships or competing interests that may be relevant to content are disclosed at the end of this article.

Corresponding author. Address: Organ Transplant Center of Excellence, King Faisal Specialist Hospital and Research Centre, 7790, 2602, Al Maather, Riyadh 12713, Saudi Arabia. Tel.: +966 552 815 074. E-mail: Dimitri.Raptis@gmail.com (D.A. Raptis), and Tel.: +966 554 945 576. E-mail: massimo.malago@gmail.com (M. Malago).

Copyright © 2023 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

International Journal of Surgery (2023) 109:3954–3966

Received 29 May 2023; Accepted 14 August 2023

Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website, [www.ijso.com/international-journal-of-surgery](http://www.ijso.com/international-journal-of-surgery).

\*Members are listed in the Appendix.

Published online 4 October 2023

<http://dx.doi.org/10.1097/JS9.0000000000000711>

outcomes<sup>[3]</sup>. The Human Development Index (HDI) is a metric of life expectancy, education, and standard of living, developed to assess social and economic differences among countries<sup>[4]</sup>. This metric is therefore useful to compare outcomes after liver surgery in different regions across the world.

Apart from being the only potentially curative approach for many liver malignancies<sup>[5]</sup>, hepatobiliary surgery is often a vital intervention in managing benign liver diseases, such as large symptomatic liver cysts, hepatic adenomas, and hydatid liver disease, among others<sup>[6]</sup>. Liver surgery ranges vastly in degrees of complexity and relies on strong cohesive multidisciplinary care. However, access to safe surgery of the liver worldwide is yet to be addressed. It is in this context that identifying the gaps in global surgery of the liver can help pinpoint modifiable domains in healthcare provision and perioperative care to improve the accessibility and safety of surgery worldwide. A light was shed on the gross inequality in surgery and anesthesia care in the world by the former President of the World Bank, Jim Yong Kim, in his statement to promote the inclusion of surgical care in the global health agenda that 'surgical care is an indivisible, indispensable part of healthcare'<sup>[7]</sup>. As the need to upscale healthcare systems, infrastructure, and education in underserved countries is increasingly evident, global surgery, a field of research and advocacy to improve surgical care outcomes not restricted to specific diseases, populations, or geographical regions, is of mounting significance today<sup>[8,9]</sup>. Thus, global surgery research should not only focus on 'essential', cost-effective general surgical procedures<sup>[10]</sup> but also on highly specialized surgery, such as hepatobiliary.

Ultimately, the true demographics worldwide in terms of activity and outcomes of hepatobiliary surgery remain unknown and surgery of the liver as we know it reflects the activity of highly specialized academic centers. In addition, the true population-based outcomes are likely different to those vastly reported from high-volume academic centers<sup>[11-13]</sup>. A comprehensive understanding of the global necessity for surgical interventions is paramount to address the significant health challenges faced by populations worldwide. However, it is equally crucial to acknowledge and analyze the barriers to accessing surgical care, including workforce shortages and quality concerns, to effectively enhance global surgical standards. The importance of this endeavor lies in its potential to mitigate disparities and optimize hepatobiliary surgical outcomes across diverse healthcare settings<sup>[14]</sup>.

In this International Liver Surgery Outcomes Study, the primary objective was to measure the true worldwide practice of liver surgery and associated outcomes by recruiting from centers across the globe, committing to consecutive case registration and rigorous data validation. The geographic distribution of liver surgery activity and complexity was also evaluated to further understand variations in outcomes.

## Methods

### Study design

LiverGroup.org was an international, prospective, multicenter, cross-sectional study following the Global Surgery Collaborative Snapshot Research approach which was introduced in the UK in 2013<sup>[15]</sup>. Such research methodology provides a worldwide population-based overview of the current clinical practice and

allows for hypothesis generating comparative analyses. The study protocol was registered in advanced at ClinicalTrials.gov (NCT03768141) and audit approval was obtained by the Royal Free Hospital London, UK. This work is reported in line with the strengthening the reporting of cohort, cross-sectional and case-control studies in surgery (STROCSS) criteria<sup>[16]</sup> (Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/JJS9/B128>).

### Study interval

The project and study design were initiated in May 2017, center recruitment in September 2018, with a 3-month of prospective, consecutive patient enrollment within January to December 2019. Each patient was followed up for up to 90 days post-operatively. None of the participating centers were affected by the first peak of COVID-19 during the study period<sup>[17]</sup>.

### Center inclusion and recruitment

Any surgeon performing liver surgery was eligible to participate and there were no exclusion criteria for center participation, to reflect the nature of this global surgery study. Centers were recruited through various methods, including: collaborative networks and partnerships with healthcare institutions, through national societies of surgical trainees, through different associations and societies by promoting our study to their members, through research collaborations with centers that had prior projects with the study investigators, through preselected country and regional leaders dedicated to recruit centers within their region, through dissemination of study information at conferences, through multiple emails and newsletters, social media, instant messaging groups, by utilizing personal contacts, and referrals within the global surgery community.

### Participants and procedures

All patients undergoing liver surgery at their respective centers were eligible for study inclusion. The inclusion criteria were patients of 18 years of age or older, any indication for surgery, including surgery for both benign and malignant disease, and all minimally invasive approaches. The exclusion criteria were patients undergoing liver transplantation, liver biopsies, or image-guided liver ablation alone. For this manuscript, only single-stage liver resections were included, two-stage liver resection<sup>[18]</sup> for the purposes of liver parenchyma augmentation were excluded. It was predetermined at the beginning of the study design that data on two-stage liver resections would warrant separate examination and documentation. The purpose of the present study was to report the true morbidity and mortality associated with liver surgery. Only reason I would delete this is because it sounds like a bias introduced rather than a measure to minimise it (which I believe was the intention).

### Data

Basic demographics, patient and operation characteristics were collected. The complexity of liver surgery was defined according to certain criteria and each criterion was given a single point (maximum 13) to create the Liver Surgery Complexity Score. Morbidity was recorded according to the Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications<sup>[19]</sup>, the FABIB Liver Surgery-Specific Classification<sup>[20]</sup> and the novel Comprehensive

Complication Index (CCI)<sup>[21]</sup> up to 90 days postoperatively. Major complications were defined as Clavien–Dindo grade  $\geq 3a$  (any complication requiring an intervention or organ failure). High-volume centers were defined as those having submitted at least 30 cases over the 3-month recruitment period (extrapolating it to 120 cases annually). The failure-to-rescue rate was calculated by dividing the number of patients that died after surgery over the total number of patients with complications<sup>[22]</sup>. All data were collected using the LiverGroup.org specially designed electronic Case Report Form (eCRF). Furthermore, country-based and hospital-based data were collected, including the Human Development Index (HDI)<sup>[4]</sup>, Gross National Income (GNI)<sup>[23]</sup>, Education Index<sup>[23]</sup>, Life Expectancy Index (LEI)<sup>[23]</sup>, and the Total Health Expenditure<sup>[24]</sup>. These parameters were used to compare the outcomes of liver surgery worldwide. Cost analysis was conducted using the validated AssesSurgery GmbH calculator<sup>[25]</sup> only for European countries, including Switzerland and the United States of America. All values in Euro or Swiss Francs were converted to US Dollars for comparisons and uniform reporting purposes.

### Power considerations

This study aimed for the maximum number of patients able to recruit. Assuming a 90-day mortality rate of 5 and 50% reduction to 2.5%, an alpha error of 0.05, power of 80%, the sample size calculation revealed the need for 1828 patients to be recruited. When adjusting for 10% drop-out or missing data rate, the final sample size calculation was set at 2011 cases in total.

### Statistical methods

Continuous variables were compared with the Student *t*-test, the Mann–Whitney *U* test and the Kruskal–Wallis *H* test or one-way ANOVA where appropriate. Differences among proportions derived from categorical data were compared using the Fisher and the Pearson  $\chi^2$ -tests, where appropriate. The Complexity of Liver Surgery Score (maximum score 13) was internally validated using the intraclass collection coefficient and the Cronbach's alpha test. ROC curve analysis was used to assess its predictive value and the Yuden's index to identify the optimal score cut-off point. A multivariable, binary regression analysis was performed to identify independent factors of 90-day mortality. The nature of missingness and proportions of missing data per variable were assessed. Variables containing data *missing completely at random* and missing in fewer than 10% of observations were handled as complete case analysis<sup>[26]</sup>. Cases with missing outcome only (morbidity and mortality) data were excluded and there were no attempts to perform multiple imputation calculations to replace them. All *P*-values were 2-sided and considered statistically significant if  $P < 0.05$ . Statistical analysis was performed using R version 3.3.2 (R Core Team, GNU GPL v2 License), R Studio version 1.0.44 (RStudio, Inc. GNU Affero General Public License v3, 2016) with the graphical user interface (GUI) rBiostatistics.com (rBiostatistics.com, 2017).

## Results

### Participants

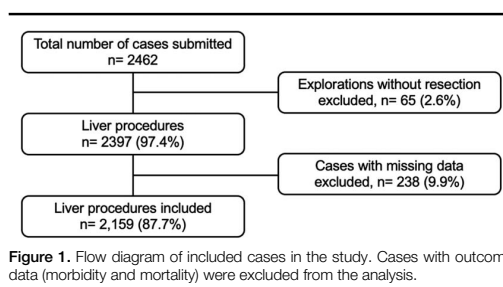
A total of 2159 patients were included (Fig. 1) from six continents, 36 countries (Fig. 2), and 136 institutions. Demographics, disease, and operation characteristics are reported in Tables 1 and 2.

Surgery was performed for cancer in 1785 (82.7%) patients, of whom 296 (13.7%) had received a liver resection previously. In 914 (42.3%) patients the indication for resection was colorectal liver metastases (CRLM), while in 386 (17.9%) it was hepatocellular carcinoma (HCC) (Table 1). Minimally invasive surgery was performed in 512 patients (23.7%) patients (Table 2). A total of 781 (36.3%) underwent liver wedge (nonanatomical) resections. Additional to surgery, intraoperative ablations of liver lesions were performed in 136 (6.3%) of patients. The overall mean Complexity of Liver Surgery Score was 0.6 (SD 0.8), ranging from 0 to 6. This score could discriminate morbidity and mortality in a relatively linear manner; higher the score, higher the morbidity (ranging from 11% to 75%) and mortality (3% to 29%, respectively,  $P < 0.001$ ) rates were at 90 days postoperatively (Supplementary Figure 14, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/JS9/B126>). Similarly, on multivariable analysis, the complexity of the liver sugary score, with a cut-off of 2 points (Supplementary Figure 15 Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/JS9/B126>), was identified as an independent predictor of mortality (OR 3.83, 95% CI: 2.27–6.37,  $P < 0.001$ ) (Supplementary Figure 16 Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/JS9/B126>). Figure 4.

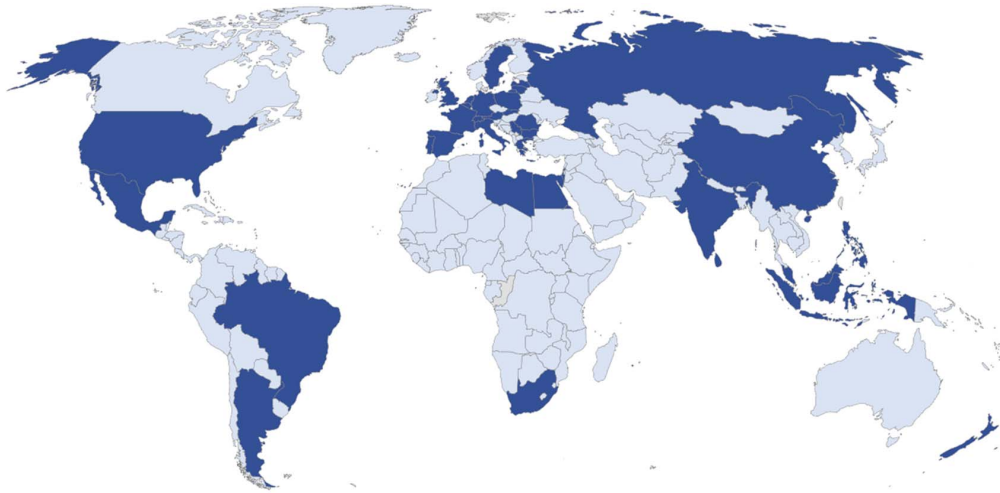
In 211 (9.8%) patients, liver resection was performed together with a form of biliary and/or venous reconstruction. The median intraoperative and first 24 h postoperatively packed red blood cell (RBC) transfusion was 0 (10th–90th percentile: 0–1). Finally, a total of 1434 (80.1%) patients were successfully extubated in the operation room (Table 2).

### Outcomes

Outcomes were measured from the completion of surgery up until 90 days postoperatively. Of all patients, 912 (42.2%) experienced a postoperative complication of any severity, while the major complication rate was 15.8% (341/2,159) (Tables 3 and 4). Organ failure occurred in 88 (4.1%), ascites (Grade 2 or higher) in 130 (6.0%), bile leak in 182 (8.4%), infection in 344 (15.9%), and bleeding in 140 (6.5%) of the patients (Tables 3 and 4). The median ICU and hospital stay was 1 (IQR 0–2) and 8 (5–11) days, respectively. The median hospital readmission rate was 11.1%



**Figure 1.** Flow diagram of included cases in the study. Cases with outcome data (morbidity and mortality) were excluded from the analysis.



**Figure 2.** Map of participating centers worldwide. Dark blue indicates participation.

(240/2159) up until 90 days postoperatively. The overall 90-day mortality rate after liver surgery was 3.8% (82/2159). The mortality rate among high-volume participating centers ranged from 0 to 9% (Supplementary figure 1 Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/JS9/B126>). Morbidity and mortality rates according to the different indications and types of operations are reported in Table 3. Of note, the 90-day postoperative mortality varied significantly among indications for surgery, with colorectal cancer metastases being 2% while for hilar cholangiocarcinoma as high as 19%. Furthermore, although there were significant differences in baseline characteristics and overall complication rates, major morbidity (14 vs. 16%, OR 1.14 (95% CI: 0.82–1.59,  $P=0.483$ ) and mortality (3 vs. 4%, OR 1.52 (95% CI: 0.77–3.33,  $P=0.295$ ) did not differ between benign and malignant indications for liver surgery (Supplemental Table 1, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/JS9/B127>).

The overall failure to rescue rate was 11.4% (82/ 722) (dead/ complications). The overall mean estimated cost of liver surgery in Europe and the USA was 14 034 (SD 7279) US Dollars. Supplementary figure 2 Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/JS9/B126> illustrates the increasing estimated cost per different grades of postoperative complications. Briefly, the cost of complications approximately double with organ failure requiring ITU admission and triple when complications lead to death.

#### **Hospital characteristics**

The mortality rate in relatively small (< 850 beds) *versus* large ( $\geq 850$  beds) hospitals was not significantly different in this cohort (4.4 vs. 3.4%, OR 1.31, 95% CI: 0.82–2.10,  $P=0.261$ ). Teaching or university affiliated hospitals; however, were associated with lower mortality rates when compared to nonteaching hospitals (3.5 vs. 7.4%, OR 0.45, 95% CI: 0.25–0.87,

$P=0.011$ ). There was a trend to higher mortality rate associated with private when compared to public hospitals 3.7 vs. 7.9%, OR 2.23, 95% CI: 0.84–5.03,  $P=0.081$ ).

#### **Patient, operative characteristics, and outcomes across the human development index groups**

The Human Development Index (HDI) (Supplementary figure 3 Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/JS9/B126>) is a summary measure of achievement in key dimensions of human development: Life Expectancy (LEI), Education (EI) and the Gross National Income (GNI) Indices<sup>[23]</sup>. All participating centers fell into three groups, the low- to medium- (0.550–0.699), high- (0.700–0.799) and very high- ( $\geq 0.800$ ) HDI groups. Although sex and comorbidities did not differ significantly among the three HDI groups, patients from low- to middle HDI countries were younger, were more likely to suffer from a benign disease, had similar postoperative morbidity rates but despite that, a significantly higher mortality rate when compared to high- and very high-HDI groups (13, 7, and 4%), respectively ( $P=0.004$ ). Figure 3 illustrates the different complexity of liver surgery scores, morbidity, failure to rescue, and mortality rates among the three HDI groups. Of note, complexity increased while failure to rescue and mortality rates decreased per higher HDI group. Similar trends arose when analyzing LEI, EI, and GNI, and other indices separately (Table 5, Supplementary Figures 4–13 Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/JS9/B126>).

#### **Discussion**

The ‘true’ picture of liver surgery that this snapshot study allows us to depict, reflects the current demographic distribution of activity and outcomes worldwide. Namely, regions of higher

**Table 1**  
Patient and disease characteristics.

Parameters	Values
Patient Characteristics	
Age, median (IQR)	64 (54–71)
Female sex, <i>n</i> (%)	1016 (43)
Race, <i>n</i> (%)	
African	38 (2)
Asian	159 (7)
Caucasian	1887 (87)
Other	75 (4)
BMI kg/m <sup>2</sup> , median (IQR)	26 (23–29)
Comorbidities, <i>n</i> (%)	
Coronary artery disease	237 (10)
Heart failure	85 (4)
Diabetes mellitus	383 (16)
Metastatic cancer	664 (27)
Hepatitis B or C	194 (9)
Liver cirrhosis	164 (7)
Stroke	45 (2)
COPD/Asthma	170 (7)
Other	747 (34)
Disease Characteristics, <i>n</i> (%)	
Malignancy	2050 (84)
Cholangiocarcinoma - hilar	113 (5)
Cholangiocarcinoma - intrahepatic	161 (7)
Colorectal liver metastases	1070 (43)
Hemangioma	60 (2)
Hepatic adenoma	48 (2)
Hepatocellular carcinoma	410 (17)
Nodular regenerative hyperplasia	1 (0)
Noncolorectal liver metastases	174 (7)
Sarcoma	9 (0)
Other	409 (16)
Sequence of surgery, <i>n</i> (%)	
Metachronous	398 (48)
Synchronous - combined	90 (11)
Synchronous - liver first	85 (10)
Synchronous - primary first	244 (30)
Previous therapy, <i>n</i> (%)	
Preoperative chemotherapy	753 (35)
Biological agents used	301 (14)
Previous abdominal surgery	1215 (56)
Previous liver resection	341 (14)
Liver specific characteristics	
Diameter of the largest lesion, median (IQR)	27 (16–43)
Liver parenchyma, <i>n</i> (%)	
Normal	802 (37)
Fibrosis	187 (9)
Cirrhosis	183 (9)
Steatosis	267 (12)
Chemotherapy induced injury	252 (12)
PVE prior to resection, <i>n</i> (%)	92 (4)
sFLR prior to resection, median %, (IQR)	42 (34–60)
sFLR prior to resection, mean %, (SD)	49 (21)

Human Development Index (HDI, a composite metric of life expectancy, education, and per capita income) perform an increasing number of liver resections, while Sub-Saharan Africa is grossly underrepresented. Liver surgery today bears important morbidity overall, with as many as 4 in 10 patients experiencing at least one postoperative complication of any severity with an overall 90-day mortality rate of 4%.

**Table 2**  
Operation characteristics.

Parameters	Values
Mode of resection, <i>n</i> (%)	
Open	1777 (75)
Laparoscopic	513 (22)
Robotic	42 (2)
Hybrid / converted to open	42 (2)
Operation duration in min., median (IQR)	220 (150–300)
Operation performed, <i>n</i> (%)	
Ablation only	23 (1)
Bisegmentectomy	116 (5)
Left hepatectomy	228 (10)
Left lateral sectionectomy	190 (8)
Left trisectionectomy	30 (1)
Nonanatomical resection	873 (37)
Right hepatectomy	372 (16)
Right posterior sectionectomy	126 (5)
Right trisectionectomy	81 (3)
Segmentectomy	309 (13)
Trisegmentectomy	25 (1)
Complexity of liver surgery, <i>n</i> (%)	
Hilar lymphadenectomy	285 (13)
More than one liver resection	410 (19)
Resection and ablation	94 (4)
Portal vein resection and reconstruction	41 (2)
Hepatic vein resection and reconstruction	24 (1)
Hepatic artery resection and reconstruction	12 (1)
Vena vava resection and reconstruction	19 (1)
Bile duct resection and extrahepatic reconstruction	81 (4)
Bile duct resection and intrahepatic reconstruction	50 (2)
Enteric resection and reconstruction	132 (6)
Extrahepatic nongastrointestinal resection	62 (3)
Ante situ perfusion and resection	2 (0)
Ex situ perfusion and resection	0 (0)
Complexity of liver surgery score, mean (SD)	0.6 (0.8)
Vascular exclusion, <i>n</i> (%)	
On-demand pringle	433 (20)
Intermittent pringle	502 (24)
Pringle and inferior vena cava clamping	13 (1)
Total vascular exclusion	19 (1)
Total clamp time in min., median, (IQR)	25 (12–40)
Transaction technique, <i>n</i> (%)	
Crush clamp	294 (14)
CUSA / Dissectron	1348 (62)
Bipolar	822 (38)
Stapler	300 (14)
Other	592 (27)
Transaction time in min., median (IQR)	60 (35–100)
Other information	
Blood transfusions, mean (SD)	0.4 (1.3)
Extubated in the operation room, <i>n</i> (%)	1434 (80)

Across the represented HDI groups, there was an inverse relationship between increasing HDI and 90-day mortality rates with a four-fold higher mortality in the medium HDI group than in the very high-HDI group. Major morbidity, however, while also highest in the medium HDI group, was lowest in the high-HDI countries rather than in the very high-HDI countries. Interestingly, despite the very high-HDI countries owning the lowest mortality, the major morbidity was substantial. When evaluating the surgical complexity scores, it becomes apparent that the high morbidity is associated with higher complexity. The



**Table 3**  
Morbidity and mortality rates according to the different indications and types of operations.

Parameters	Complexity score, mean (SD)	Grade > 2, n, (%)	Mortality, n, (%)
<b>Indication</b>			
Hilar cholangiocarcinoma	2.0 (1.0)	38/88 (43)	16/85 (19)
Intrahepatic cholangiocarcinoma	0.8 (1.0)	39/151 (26)	7/147 (5)
Colorectal liver metastases	0.6 (0.7)	116/914 (13)	22/898 (2)
Focal nodular hyperplasia	0.1 (0.3)	6/32 (19)	1/32 (3)
Hemangioma	0.1 (0.3)	3/58 (5)	3/55 (6)
Hepatic adenoma	0.1 (0.3)	1/44 (2)	1/45 (2)
Hepatocellular carcinoma	0.3 (0.5)	58/386 (15)	16/382 (4)
Noncolorectal liver metastases	0.7 (0.9)	20/141 (14)	1/147 (1)
Gallbladder cancer	0.9 (0.7)	12/64 (19)	7/62 (11)
<b>Surgical approach</b>			
Open	0.7 (0.9)	303/1647 (18)	70/1625 (4)
Hybrid/converted to open	0.5 (0.9)	10/42 (24)	2/41 (5)
Laparoscopic	0.3 (0.5)	26/428 (6)	10/413 (2)
Robotic	0.1 (0.3)	2/42 (5)	0/42 (0)
<b>Type of operation</b>			
Ablation only	0.0 (0.0)	0/11 (0)	0/11 (0)
Bisegmentectomy	0.6 (0.7)	15/116 (13)	7/113 (6)
Left hepatectomy	0.8 (1.0)	43/215 (20)	11/208 (5)
Left lateral sectionectomy	0.4 (0.7)	15/190 (8)	5/187 (3)
Left trisectionectomy	1.0 (1.0)	11/28 (39)	3/28 (11)
Nonanatomical resection	0.5 (0.7)	91/781 (12)	16/765 (2)
Right hepatectomy	0.5 (0.7)	69/349 (20)	15/348 (4)
Right posterior sectionectomy	0.7 (1.0)	32/126 (25)	9/123 (7)
Right trisectionectomy	1.0 (1.0)	32/71 (45)	5/71 (7)
Segmentectomy	0.3 (0.6)	26/241 (11)	10/238 (4)
Trisegmentectomy	1.0 (1.0)	7/25 (28)	1/25 (4)
<b>Complexity of liver surgery</b>			
No complexity features	–	173/1411 (12)	43/1385 (3)
Hilar lymphadenectomy	–	92/285 (32)	24/277 (9)
More than one liver resection	–	68/410 (17)	22/406 (5)
Resection and ablation	–	12/94 (13)	4/93 (4)
Portal vein resection and reconstruction	–	20/41 (49)	8/40 (20)
Hepatic vein resection and reconstruction	–	12/24 (50)	2/24 (8)
Hepatic artery resection and reconstruction	–	6/12 (50)	2/12 (17)
Vena cava resection and reconstruction	–	9/19 (47)	3/19 (16)
Bile duct resection and extrahepatic reconstruction	–	41/81 (51)	14/78 (18)
Bile duct resection and intrahepatic reconstruction	–	23/50 (46)	4/49 (8)
Associated enteric resection and reconstruction	–	39/132 (30)	8/130 (6)
Extrahepatic non gastrointestinal resection	–	18/62 (29)	1/62 (2)

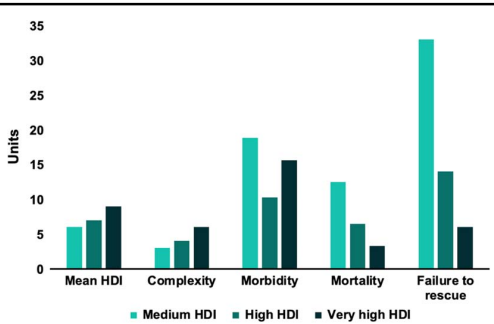
resulting relationship of these outcome metrics, particularly in the medium and very high-HDI group, rises further themes for discussion and research.

Failure-to-rescue, defined as death after a treatable complication, was described as an effective measure of preventable postoperative mortality<sup>[22,27]</sup>. This global snapshot study reveals a failure-to-rescue rate of over 10% in liver surgery worldwide. The stark contrast between the mortality rates between medium and very high-HDI groups, considering the relatively similar

**Table 4**  
Postoperative outcomes.

Parameters	Values
<b>Clavien–Dindo highest grade, n (%)</b>	
No complications	1394 (58)
Grade 1 – no treatment	214 (9)
Grade 2 – pharmacological treatment	420 (18)
Grade 3a – intervention under LA	185 (8)
Grade 3b – intervention under LA	86 (4)
Grade 4a – single organ failure	42 (2)
Grade 4b – multi-organ failure	10 (1)
Grade 5– death	46 (2)
<b>Clavien–Dindo grades grouped, n (%)</b>	
Any complication	912 (42)
Grade > 1	722 (33)
Grade > 2	341 (16)
Grade > 3a	170 (8)
<b>FABIB Classification, n (%)</b>	
<b>Failure</b>	
None	2308 (96)
A	42 (2)
B	25 (1)
C	22 (1)
Overall	89 (4)
<b>Ascites</b>	
None	2265 (94)
A	100 (4)
B	27 (1)
C	5 (0)
Overall	132 (6)
<b>Bile leak</b>	
None	2209 (92)
A	71 (3)
B	87 (4)
C	30 (1)
Overall	187 (8)
<b>Infection</b>	
None	2045 (85)
A	226 (9)
B	93 (4)
C	33 (1)
Overall	370 (15)
<b>Bleeding</b>	
None	2253 (94)
A	84 (4)
B	30 (1)
C	30 (1)
Overall	144 (6)
<b>Other postoperative outcomes</b>	
Intensive care unit stay, median (IQR)	1 (0–2)
Hospital stay in days, median (IQR)	8 (5–11)
Hospital readmission rate, n (%)	240 (10)
Mortality rate, n (%)	87 (3.7)
Centre adjusted mortality rate, median (IQR)	2.1 (0–3.8)

morbidity rates, is highly suggestive of higher preventable mortality in lower HDI groups. Similarly, in the African Surgical Outcomes Study (ASOS), a high incidence of preventable deaths in low-risk patients following surgery was identified and attributed to inadequate identification and treatment of life-threatening complications during the perioperative period<sup>[28]</sup>. Furthermore, several Global Surgery studies have emphasized the importance of failure to rescue as one of the few factors that are



**Figure 3.** Complexity of liver surgery, morbidity, mortality, and failure to rescue among the 3 HDI groups (medium, high, and very high). Mean HDI and complexity scores were multiplied by 10 for visualization purposes. Morbidity, mortality, and failure to rescue rates represent percentages.

modifiable<sup>[29,30]</sup>. This has led to its use as a new quality indicator of surgical services<sup>[31]</sup>. Although the key modifiable domains that impact mortality following major complications in liver surgery remain hypothesis driven, the timely recognition and management of complications together with optimal infrastructure can hardly be disputed. Nationwide studies, albeit all from very high-HDI countries, have attributed interhospital differences in failure to rescue rates after liver surgery, at least in part, to hospital volume<sup>[32,33]</sup>. However, at an international level, there appears to be no significant association between the two, with hospital size and volume not being associated with postoperative outcomes.

The burden of postoperative mortality after surgery, of any kind, is estimated to account for nearly 10% of all deaths each

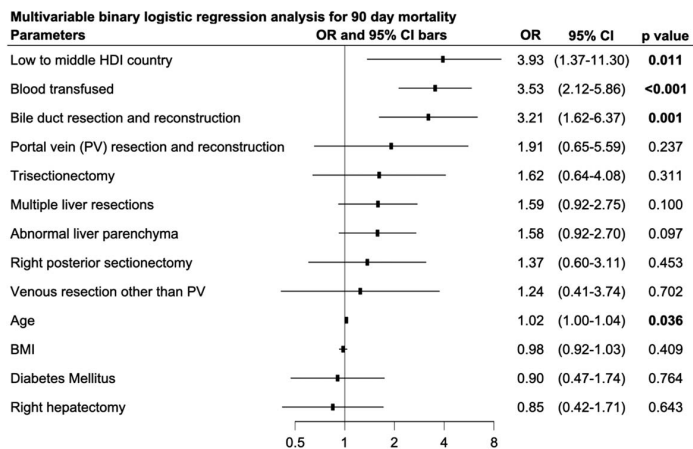
year worldwide, which makes it the third leading cause of deaths, preceded only by ischemic heart disease and stroke<sup>[34]</sup>. Improving surgical care must embrace initiatives to reduce postoperative deaths as much as to address the disparities in surgical activity in underserved areas. While the present study reveals gaps in the field of liver surgery, failure to rescue encompasses the wider surgical ecosystem, including workforce and infrastructure factors. Identifying what drove the improved standards in the very high-HDI countries that have also allowed for resections of higher complexity will help address the high failure to rescue rates observed in the medium HDI group. In establishing an international collaborative group, LiverGroup.org members could now work together to develop quality improvement collaboratives.

This study also revealed other important findings. Liver surgery is currently performed bloodless, with only about 1 out of 10 patients requiring a blood transfusion. This is in contrast with historic reports that associated liver surgery with significant blood losses<sup>[35]</sup>. This may be attributed to improved surgical techniques and precision instruments, preoperative planning and advanced imaging technologies, inflow occlusion<sup>[36]</sup>, hemostatic agents and devices for effective bleeding control, optimized transfusion strategies and blood management protocols, as well as enhanced perioperative care practices. However, mortality rates reaching nearly 20% in patients that suffer from hilar cholangiocarcinoma, requiring complex liver surgery, biliary and/or venous reconstruction are unacceptable and twice as high when compared to the current literature<sup>[37]</sup>. Further research in this field is required to make surgery for cholangiocarcinoma safer, among others including risk stratification and patient selection scores, perioperative care optimization protocols, quality improvement initiatives, multicenter collaborations, and data registries.

**Table 5**  
**Characteristics of patients within the human development index (HDI) groups.**

Parameters	Low to medium HDI	High-HDI	Very- high#HDI	P
	n = 48	n = 126	n = 1985	
Age, median (IQR)	48 (35–63)	54 (36–64)	65 (55–72)	< 0.001
Female sex, n (%)	23 (48)	50 (40)	863 (44)	0.574
BMI kg/m <sup>2</sup> , median (IQR)	23 (22–27)	25 (22–27)	26 (23–29)	0.113
Coronary artery disease, n (%)	3 (6)	15 (12)	211 (11)	0.553
Diabetes mellitus, n (%)	10 (21)	21 (17)	337 (17)	0.776
Metastatic cancer, n (%)	21 (44)	86 (68)	1678 (68)	< 0.001
Hepatitis B or C, n (%)	4 (8)	28 (14)	162 (8)	< 0.001
Liver cirrhosis, n (%)	5 (10)	9 (7)	145 (7)	0.714
COPD/Asthma, n (%)	2 (4)	6 (5)	144 (7)	0.418
Malignancy, n (%)	21 (44)	86 (68)	1678 (85)	< 0.001
Complexity of liver surgery, mean (SD)	0.3 (0.7)	0.4 (0.7)	0.6 0.8	< 0.001
Minimally invasive approach, n (%)	18 (38)	32 (25)	464 (23)	< 0.001
Operation duration in min., median (IQR)	360 (251–492)	300 (205–360)	214 (150–300)	< 0.001
Blood transfusion units, mean, (SD)	0.9 (2)	0.5 (1)	0.3 (1)	0.007
Extubated in the operation room, n (%)	39 (89)	78 (71)	1317 (81)	0.018
Complication of any severity, 90 days	28 (58)	51 (41)	833 (42)	0.070
Grade ≥ 3a complication, 90 days	48 (19)	126 (10)	1985 (16)	0.195
Grade ≥ 3b complication, 90 days	4 (8)	7 (6)	159 (8)	0.607
CCI until 90 days postoperatively, median (IQR)	9 (0–21)	0 (0–11)	0 (0–21)	0.074
Intensive care unit stay, median (IQR)	3 (2–4)	1 (0–2)	1 (0–2)	0.133
Hospital stay in days, median (IQR)	8 (5–9)	10 (6–15)	8 (5–11)	0.214
Mortality rate, 90 days, n (%)	6 (13)	8 (7)	68 (4)	0.004

Statistically significant values are in bold.



**Figure 4.** Multivariable analysis for independent factors of 90-day mortality, including the low- to middle HDI group.

A third of the patients underwent parenchymal preserving operations (i.e. nonanatomical resection, also known as wedges). This is in contrast to previous reports with anatomical, non-parenchymal preserving operations performed due to the perceived oncological benefit and simplicity of liver surgery<sup>[38]</sup>. Furthermore, minimally invasive surgery was attempted and/or performed in a quarter of the patients in this cohort, however the levels of surgical complexity in this group were lowest, which may explain superior outcomes. Interestingly, worse outcomes were associated with operations that were converted from minimally invasive to open surgery. This may reflect higher complexity as well as intraoperative complications affecting patient outcomes<sup>[39]</sup>.

Apart from the patient and family burden, postoperative complications also affect cost and hospital resources<sup>[40]</sup>. In-hospital cost appear to double for reinterventions and quadruple with organ failure. The highest costs were related to patients in whom failure-to-rescue occurred. Prevention and early identification of postoperative complications may help increase patient turnover as well as save cost, allowing to offer surgery to more patients and reduce the waiting time for surgery.

The strengths of this study lie in the magnitude of the LiverGroup.org network, its geographic distribution, the prospective nature of this study, the duration of follow-up, and the liver surgery-specific details obtained. Nevertheless, a study of this scale has some inevitable limitations. *Firstly*, selective reporting is an issue with any type of global surgery studies<sup>[41]</sup> and there were no data monitors assigned to each center. However, with anonymous reporting and the high mortality rates associated with specific disease and operation characteristics, the writing committee members did not consider this as a significant issue. *Secondly*, the short time frame of three months for data capture by local investigators may risk selection bias, such as seasonal variation in local presentations. However, longer enrollment strategies, with a higher time burden, may have affected study participation. *Thirdly*, this

study used several classifications and terminology that may not be familiar to local investigators, and this may have affected the correctness of data capture. However, the electronic Case Report Form (CRF) as well as the LiverGroup.org platform contained explanations for each classification and term used as well as online converters for laboratory values and other important calculators. *Fourthly*, the surgeon experience and learning curve was not assessed in this study, thus no associations could be made with regards to outcomes, especially among the different HDI country groups. *Lastly*, under-representation of certain regions in global surgery studies is a common phenomenon and this can be attributed to limited research infrastructure and funding opportunities in certain regions, lack of awareness and access to global surgery studies, language and cultural barriers that impact participation, variation in regulatory and ethical considerations across countries, as well as differences in surgical capacity and expertise among regions. Addressing these barriers requires initiatives to promote inclusivity and equity, such as capacity-building programs, targeted funding support, collaborations with regional partners, translation, and cultural adaptation of study materials, and active engagement with underrepresented regions to overcome specific challenges they may face<sup>[42]</sup>.

In conclusion, to our knowledge, this is the first global surgery study specifically designed and conducted for specialized, liver surgery. We identified failure to rescue as a significant potentially modifiable factor for mortality after liver surgery, mostly related to lower Human Development Index (HDI) countries. Members of the LiverGroup.org network could now work together to develop quality improvement collaboratives, with the next obvious step being studying failure to rescue in lower HDI countries. We propose a strategy encompassing joint research on failure-to-rescue factors in lower HDI countries, skill-based training programs, technology transfer, infrastructure development, policy advocacy, and local capacity-building

## Ethical approval

This project obtained audit approval from the Royal Free Hospital Audit and Compliance, Quality Governance department with the registration ID: RFH TASS40\_2016/17.

## Consent

This project, registered as an audit, did not require informed consent in the UK as it was truly observational with fully anonymised data.

## Sources of funding

This study was supported by the University College London, UK Liver Fund Charity and BOWA AG, Germany. The sponsors have NO involvement in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the manuscript, and in the decision to submit the manuscript for publication.

## Author contribution

DA.R., C.H.S., and M.M.: study conception and study design, data acquisition, data analysis and interpretation, article drafting and approval. All members of the Scientific Committee (see Appendix) revised and approved the manuscript for publication.

## Conflicts of interest disclosure

The authors declare that they have no financial conflict of interest with regard to the content of this report.

## Research registration unique identifying number (UIN)

ClinicalTrials.gov NIH Protocol (NCT03768141).  
ISRCTN Registry Protocol (ISRCTN14071325).

## Guarantor

Dimitri Raptis and Massimo Malagò.

## Data availability statement

The Scientific and Management Committees will decide about requests from LiverGroup.org Members regarding data sharing and will consider all such requests based on quality and the validity of the proposed project.

## Provenance and peer review

Not commissioned, externally peer-reviewed.

## Appendix – Group Authorship

### LiverGroup.org Committees

#### Chief Investigators:

Massimo Malagò, King Faisal Specialist Hospital & Research Centre, Riyadh, Saudi Arabia and Alejandro Serrablo, Hospital

Universitario Miguel Servet, Spain. **Co-Chief Investigator:** Dimitri Aristotle Raptis, King Faisal Specialist Hospital & Research Centre, Riyadh, Saudi Arabia

#### Scientific Committee:

Christos Dervenis, Metropolitan Hospital Athens, Greece & University of Cyprus; Karl Jürgen Oldhafer, Asklepios Medical School, Germany; Marcel Autran Machado, Hospital Sirio Libanes, Brazil; Norihiro Kokudo, University of Tokyo Hospital, Japan; Pål-Dag Line, Oslo University Hospital, Norway; Roberto Hernandez-Alejandro, University of Rochester Medical Center, USA; Stefan Breitenstein, Cantonal Hospital Winterthur, Switzerland; Thomas van Gulik, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Netherlands; Yaman Tokat, International Liver Center, Turkey and Ulf Peter Neumann, University Hospital Aachen, Germany.

#### Management Committee:

Aditya Borakati, Royal Free Hospital London, UK; Andrea Monaco, Royal Free Hospital London, UK; Andreas A. Schnitzbauer, University Hospital Frankfurt, Germany; Arthur Elfrink, University Medical Center Groningen, Netherlands; Carljin Buis, University Medical Center Groningen, Netherlands; Camila Hidalgo Salinas, Royal Free Hospital London, UK; Charles Imber, Royal Free Hospital London, UK; Daniele Ferraro, Royal Free Hospital London, UK; Deniz Balci, Ankara University, Turkey; Dimitri Aristotle Raptis, Royal Free Hospital London, UK; Erik Schadde, Rush University Medical Center, Chicago, IL, United States; Fiammetta Soggiu, Royal Free Hospital London, UK; Georg Lurje, University Hospital Aachen, Germany; Gregor A. Stavrou, Klinikum Saarbruecken, Germany; Ioannis Passas, Metropolitan Hospital, Athens, Greece; James Pape, Johannesburg, South Africa; Marc Bemelmans, Maastricht University Medical Center, Netherlands; Marieke de Boer, University Medical Center Groningen, Netherlands; Omid Madadi-Sanjani, Royal Free Hospital London, UK; Pim Olthof, University of Amsterdam, Netherlands; Rahul Koti, Royal Free Hospital, UK; Stefan Gilg Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; Steven Olde Damink, Maastricht University, Netherlands; Sven Lang, University Hospital Freiburg, Germany; Theodora Pissanou, Royal Free Hospital London, UK; Thomas Hanna, Royal Free Hospital London, UK; Victoria Ardiles, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

#### Country Leaders:

**Algeria:** Ahmed Belhadj Mostefa, Centre Hospitalo-Universitaire Constantine; **Argentina:** Jeremias Goransky, Hospital Italiano de Buenos Aires; Lucas McCormack, Hospital Aleman of Buenos Aires; Nicolas Resio, Unidad HPB Sur; **Australia:** George Petrou, Mid North Coast; Thomas Hugh, Royal North Shore Hospital; Vincent Lam, Norwest Private Hospital; **Austria:** Thomas Gruenberger, Social Medical Center South; **Belarus:** Aliaksei Shcherba, Minsk Medical Center for Surgery, Transplantation and Hematology; **Belgium:** Claude Bertrand, CHU UCL Namur, Godinne; Mathieu D'Hondt, Groeninge Hospital Kortrijk; **Brazil:** Claudemiro Quireze Junior, Universidade Federal de Goias; Lucio Lucas Pereira, Hospital Sirio Libanes. Felipe José Fernández Coimbra, AC Camargo Cancer Center. **Bulgaria:** Daniel Kostov, Military Medical Academy, Varna; Nikola Vladov, Military Medical Academy, Sofia; Nikolay Belev, UMBAL-Eurohospital; **Canada:** Gonzalo Sapisochin, UHN - Toronto General Hospital; **Chile:** Camila Hidalgo, Nicolas Jarufe, P. Universidad Carollica de Chile; **China:** An'an Gong, Yiwu Central Hospital; Chao Liu, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University; Dachen Zhou, The

Second Hospital of Anhui Medical University; Yiming Chen, The First Affiliated Hospital of Dali University; Fei Zhang, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Zhang Wen, The first affiliated Hospital, Guangxi Medical University; **Croatia:** Mario Kopljar, University Hospital Center "Sestre milosrdnice"; **Cyprus:** Athanasios Petrou, American Institute of Minimal Invasive Surgery; **Czech Republic:** Vladislav Treska, University Hospital; **Egypt:** Ahmed Sherif, National Liver Institute - Menoufia University; Mahmoud El-Meteini, Faculty of Medicine, Ain Shams University; **France:** David Fuks, Institut Mutualiste Montsouris; Olivia Sgarbura, Cancer Institute Montpellier; **Germany:** Bettina M. Buchholz, University Medical Center Hamburg-Eppendorf; Jun Li, University Medical Center Hamburg-Eppendorf; Stefan Heinrich, University Hospital of Mainz; **Greece:** George Tzimas, Hygeia Hospital; Georgios Tsoulfas, Aristotle University of Thessaloniki; Ioannis Passas, Metropolitan Hospital; Panagiotis Petras, Ippokratio General Hospital of Thessaloniki; **India:** Soumil Vyas, Sir H N Reliance Foundation Hospital; **Indonesia:** Budi Irwan, RSUP H. Adam Malik; Erik Prabowo, Kariadi General Hospital / Diponegoro University; **Ireland:** Tom Gallagher, St. Vincent's University Hospital; **Israel:** Riad Haddad, Carmel Medical Center; **Italy:** Adelmo Antonucci, Policlinico of Monza; Elio Jovine, Sant'Orsola University hospital IRCCS; Francesca Ratti, San Raffaele Hospital; Francesco Saverio Papadia, Ospedale Policlinico San Martino; Marcello Maestri, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; **Latvia:** Arturs Ozolins, Pauls Stradins Clinical University Hospital; **Lebanon:** Mohamad Khalife, American University of Beirut; **Libya:** Muhammed Elhadi, University of Tripoli; **Lithuania:** Audrius Dulskas, National Cancer Institute; Marius Paskonis, Vilnius University hospital Santaros Klinikos; Tomas Vanagas, Lithuanian University of Health Sciences; **Malaysia:** Peng Soon Koh, University of Malaya; **Maldives:** Shahi Ghani, Tree Top Hospital; **Mexico:** Alejandro Ramirez Del Val, National Institute of Medical Science and Nutrition Salvador Zubiran; Alejandro Eduardo Padilla Rosciano, National Cancer Institute; Carlos Florez Zorrilla, Centro Médico Nacional 20 de noviembre; Javier Melchor-Ruan, Instituto Nacional de Cancerología; **Netherlands:** Carlijn Buis, UMCG; Marc Bemelmans, Maastricht University Medical Center +; **New Zealand:** Jonathan Koea, North Shore Hospital; **Nigeria:** Bose Ojo-Williams, Olusegun Alatis, Obafemi Awolowo University Teaching Hospitals Complex; **Norway:** Sheraz Yaqub, Oslo University Hospital; **Peru:** Eduardo Anchané Castillo, G. Almenara I. National Hospital Essalud; **Peru:** Victor Hugo Torres Cuevas, G. Almenara I. National Hospital Essalud; **Philippines:** Catherine Teh, St Luke's Medical Center; **Poland:** Andrzej Komorowski, University of Rzeszow; Krzysztof Jeziorski, National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw; Krzysztof Zieniewicz, Medical University of Warsaw; Oskar Kornasiewicz, Medical University of Warsaw; **Portugal:** Vitor Nunes, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca; **Qatar:** Hatem Khalaf, Hamad Medical Corporation; **Romania:** Anamaria Schipor, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy; Ionut Negoi, Emergency Hospital of Bucharest, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy Bucharest; Matei Bratu, Emergency Clinical Hospital of Bucharest; Octav Ginghina, Saint John Hospital Bucharest; **Russia:** Arkady Bedzhanyan, Russian Reserch Center of Surgery named after B.V.Petrovsky; Ivan Kozyrin, Clinical Hospital #1 MEDSI; Nikita Chardarov,

Petrovsky Russian Research Center of Surgery; Nikolay Bagmet, Petrovsky National Research Centre of Surgery; Vladimir Zagainov, Volga District Medical Center of FMBA of Russia; **Saudi Arabia:** Ahmed Zidan, King Faisal Specialist Hospital and Research Centre; **Serbia:** Aleksandar Karamarkovic, Clinic for Surgery, University Clinical Center Zvezdara, Faculty of Medicine University of Belgrade; Daniel Galun, University Clinic for Digestive Surgery; Mladjan Protic, University of Novi Sad, Faculty of Medicine; **Slovakia:** Alexander Ferko, University Hospital Martin; **Slovenia:** Blaž Trotošek, University Medical Centre Ljubljana; **Slovenia:** Peter Pipan, TBA; **Spain:** Benedetto Ielpo, University Hospital of Leon; **Spain:** Irene Ortega, Infanta Sofia University Hospital; JM Asencio, Hospital General Universitario Gregorio Marañón; Miguel-Angel Suarez-Muñoz, University Hospital "Virgen de la Victoria"; Roberto Brusadin, Virgen del Arrixaca Clinic and University Hospital; Vicenç Artigas, Universidad Autónoma Barcelona; **Sri Lanka:** Bulathsinhala Bulathsinhala, Colombo North Teaching Hospital; Rohan Siriwardana, University of Kelaniya; **Sweden:** Ernesto Sparrelid, Karolinska Institutet; Per Sandström, Institution of Biomedical and Clinical Sciences; **Switzerland:** Andrea Peloso, HUG - Hôpitaux Universitaires de Genève; Erik Schadde, Cantonal Hospital Winterthur; **Turkey:** Ahmet Coker, Ender Dulundu, University of Istanbul, Cerrahpasa, School of Medicine; Mustafa Kerem, Gazi University Faculty of Medicine; **United Kingdom:** Francis Robertson, Royal Infirmary of Edinburgh; Moh'd Abu Hilal, Southampton University Hospital and Poliambulanza Foundation Hospital, Brescia, Italy; Rajiv Lahiri, Royal Free Hospital; Reena Ravikumar, Kings College Hospital; Robert Hutchins, Bart's Health NHS trust; Sathesh Iype, Royal Free Hospital; Stephanos Pericleous, The Royal Marsden NHS Trust; VM Bobby Dasari, Queen Elizabeth Hospital; **United States:** Alan Koffron, Beaumont Health System; Emmanouil Giorgakis, University of Arkansas for Medical Sciences; Hrishikesh Samant, Willis Knighton health system; Steven Curley, Christus Trinity Mother Frances. Yuri Genyk, University of Southern California, **Uruguay:** Daniel Czarnevicz, Servicio Medico Integral.

#### LiverGroup.org Members:

**Argentina:** HIGA Dr. O. Alende Hospital; Gabriela Delvalle; **Hospital Aleman of Buenos Aires:** Matias Balmer; **Hospital Universitario Fundacion Favaloro:** Diego Ramich; Gabriel Gondolesi; Pablo Barros Schelotto; **Clinica Pasteur Rio Negro:** Nicolas Resio; **Unidad HPB Sur:** Dario Abaca; Julio Lazarte; **Australia:** Norwest Private Hospital: Lawrence Yuen; Tony Pang; **Royal North Shore Hospital:** Nazim Bhimani; **Austria:** Community Hospital Horn: Andreas Hauer; Klaus Kirbes; Reinhold Klug; **Medical University of Innsbruck:** Eva Braunwarth; Florian Primavesi; Stefan Stättner; **Belarus:** Minsk Medical Center for Surgery, Transplantation and Hematology: Dmitry Fedaruk; Sergey Korotkov; **Belgium:** AZ Delta: Sébastien Strypstein; Bart Smet; Mehrdad Biglari; **CHU UCL Namur, Godinne:** Alexandra Dili; **Ghent University Hospital:** Aude Vanlander; Betsy Van Loo; Luis Filipe Abreu de Carvalho; Bart Hendrikx; Federico Tomassini; Xavier Rogiers; **Groeninge Hospital Kortrijk:** Celine De Meyere; Franky Vansteenkiste; **Brazil:** Santa Casa de Misericórdia do Pará: Fernanda Oliveira Barreto Garcia; Rafael José Romero Garcia; **Universidade Federal do Pampa /Hospital Santa Casa de Caridade de Uruguaiana:** Diego Kleinubing; **Universidade Federal de São Paulo, Hospital São Paulo:** Marcelo Moura Linhares; Leandro

Dias Cezar; Daniel Kitayama Shiraiwa; Rachel Riera; **Bulgaria: Military Medical Academy: Tsonka Lukanova; Vasil Kostov; UMBAL-Eurohospital: Panche Krastev; Radoslav Penkov; Chile: P. Universidad Carolica de Chile: Martin Dib; P. Universidad Católica de Chile: Carlo Marino; China: The Second Hospital of Anhui Medical University: Dachen Zhou, Jiong Gu, Bin Zhang; Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University: Lei-bo Xu; Rui Zhang; The First Affiliated Hospital of Dali University: Yunbo Tan; Ziting Su; The first affiliated Hospital, Guangxi Medical University: Banghao Xu; Julong Wang; Yiwu Central Hospital: Ke Miao; Xuhang Luo; Yuebei Peopl's Hospital: Haimin Chen; Jiafeng Zhao; Croatia: University Hospital Center "Sestre milosrdnice": Mario Zovak; Czech Republic: University Hospital: Jakob Fichtl; Egypt: Faculty of Medicine, Ain Shams University: Hany Dabbous; Mohamed Bahaa; National Liver Institute - Menoufia University: Islam Ayoub; Maher Osman; Estonia: University of Tartu: Jaan Soplemann; Margus Kivisild; Olav Tammik; France: Cancer Institute Montpellier: François Quenet; Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille: Stéphanie Truant; Emmanuel Boleslawski; Hôpital Ambroise Paré - APHP: Renato M Lupinacci; Frédérique S Peschaud; Institut Mutualiste Montsouris: Ela Ekmekçigil; Ioannis Triantafyllidis; Germany: Asklepios Clinic Barmbek: Georgios Makridis; Alexandros Kantas; Tim Reese; Heinrich Heine University Hospital: Nadja Lehwald-Tywuschik; Paulina Shabes; Wolfram Knoefel; Medical Center Freiburg: Magdalena Menzel; Saarbruecken Hospital: Dimitrios Kardassis; Technical University Munich: Christian Stöß; Daniel Hartmann; Alexander Novotny; Helmut Friess; University Hospital Heidelberg: Arianeb Mehrabi; University Hospital of Mainz: Hauke Lang; Verena Tripke; University Hospital Regensburg: Hans Jürgen Schlitt; Jens M. Werner; Monika Diehl-Bein; Stefan M. Brunner; University Hospital RWTH Aachen: Isabella Lurje; Zoltan Czigany; Greece: Aretaieon Hospital, National and Kapodistrian University Medical School of Athens: Konstantinos Bramis; Manousos Konstadoulakis; Hippokration General Hospital, National and Kapodistrian University Medical School of Athens: Nikolaos Alexakis; Aristotle University of Thessaloniki: Dimitrios Giakoustidis; Vasileios Papadopoulos; Attikon University Hospital: Anna Paspala; Emmanuel Pikoulis; Nikolaos Arkadopoulos; Panagiotis Kokoropoulos; Paul Patapis; Theodoros Sidropoulos; Evgenideio Hospital: Nikolaos Machairas; Paraskevas Stamopoulos; Hygeia Hospital: George Tzimas; Spiridon Pangratis; Ippokratio General Hospital of Thessaloniki: Apostolos Kambardoudis; Thomas Kanteres; Laiko General Hospital: Dimitrios Dimitroulis; Georgios Sotiropoulos; Michail Vailas; Zoe Garoufalia; Laiko General Hospital, Athens Medical School: Alexandros Papalampros; John Griniatsos; Metropolitan General: Emmanuil Zacharakis; Theo Tsirlis; Ioannis Sideris; National and Kapodistrian University of Athens: Athanasios Syllaios; Dimitrios Schizas; Konstantinos Toutouzas; Natasha Hasemaki; Olympion General Clinic: Apollon Zygomalas; Dionissios Karavias; Nikolaos Katsiakis; Saint Savvas Anticancer Hospital: Dimitrios Balalis; Dimitrios Korkolis; Dimitrios Manatakis; University Hospital of Ioannina and School of Medicine of Ioannina: Ioannis Kyrochristos; Georgios Glantzounis; University Hospital of Larissa: Alexandros Diamantis; Konstantinos Perivoliotis; Konstantinos Tepetes; University of Athens: Evangelos Felekouras; Dimitrios Moris; India: Amrita Institute of Medical Sciences: Biju Chandran; Christi Varghese; Surendran Sudhindran; Caritas**

Hospital: Arun Kumar; Murali Appukkuttan; Vinitha Nair; Hindu Mission Hospital, Chennai: Anand Ramamurthy; Shalby Hospitals: Bhavin Vasavada; Hardik Patel; Indonesia: M.djamil Padang General Hospital: Irwan Rachman; Prof. Dr. R.D. Kandou General Hospital: Michael Tendean; Ireland: St. Vincent's University Hospital: Aidan O'Dowling; Emir Hoti; Patrick Kambakamba; Israel: Carmel Medical Center: Moneer Swaed; Riad Haddad; Rabin Medical Center: Eran Sadot; Hanoch Kashtan; Rambam Health Care Campus: Offir Ben-Ishay; Safi Khouri; Italy: AOUI Verona: Luca Bortolasi; ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo: Carolina Rubicondo; Mara Giovanelli; AUSL Bologna: Matteo Zanello; Michele Masetti; Raffaele Lombardi; Azienda Ospedaliera "Vito Fazzi": Marcello Spampinato; Stefano Garritano; Azienda Ospedaliera Papardo: Edoardo Saladino; Giuseppe Cuticone; Nino Gullà; Dell'Angelo Hospital: Alfonso Recordare; Fabrizio Cimino; Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori: Alessandro Germini; Vincenzo Mazzaferro; Claudia Piscitelli; Tommaso Dominioni; AOUI Verona: Alfredo Guglielmi; Andrea Ruzzenente; Tommaso Campagnaro; IRCCS - Regina Elena National Cancer Institute: Chiara Parrino; Gian Luca Grazi; Valerio De Peppo; La Maddalena: Marco Paci; Lucio Mandala; Pietro Mezzatesta; Maurizio Hospital: Alessandro Ferrero; Fabio Forchino; Nadia Russolillo; National Cancer Institute - Fondazione "G. Pascale" - IRCCS: Andrea Belli; Vincenza Granata; Francesco Izzo; Ospedale Centrale di Bolzano: Antonio Frena; Stefan Patauner; Giovanni Scotton; Francesca Notte; Ospedale Policlinico San Martino: Andrea Massobrio; Davide Pertile; Franco De Cian; Stefano Di Domenico; Stefano Scabini; Policlinico di Monza: Marco Mattioli; Ana Gonta; Sciannamea Ivano; Policlinico S.Orsola-Malpighi: Matteo Serenari; Policlinico San Pietro: Enrico Pinotti; Mauro Montuori; Mauro Zago; San Raffaele Hospital: Federica Cipriani; Luca Aldrighetti; Sant'Orsola Hospital: Margherita Binetti; Maurizio Cervellera; Valeria Tonini; Università Politecnica delle Marche: Federico Mucchegiani; Grazia Conte; Marco Vivarelli; University of Milan-Bicocca: Alessandro Giani; Fabrizio Romano; Simone Famularo; University of Sassari: Alberto Porcu; Claudio F. Feo; Giuseppe Cherchi; Lebanon: American University of Beirut: Walid Faraj; Libya: Alkhadra Hospital: Bushray Almiqlash; Libya: Tripoli University Hospital: Hazem Ahmed; Zliten Teaching Hospital: Ahmad Alzedam; Lithuania: National Cancer Institute: Eugenijus Stratilatovas; Rimantas Bausys; Vilnius University hospital Santaros Klinikos: Kestutis Strupas; Rokas Rackauskas; Lithuanian University of Health Sciences: Giedrius Barauskas; Romualdas Riauka; Malaysia: University of Malaya: Boon Koon Yoong; Jun Kit Koong; Mexico: National Cancer Institute: Horacio Lopez Basave; National Institute of Medical Science and Nutrition Salvador Zubiran: Alan Contreras Saldívar; Ismael Dominguez Rosado; Mario Vilatobá Chapa; Miguel Mercado; Netherlands: Albert Schweitzer Hospital: Eric Belt; Gijs Musters; Joost Van der Hoeven; Amphía Ziekenhuis: Arjen Rijken; Jan Wijsman; Paul Gobardhan; Amsterdam University Medical Center: Joris Erdmann; Marc Besselink; Rutger-Jan Swijnenburg; Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis: Koert Kuhlmann; Niels Kok; Theo Ruers; Deventer Ziekenhuis: A. Talsma;

Hans Torrenga; Stijn Vanlaarhoven; Dutch Institute for Clinical Auditing / UMG: Arthur Elfrink; Erasmus Medical Center: Dirk Grünhagen; C. Verhoef; Michiel Rothbarth; Gelre Ziekenhuis: Peter van Duijvendijk; IJsselland Ziekenhuis:

Elisabeth de Wijckerslooth; Maarten Vermaas; Pascal Doornbosch; Isala Klinieken: Gijs Patijn; V. Nieuwenhuis; Maastricht University Hospital: Marcel den Dulk; Maastricht University Medical Center+: Kees Dejong; Marielle Coolsen; Maxima Medical Center: Gerrit Slooter; Wouter Leclerq; Julie Sijmons; Medical Center Leeuwarden: Christiaan Hoff; Eric Manusama; Hasan Eker; Medisch Spectrum Twente: Daan Lips; Jorieke Nijhuis; Mike Liem; Onze Lieve Vrouwe Gasthuis: Fadi Rassam; Hendrik Marsman; Michael Gerhards; Radboud University Medical Center: Peter van den Boezem; Johannes de Wilt; Martijn Stommel; Regionaal Academisch Kankercentrum Utrecht: Jeroen Hagendoorn; Wouter te Riele; Spaarne Gasthuis: Ronald Vuylsteke; Steven Oosterling; University Medical Centre Groningen: Frederik Hoogwater; Marieke de Boer; Floris Poelmann; Deventer Ziekenhuis: H. Torrenga; K. Talsma, New Zealand: North Shore Hospital: Michael Rodgers; Universe Leung; Auckland City Hospital: Peter Johnston; John McCall; Waikato Hospital: Fraser Welch; Christchurch Hospital: Saxon Connor; Todd Hore; Dunedin Hospital: Andrew Audeau; Peru: G. Almendra I. National Hospital Essalud: Lilian Rebecs Mantilla Silva; Philippines: St Luke's Medical Center: Amornetta Jordan-Casupang; Poland: Medical University of Warsaw: Bartosz Cieslak; Bartosz Maczkowski; Dariusz Wasiaak; Maciej Kosieradzki; Maciej Krasnodębski; Marcin Kotulski; Michał Grał; Piotr Kalinowski; Piotr Malkowski; Piotr Smoter; Rafał Paluszkiwicz; Waclaw Holówko; Waldemar Patkowski; Portugal: Centro Hospitalar Universitario Sao Joao - Porto: Renato de Melo; Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca: Antonio Gomes; Rui Marinho; Qatar: Hamad Medical Corporation: Ahmed Elaffandi; Walid El-Moghazy; Republic of Korea: Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine: Boram Lee, Jai Young Cho, Ho-Seong Han Reunion: CHU Réunion: Herve Fagot; Johanna Zemour; Romania: Emergency Clinical Hospital of Bucharest: Bogdan Diaconescu; Bogdan Stoica; Mircea Beuran, Valentina Madalina Negoita, Cezar Ciubotaru; Saint John Hospital Bucharest: Andrada Spanu; Mara Mardare; Russia: Petrovsky National Research Centre of Surgery: Garnik Shatverian; Nikolay Bagmet; Konstantin Petrenko; Lilia Polishchuk; Volga District Medical Center of FMBA of Russia: Gleb Gorochoy; Nikolay Bobrov; Saudi Arabia: King Faisal Specialist Hospital and Research Centre: Mark Sturdevant; Serbia: Clinic for Surgery, University Clinical Center Zvezdara, Faculty of Medicine University of Belgrade: Jovan Juloski; Ljiljana Milic; Vladica Čuk. University Clinic for Digestive Surgery: Aleksandar Bogdanovic; Marko Zivanovic; University of Novi Sad, Faculty of Medicine, Oncology Institute of Vojvodina; Slovakia: University Hospital Martin: Ludovit Laca; Martin Vojtko; Slovenia: University Medical Centre Ljubljana: Miha Petrič; Mihajlo Djokić; Spain: Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta: Maria Teresa Albiol; Ernest Castro; Santiago López-Ben; Hospital Torrecardenas: Maria del Mar Rico; Miguel Vargas; Orlando Porcel; Hospital Universitari Son Espases: Francesc Xavier Molina Romero; José Miguel Morón Canis; Natalia Pujol Cano; Hospital Universitario Central de Asturias: Alberto Miyar de León; Carmen García Bernardo; Lorena Solar-García; Hospital Universitario de Badajoz: Adela Rojas Holguín; Diego López Guerra; Gerardo Blanco Fernández; Hospital Universitario de Canarias: Ángel Pallares; Antonio Martín Malagón; Liliana Pezzetta Hernández; Hospital Universitario de Guadalajara: Alba Manuel; Jose Ramia; Raquel

Latorre; Hospital Universitario de Torrejón: Enrique Esteban Agustí; Maria Gutiérrez Samaniego; Miguel-Angel Hernández Bartolomé; Hospital Universitario de Valme: Darío Martínez-Baena; José Lorente-Herce; Pablo Parra-Membrives; Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz: Ángel Uriarte; Santiago Ayora; Hospital Universitario Insular de Gran Canaria: José López Fernández; Gabriel García Plaza; Javier Alcalá Serrano; Hospital Universitario Puerta del Mar: Maria Jesús Castro Santiago; Infanta Sofia University Hospital: Ángel Cuadrado; Rocío Fernández; La Paz Hospital: Jose Castell; Nuria Boñar; Rula Sabbagh; Miguel Servet University Hospital Zaragoza: Mario Serradilla; Sandra Paterna; Teresa Gimenez-Maurel; Hospital Universitario del Mar: Fernando Burdío; Patricia Sánchez-Velázquez; Manuel Rodríguez Blanco; Universidad Autónoma Barcelona: Manuel Rodríguez Blanco; Universitario la Fe: Eva Montalvá; Rafael López-Andújar; University Hospital "Virgen de la Victoria": Jorge Roldan de la Rúa; Luis Hinojosa-Arco; University Hospital La Princesa: Elena Martín-Pérez; Marcello Di Martino; Ángela de la Hoz Rodríguez. University Hospital San Juan de Alicante: Antonio F. Compañ Rosique, Romyana Rumenova Smilevska; University Hospital Virgen del Rocío: Francisco Javier Padillo Ruiz; Miguel-Angel Gomez Bravo; Pablo Beltran Miranda; Virgen del Arrixaca Clinic and University Hospital: Ricardo Robles Campos; Víctor López-López; University Hospital of Tarragona Joan XXIII: Mihai Calin Pavel; Laia Estalella; Robert Memba; Rosa Jorba; Sri Lanka: University of Kelaniya: Nattashi Ranaweera; Nisansala Harshani; Sweden: Institution of Biomedical and Clinical Sciences: Bergthor Björnsson; Linda Lundgren; Umeå University: Oskar Hemmingsson; Switzerland: Hôpitaux Universitaires de Genève: Nicola Colucci; Christian Toso; Kantonsspital St.Gallen: Antonia Loosen; Fariba Abbassi; Thomas Steffen; Kantonsspital Winterthur: Erik Schadde; Franziska Heid; University Hospital of Lausanne CHUV: Emmanuel Melloul; Ismail Labгаа; Nicolas Demartines; Régional Hospital Lugano: Alessandra Cristaudi; Raffaello Roesel; Pietro Majno; Taiwan: National Taiwan University/Fu Jen Catholic University Hospital: Po-Chih Yang; Turkey: Ankara University: Elvan Kirimker; Kaan Karayalgin; EGE University: Alper Uguz; Omer Unalp; Medical Park hospital & Sisli Etfal hospital: Ertan Emek; Pinar Yazici; Gazi University Faculty of Medicine: Ali Yalcinkaya; Hasan Bostanci; Kursat Dikmen; Ukraine: National Cancer Institute: Oleksandr Kvasivka; Kostiantyn Kopchak; Valeriya Sumarokova; Dmitry Cheverdiuk; Oleg Vasilev; Sergei Sikachov; United Kingdom: Kings College Hospital: Christina Boumpourek; Diana Bogatu; Dimitra Intzepogazoglou; Parthi Srinivasan; Manchester Royal Infirmary: Ajith K Siriwardena. LiverGroup.org Headquarters London: Eirini Liova; Plymouth NHS Trust: Urszula Donigiewicz; Princess Grace Hospital: Lisa Woodrow; Queen Elizabeth Hospital Birmingham: Andrea Schlegel; Buddhika Dassanayake; Royal Blackburn Hospital: Ambareen Kausar; Royal Free Hospital London: Andrea Tufo; Adam Frampton; Alejandro Ramirez Del Var, Andrea Monaco; Dimitri A Raptis; Brian R Davidson; Charles Imber; David Nasralla; Danielle Ferraro; Dinesh Sharma; Giuseppe Kito Fusai; Helen Tzerbinis; Ioannis D. Kostakis; Joao Mestre de Costa; Joerg-Matthias Pollak; Nikolaos Dimitrakallis; Pascale Tinguely; Satheesh Iype, Stephanos Pericleous; Timothy Owen; Theodora Pissanou; Royal Infirmary of Edinburgh: Ewen Harrison; Southampton University Hospital: John Primrose; Thomas Armstrong; Christoph Kuemmerli; Christoph Tschuor; Raed Aljarrah; St

James University Hospital; Peter Lodge; Philipp Kron; The Royal Marsden NHS Trust; Daniel Akhtar; Tania Policastro; Ricky H Bhogal. United States: Carolinas Medical Center - Atrium Health; Christoph Tschuor; Dionisios Vrochides; John Martinie; Rush University Medical Center; JJ Klein; Erik Schadde; Martin Hertl; Xavier Keutgen; Jennifer Kalil; University of Arkansas for Medical Sciences; Lyle Burdine; University of Rochester Medical Center; Katie Helbig; Uruguay: Servicio Medico Integral; Gustavo Andreoli; Santiago Cubas.

## References

- [1] Mohammadian M, Allah Bakeshei K, Mohammadian-Hafshejani A. International epidemiology of liver cancer: geographical distribution, secular trends and predicting the future. *J Prev Med Hyg* 2020;61:E259–89.
- [2] Rungay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol* 2022;77:1598–606.
- [3] Shao SY, Hu QD, Wang M, et al. Impact of national Human Development Index on liver cancer outcomes: Transition from 2008 to 2018. *World J Gastroenterol* 2019;25:4749–63.
- [4] Jahan S. Evolution of the Human Development Index. 2003.
- [5] Gunasekaran G, Bekki Y, Lourdasamy V, et al. Surgical treatments of hepatobiliary cancers. *Hepatology* 2021;73(Suppl 1):128–36.
- [6] Fodor M, Primavesi F, Braunwardh E, et al. Indications for liver surgery in benign tumours. *Eur Surg* 2018;50:125–31.
- [7] Meara JG, Leather AJ, Hagander L, et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Lancet* 2015;386:569–624.
- [8] Dare AJ, Grimes CE, Gillies R, et al. Global surgery: defining an emerging global health field. *Lancet* 2014;384:2245–7.
- [9] Bath M, Bashford T, Fitzgerald JE. What is 'global surgery'? Defining the multidisciplinary interface between surgery, anaesthesia and public health. *BMJ Glob Health* 2019;4:e001808.
- [10] Mock CN, Donkor P, Gawande A, et al. Essential surgery: key messages of this volume. In: Debas HT, Donkor P, Gawande A, Jamison DT, Kruk ME, Mock CN, editors. *Essential Surgery: Disease Control Priorities*, Third Edition. Springer. 1:2015.
- [11] Asiyabola B, Chang D, Gleisner AL, et al. Operative mortality after hepatic resection: are literature-based rates broadly applicable? *J Gastrointest Surg* 2008;12:pp. 842–851.
- [12] Sachs JD, Karim SSA, Aknin L, et al. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2022;400:1224–80.
- [13] GlobalSurg C. Mortality of emergency abdominal surgery in high-, middle- and low-income countries. *Br J Surg* 2016;103:971–88.
- [14] Quene TM, Bust L, Louw J, et al. Global surgery is an essential component of global health. *Surgeon* 2022;20:9–15.
- [15] van Rossem CC, Bolmers MD, Schreinemacher MH, et al. Snapshot Appendicitis Collaborative Study G. Prospective nationwide outcome audit of surgery for suspected acute appendicitis. *Br J Surg* 2016;103:144–51.
- [16] Mathew G, Agha R, Albrecht J, et al. STROCSS 2021: strengthening the reporting of cohort, cross-sectional and case-control studies in surgery. *Int J Surg* 2021;96:106165.
- [17] Lee AJX, Purshouse K. COVID-19 and cancer registries: learning from the first peak of the SARS-CoV-2 pandemic. *Br J Cancer* 2021;124:1777–84.
- [18] Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000;232:777–85.
- [19] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.
- [20] Li J, Moustafa M, Freiwald-Bibiza E, et al. Is it feasible to standardize a composite postoperative complication reporting system for liver resection? *J Gastrointest Surg* 2020;24:2748–55.
- [21] Slankamenac K, Graf R, Barkun J, et al. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg* 2013;258:1–7.
- [22] Ahmad T, Bouwman RA, Grigoras I, et al. Use of failure-to-rescue to identify international variation in postoperative care in low-, middle- and high-income countries: a 7-day cohort study of elective surgery. *Br J Anaesth* 2017;119:258–66.
- [23] Programme UND. undp.org 2021 [Available from: <https://www.undp.org/>]
- [24] Economic Of, Development C-oa. Health spending: OECD Data; 2021 [Available from: <https://data.oecd.org/healthres/health-spending.htm>]
- [25] GmbH A. Cost Prediction Calculator 2021 [Available from: <https://www.assessurgery.com/cost-prediction/>]
- [26] Altman DG, Bland JM. Missing data. *BMJ* 2007;334:424.
- [27] Lafonte M, Cai J, Lissauer ME. Failure to rescue in the surgical patient: a review. *Curr Opin Crit Care* 2019;25:706–11.
- [28] Biccari BM, Madiba TE, Kluyts HL, et al. Perioperative patient outcomes in the African Surgical Outcomes Study: a 7-day prospective observational cohort study. *Lancet* 2018;391:1589–98.
- [29] International Surgical Outcomes Study g. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth* 2016;117:601–9.
- [30] Gronroos-Korhonen MT, Koskenvuo LE, Mentula PJ, et al. Failure to rescue after reoperation for major complications of elective and emergency colorectal surgery: a population-based multicenter cohort study. *Surgery* 2022;172:1076–84.
- [31] Portuondo JJ, Shah SR, Singh H, et al. Failure to rescue as a surgical quality indicator: current concepts and future directions for improving surgical outcomes. *Anesthesiology* 2019;131:426–37.
- [32] Krautz C, Gall C, Gefeller O, et al. In-hospital mortality and failure to rescue following hepatobiliary surgery in Germany - a nationwide analysis. *BMC Surg* 2020;20:171.
- [33] Ardito F, Famularo S, Aldrighetti L, et al. The impact of hospital volume on failure to rescue after liver resection for hepatocellular carcinoma: analysis from the HE.RC.O.L.E.S. Italian Registry. *Ann Surg* 2020;272:840–6.
- [34] Nepogodiev D, Martin J, Biccari B, et al. National institute for health research global health research unit on global s. global burden of post-operative death. *Lancet* 2019;393:401.
- [35] Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg* 2004;240:698–708.
- [36] Wigmore SJ. Advances in liver surgery. *Br J Surg* 2020;107:788–9.
- [37] Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2012;100:274–83.
- [38] Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnama-Azar AA, et al. Parenchymal-sparing versus anatomic liver resection for colorectal liver metastases: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2017;21:1076–85.
- [39] Troisi RI, Montaltri R, Van Limmen JG, et al. Risk factors and management of conversions to an open approach in laparoscopic liver resection: analysis of 265 consecutive cases. *HPB (Oxford)* 2014;16:75–82.
- [40] Healy MA, Mullard AJ, Campbell DA Jr, et al. Hospital and payer costs associated with surgical complications. *JAMA Surg* 2016;151:823–30.
- [41] McGauran N, Wieseler B, Kreis J, et al. Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials* 2010;11:37.
- [42] Shawar YR, Shiffman J, Spiegel DA. Generation of political priority for global surgery: a qualitative policy analysis. *Lancet Glob Health* 2015;3:e487–95.



# PRIEDAI

## 1 priedas. Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą



VILNIAUS UNIVERSITETO  
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

### LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2019-03-26 Nr.2019/3-1112-605

Tyrimo pavadinimas:

**Kepenų operacinio gydymo modeliavimas, įvertinant kepenų regeneracines galimybes bei likutinio kepenų tūrio apskaičiavimo prognozinę reikšmę, kombinuojant chirurginį bei chemoterapinį gydymą**

Protokolo Nr.:	VULSK-Hep
Versija:	1.2
Data:	2019 03 20
Informuoto asmens sutikimo forma:	VULSK-Hep 2 (tiriamiesiems) 2019 03 20 VULSK-Hep 2 (kontrolinė grupė) 2019 03 20
Pagrindinis tyrėjas:	<b>Kęstutis Strupas</b>
Įstaigos pavadinimas: Adresas:	VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos Santariškių g. 29, Vilnius
Leidimas galioja iki:	<b>2022 04</b>

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 2019/3), vykusio 2019 m. kovo 26 d. sprendimu.

Pirmininkas

prof. dr. (HP) Saulius Vosylus

Viešojo įstaiga  
Universiteto g. 3  
01513 Vilnius

Daugumės kaupiamis ir saugomi  
Juridinių asmenų registre  
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:  
M. K. Čiurlonio g. 21, LT-03101 Vilnius  
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

## 2 priedas. Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS  
Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius. Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810  
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, 03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8700, el. p. mf@mf.vu.lt  
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS  
Komiteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, 03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

### LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2018-07-03 Nr.158200-18/7-1054-553

Tyrimo pavadinimas:

**Tridimensiniai 3D kepenų organoidai:  
struktūra, funkcionalumas ir jų charakterizavimas *in vitro***

Protokolo Nr.: JIMC-VULSK 1.1  
Versija: 2  
Data: 2018 06 29  
Informuoto asmens sutikimo forma: JIMC-VULSK001-IASF2  
2018 06 29

Pagrindiniai tyrėjai: **Kęstutis Strupas, Algirdas Žiogas**

Įstaigos pavadinimas: VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos  
Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius  
Valstybinis Mokslinis Tyrimų Institutas  
Inovatyvios Medicinos Centras  
Santariškių g. 5, Vilnius

Leidimas galioja iki: **2023 08 01**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininį tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2018/7), vykusio 2018 m. liepos 3 d. sprendimu.

Pirmininkas



prof. Saulius Vosylius

## PADĖKA

Noriu padėkoti savo darbo vadovui akad. prof. habil. dr. Kęstučiui Strupui už akademinę mentorystę, nuoširdų rūpestį ir pagalbą viso tiriamojo darbo vykdymo metu bei nuolatinį skatinimą.

Šį daugiadisciplininį darbą pavyko įgyvendinti tik darniai dirbant su plačia komanda, kurios visiems nariams ir kiekvienam asmeniškai jų, esu dėkingas už bendradarbiavimą ir atsidavimą skiriant laiką ir pastangas įvykdyti šio tyrimo išsikeltus tikslus. Visi pasiekti rezultatai, kuriuos turime garbės pasidalinti su pasauline moksline bendruomene yra didelės jungtinės pilvo chirurgų, radiologo ir patologų komandos nuopelnas. Didėlė padėka kolegoms, kurie mane visos doktorantūros studijų kelionės metu palaikė ir visuomet padėdavo bei motyvuodavo.

Didžiausia padėka mano šeimai, kuri padėjo nepasiduoti sunkiomis akimirkomis ir palaikė visą doktorantūros laikotarpį.

Nuoširdi asmeninė padėka, itin ženkliai prisidėjusiems prie šio darbo:

Dr. Raminta Lukšaitė-Lukštė

Dr. Mindaugas Kvietkauskas

Dr. Marius Paškonis

Doc. Dr. Vitalijus Sokolovas

Dr. Augustinas Baušys

Dr. Matas Jakubauskas

Dr. Rokas Stulpinas

Prof. Dr. Arvydas Laurinavičius

Doc. Dr. Aida Laurinavičienė

Alinai Prodan

Abdominalinės ir onkochirurgijos chirurgijos centro I-o skyriaus  
personalui

Laboratorinės medicinos centrui

Vilniaus universiteto leidykla  
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius  
El. p. [info@leidykla.vu.lt](mailto:info@leidykla.vu.lt), [www.leidykla.vu.lt](http://www.leidykla.vu.lt)  
[bookshop.vu.lt](http://bookshop.vu.lt), [journals.vu.lt](http://journals.vu.lt)  
Tiražas 25 egz.