

A máj primer rosszindulatú daganatainak sebészeti kezelése

SZIJÁRTÓ ATTILA, FÜLÖP ANDRÁS

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Sebészeti Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. med. habil. Szijártó Attila, D.Sc., Semmelweis Egyetem,
I. Sz. Sebészeti Klinika, 1082 Budapest, Üllői út 78.,
e-mail: szijartoattila@gmail.com, tel.: +36-20-825-2162

Közlésre érkezett:

2018. január 5.

Elfogadva:

2018. január 25.

A rosszindulatú, primer májdaganatok előfordulása világszerte növekvő tendenciát mutat. A primer malignus májdaganatok 75–85%-át a hepatocelluláris karcinóma (HCC) alkotja. Az onkológiai terápiák fejlődésének köszönhetően számos eszköz áll rendelkezésre a daganat elleni küzdelemben. A betegség komplexitása és a széles terápiás paletta következtében a HCC ellátása nem egységes, számos vitás kérdés ma még megválaszolatlan. Fontos azonban megjegyezni, hogy korai tumorstádiumban továbbra is a sebészi ellátás a leghatékonyabb, ami tényleges kuratív kezelésként képes a hosszú távú túlélés biztosítására. A második leggyakoribb primer malignus májtumor az intrahepatikus kolangiocelluláris karcinóma (iCCC). A technikai fejlődés ellenére az iCCC-ben szenvedő betegek túlélési esélyei rosszak. Sajnálatos módon az egyetlen kuratív terápiát jelentő sebészi kezelés (az 5 éves túlélés elérheti a 40%-ot is) – a késői diagnózis következtében – többnyire nem kivitelezhető. Ez esetben az alkalmazott palliatív terápiák mellett az átlagos túlélés nem éri el a 7–12 hónapot. A jelen összefoglaló közlemény célja a primer malignus májdaganatok sebészi kezelésének áttekintése. *Magy Onkol* 62:14–25, 2018

Kulcsszavak: hepatocelluláris karcinóma, kolangiocelluláris karcinóma, sebészi kezelés

The incidence of primary malignant liver tumours is globally rising. Hepatocellular carcinoma constitutes 75-85% of primary liver malignancies. Owing to advancements of oncological therapies, several methods are available to combat the tumour. Upon the complexity of the disease and the wide spectrum of therapeutic regimens, therapy of HCC is debated, with several undecided issues. Noteworthy, however, is that in early tumour stages, as a de facto curative approach, surgical therapy remains the most effective, allowing long-term survival. Intrahepatic cholangiocellular carcinoma (iCCC) is the second most frequent primary malignant liver tumour. Despite technical developments, prognosis of iCCC patients remains dismal. Unfortunately, as the sole curative approach, surgery (nearing 40% 5-year survival) is mostly contraindicated because of a late diagnosis. In these cases, median survival remains below 7-12 months despite parallel palliative therapies. The present review focuses on the surgical management of primary malignant liver tumours.

Szijártó A, Fülöp A. Surgical treatment of primary liver malignancies. Magy Onkol 62:14–25, 2018

Keywords: hepatocellular carcinoma, cholangiocellular carcinoma, surgical treatment

BEVEZETÉS

Előfordulásukat tekintve a primer májtumorok csupán az ötödik-hatodik helyen szerepelnek a rosszindulatú daganatos megbetegedések listáján, ugyanakkor a második leggyakrabban halálhoz vezető daganatos megbetegedések. A primer májdaganatok 75–85%-áért a hepatocelluláris karcinóma (HCC), 10–15%-áért pedig az intrahepatikus kolangiocelluláris karcinóma (iCCC) felelős, míg a maradék néhány százalékot további ritka daganattípusok teszik ki [1].

A primer májdaganatok kezelésében – a szövettani típustól függetlenül – a legeredményesebb terápia a tumoros májszövet sebészi eltávolítása (reszekció, transzplantáció). Jól megválasztott betegpopuláció esetén a sebészi terápiával érhető el a legjobb túlélés, ami így korai tumorstádiumban az elsővonalbeli terápiának tekintendő [2].

A jelen összefoglaló közlemény célja a legjelentősebb primer májdaganatok (HCC, iCCC) sebészi kezelésének áttekintése.

HEPATOCELLULÁRIS KARCINÓMA

A hepatocelluláris karcinóma az ötödik leggyakoribb daganattípus világszerte (hozzávetőlegesen 782 000 új eset fordul elő évente). Magyarországon a májsejtes rák az összes tumoros megbetegedés közel 1-2%-át képezi, incidenciája 3-4/100 000 lakos évente. A korábban leggyakoribb rizikó-tényezőként említett hepatotrop vírusok (hepatitisz C és B vírus) elleni sikeres küzdelemnek köszönhetően a vírusasz-szociált daganatok előfordulása csökkenő tendenciát mutat. Ugyanakkor az utóbbi években egyes civilizációs tényezők –

mint az elhízás és metabolikus X szindróma következményei (nem alkoholos zsírmáj, fibrózis) – a daganat gyakoriságának növekedését eredményezte. Ezzel párhuzamosan az egyre szélesebb tudományos kutatásoknak köszönhetően a HCC egyes speciális, genetikailag determinált formái is ismertté váltak (fibrolamelláris hepatocelluláris karcinóma) [3]. Egyes tanulmányok szerint a HCC-ben szenvedő betegek számának 35%-os növekedése várható 2030-ig [4].

Az utóbbi évek technikai fejlődésének köszönhetően számos hatékony eszköz áll rendelkezésre a daganat elleni küzdelemben, ami magában foglalja a sebészi ellátást (re-szekció, transzplantáció) és különböző lokoregionális, radio- és kemoterápiákat [1. táblázat]. A betegség komplexitása és a rendelkezésre álló széles terápiás lehetőségek következtében a HCC ellátása nem egységes, számos vitás kérdés ma még megválaszolatlan az irodalomban. Azt azonban fontos megjegyezni, hogy a lokoregionális terápiák (radiofrekvenciás abláció, perkután alkoholos infiltráció stb.) fejlődése ellenére, korai tumorstádiumban továbbra is a sebészi ellátás a leghatékonyabb, ami tényleges kuratív kezelésként képes a hosszú távú túlélés biztosítására. A sebészi kezelés sikerességének, így a beteg túlélésének a kulcsa a megfelelő betegszelekció.

A beteg kiválasztást elősegítendő az utóbbi években számos „staging” rendszer került bevezetésre (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer staging; CLIP – Cancer of the Liver Italian Program; CUPI – Chinese University Prognostic Index; JIS – Japanese Integrated Staging), amik közül a nyugati országokban és hazánkban is a BCLC rendszer a legelterjedtebben alkalmazott [5].

1. TÁBLÁZAT. A HCC kezelésében alkalmazott eljárások [17]

Kuratív terápiák	Májreszekció		
	Májtranszplantáció		
Nem kuratív terápiák	Lokoregionális terápiák	Abláció	Etanolos infiltráció
			Radiofrekvenciás abláció
			Mikrohullámos abláció
			Irreverzibilis elektroporáció
			Krioabláció
			Lézeres abláció
		Embolizáció	Transzarteriális kemoembolizáció (TACE)
			Transzarteriális radioembolizáció (TARE)
	Sugárterápia	Külső (external beam)	Hagyományos
			Sztereotaxiás
	Szisztémás terápia	Protonsugár-radioterápia	
		Szorafenib	
		Egyéb	

A sebészi terápia indikációi – Barcelonai kritériumok a sebész szemével

A HCC terápiás sémáját az Európai Májkutató Társaság (European Association for the Study of the Liver, EASL) által 2012-ben frissített Barcelona-kritériumok tartalmazzák (2A evidencia, 1A ajánlás) (1.a ábra) (6). A BCLC klasszifikáció a betegeket öt csoportba (0-A-B-C-D) sorolja a tumorstátusz, a májfunkció és a beteg általános állapota alapján. A stagingrendszer alapvetően cirrózis meglétét, mint a HCC-hez vezető út alapját veszi feltételnek, habár egyértelműen ez sehol sincs rögzítve.

A kritériumrendszer csak a nagyon korai (0) és korai (A) stádiumokban engedi meg a sebészi reszekciót. Sebészi kimetszés csupán szoliter daganat (kisebb mint 2 cm) és megőrzött májfunkció (normális bilirubin-, valamint portális vénás nyomás értékek) mellett javasolt a BCLC szerint. További sebészi indikációt jelent a májtranszplantációra alkalmas betegek köre, akik a Milánói kritériumoknak (lásd később) megfelelnek. A BCLC rendszer tehát minimális teret enged a sebésznek, ezért egyre több kritika éri az ajánlást Nyugat-Európában, míg Ázsiában e stagingrendszer nem is használatos (7).

A valós klinikai gyakorlatban számos beteg nem „illeszkedik” a nemzetközi ajánlás által kialakított feltételrendszerbe (8). Torzilli és munkatársainak munkája alapján a tercier májsebészeti centrumba kerülő BCLC B és C stádiumú betegek (előrehaladott) közel fele – az érvényes ajánlások ellenére – sebészi kezelésben részesül, amit követően a betegek 5 éves túlélése eléri az 57 (B stádium), valamint 38%-ot (C stádium) (9). Ezzel összhangban több nemzetközi kutatás is igazolta a reszekció és májtranszplantáció létjogosultságát nagy, multinoduláris, makrovaszkuláris inváziót mutató daganatok vagy vena portae tumor trombozisz esetén is (BCLC B és C stádium) (10, 11). Ennek megfelelően előrehaladott rákok (BCLC C és B stádium) esetében multidiszciplináris csapatmunka (májsebéssel kiegészített „onkoteam”) keretében a potenciálisan kuratív kezelést jelentő sebészi reszekció vagy májtranszplantáció lehetőségét minden esetben mérlegelni kell. Összességében tehát a Barcelona-kritériumok alapján kialakított döntési séma módosítása, a sebészi kezelés – beleértve a májreszekciókat és a májtranszplantációt – kiterjesztése szükséges (1.b ábra). Ezzel kapcsolatosak azon friss közlemények eredményei is, melyek a BCLC stádiumrendszerén belül a betegek „migrációját” jobbról balra, azaz a sebészi út felé terelik (12, 13).

A komplett sebészi reszekciót követő adjuváns kezeléssel kapcsolatban az irodalom szinte egységesen vélekedik. Ahogy a 2009-es Cochrane-adatbázis alapján készült közlemény (14), úgy a 2017-ben részeredményeket mutató STORM (Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation) study sem mutatott szignifikáns előnyt a placebohoz képest RFA/műtét után az adjuváns céllal alkalmazott sorafenib esetén (15).

Májtranszplantáció

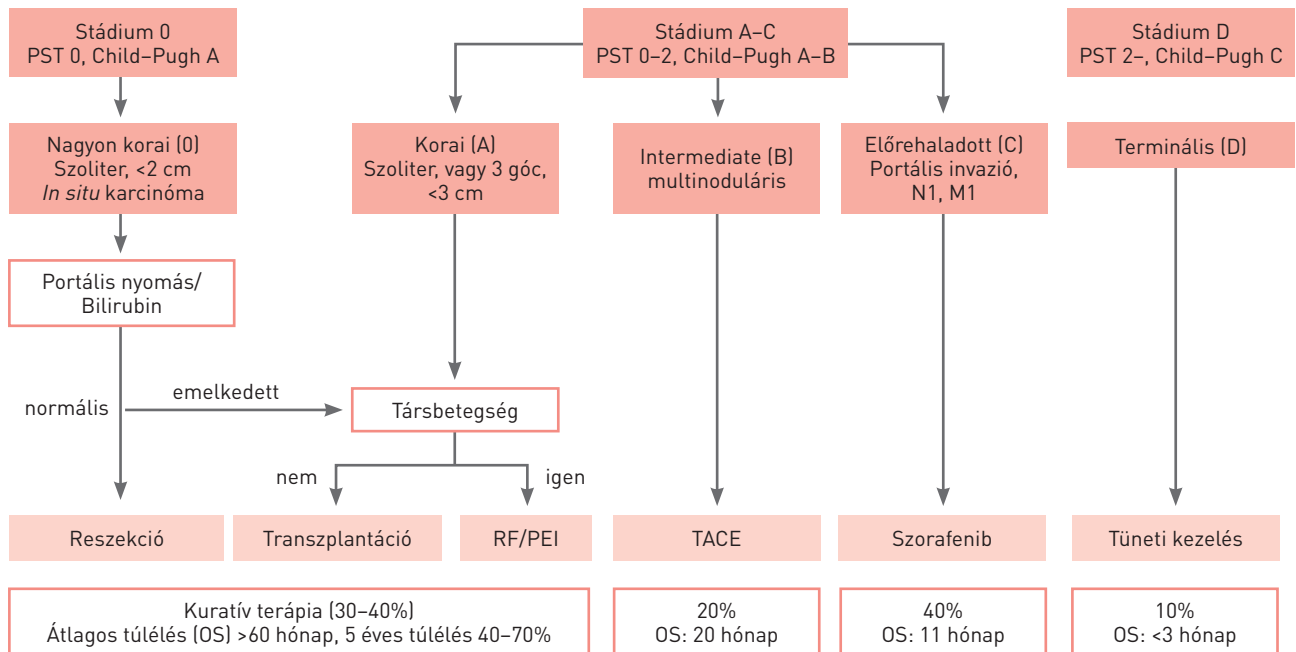
A primer májdaganatok kezelésében áttörést jelentett Mazzaferro és munkatársainak munkája, akik 1996-ban felállították a májtranszplantáció Milánói feltételrendszerét (16). A kritériumok alapján amennyiben a szoliter HCC tumor mérete kisebb mint 5 cm, vagy többgócú daganat esetén a gócek száma 3 vagy kevesebb, és ezek mérete nem haladja meg a 3 cm-t, valamint nincs makroszkópos érinvázió és extrahepatikus terjedés, a májtranszplantáció kivitelezhető és a betegek hosszú távú túlélése megegyezik azokéval, akik nem májsejtes rák miatt szorultak transzplantációra (17).

Az utóbbi években számos transzplantációs munkacsoport a Milánói rendszer kritikáját fogalmazta meg és a szelekciós kritériumok kiterjesztését javasolták. Elsőként a Kaliforniai Egyetemen dolgoztak ki egy új betegszelekciós rendszert [UCSF (University of California San Francisco) criteria], ami alapján a májtranszplantáció kiterjeszthető azon betegekre, akiknél a szoliter daganat átmérője nem haladja meg a 6,5 cm-t, multinoduláris daganat esetén a gócek száma nem több, mint 3 és egyik sem nagyobb 4,5 cm-nél (kumulatív tumorméret nem több, mint 8 cm) (18). Későbbi tanulmányok igazolták, hogy a kiterjesztett kritériumok alapján transzplantált betegek teljes és recidívamentes túlélése megegyezik a Milánói kritériumok szerint operált betegekével. A betegszelekció kiterjesztésével és a transzplantációs technika fejlődésével a legjobb hosszú távú eredmények jelenleg májtranszplantációval érhetők el; így néhány országban (Egyesült Államok, Távol-Kelet) ez a módszer tekintendő az elsődlegesen választandó terápiának korai stádiumú (BCLC 0 és A) daganatok esetén (12). Ugyanakkor a transzplantáció jelentőségét korlátozza a szervdonorok limitált hozzáférhetősége és a következményes hosszú várólista, ami a daganatos betegség progresszióját, adott esetben a beteg várólistáról való lekerülését eredményezi. Ez a probléma figyelhető meg hazánkban is. Ugyan a Eurotransplant listáján Magyarország élen jár az évente elvégzett májtranszplantációk számát tekintve (2017-ben 74 transzplantáció történt), a műtétek száma elenyésző az évi több mint 1500 újonnan diagnosztizált daganatos beteghez viszonyítva. Így hazánkban, csakúgy, mint Európában, a szervdonorok alacsony hozzáférhetősége miatt továbbra is a májreszekció a leggyakrabban alkalmazott eljárás a HCC kezelésében. Ugyanakkor a reszekciók egy része akár „bridging reszekció”-ként is felfogható, mely a transzplantációs várakozási idő kitolását jelentheti (19).

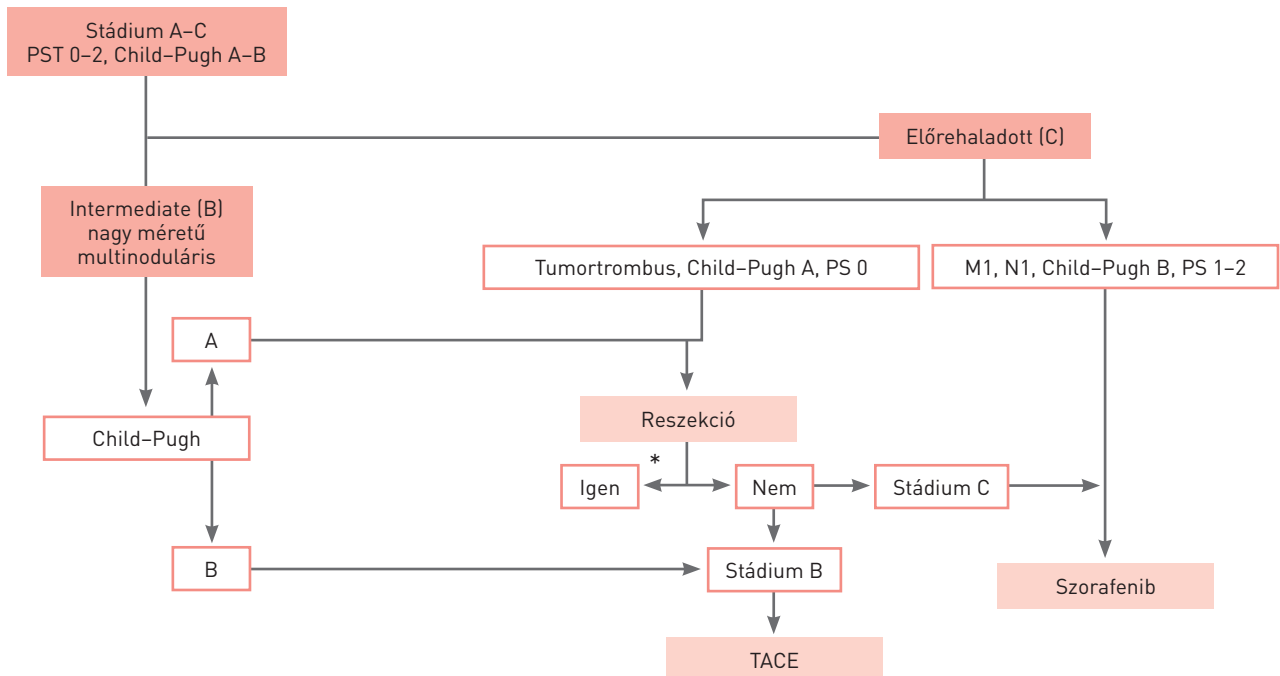
Májreszekció

A utóbbi időben lezajlott technikai fejlődésnek köszönhetően, napjainkra az onkológiai javallattal végzett májreszekciók száma világszerte megsokszorozódott. A májreszekciók mortalitási rátája csökkenő tendenciát mutat, jelenleg megközelíti a 3–5%-os értéket. Egy több mint 35 000 májreszekciót (amiből 13 497 HCC miatt történt) feldolgozó metaanalízis alapján a hepatektómiát követő mortalitás 4,01%-nak, míg a morbiditás 28,1%-nak bizonyult (20). Megjegyzendő azon-

a



b



1. ÁBRA. a) Az Európai Májkutató Társaság (European Association for the Study of the Liver, EASL) által 2012-ben frissített Barcelona-kritériumok. RF: radiofrekvenciás abláció, PEI: perkután etanolos infiltráció, TACE: transzarteriális kemoembolizáció (6). b) A HCC sebészi kezelése a Barcelona-kritériumokon túl (27). *A reszekabilitás megítélésében a máj funkcionális állapotának meghatározása mérvadó

ban, hogy a májszövetet érintő társbetegségek (úm. fibrózis, cirrózis, kemoterápiához kapcsolódó szteatohepatitis [chemotherapy-associated steatohepatitis (CASH)], szinuszoidális obstruktív szindróma [sinusoidal obstruction syndrome (SOS)] jelenlétében jelentősen emelkedő halálozási és szövődmenyaránnal kell számolni [21]. A fenti eredményekből is látható, hogy ugyan a műteti mortalitás elfogadható, a morbiditás továbbra is magas, ami hátterében leggyakrabban poszt-hepatektómiás májelégtelenség [post hepatectomy liver failure (PHLF)] áll, amely előfordulása nagy tapasztalattal bíró májsebészeti centrumokban is eléri az 5–15%-ot [22]. E súlyos szövődmeny megelőzésében elsődleges szerepet játszik a megfelelő betegszelekció.

Általánosan elmondható, hogy a HCC kezelésében a májreszekció tekinthető az elsődleges terápiás eljárásnak azon betegek esetén, akiknél nem áll fenn súlyos májcirrózis. Ezzel szemben cirrózisban szenvedő betegeknél a hepatektómia csak a vaszkulárisan és parenhimásan kompenzált esetekre korlátozódik, aminek kritériumai 1) a Child–Pugh A stádium, 2) a 10-es érték alatti MELD (Model for End stage Liver Disease) score, illetve 3) a portális hipertenzió hiánya (portális nyomás < 10 Hgmm) [23]. Utóbbi direkt meghatározása ugyan nem mindig lehetséges, de a klinikai és radiológiai jelekből – úgymint szplenomegália, trombocitopénia, gyógyszeres terápiát igénylő aszcitesz vagy nyelőcső-, hasfali varixok jelenléte – következtethetünk rá [17].

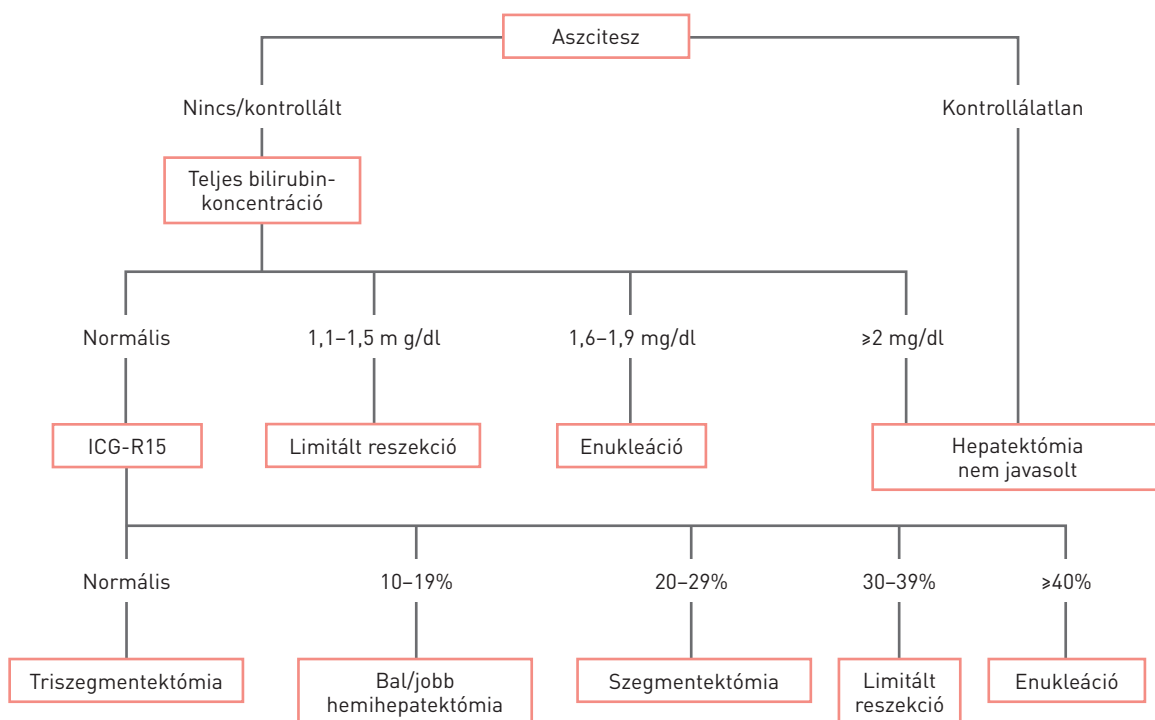
Az utóbbi időben végbement jelentős sebésztechnikai fejlődésnek köszönhetően a májreszekció indikációját, a betegszelekciót tekintve paradigmaváltás következett be, aminek eredményeként mára a hepatektómia egyetlen előfeltétele (a technikai kivitelezhetőség mellett), hogy a műtét során megtartható-e az elégséges funkció fenntartásához szükséges, intakt keringéssel és epeúti elfolyással bíró májtérfogat. A jelen sebésze tehát a „mi távolítható el?” helyett a „mi marad vissza?” kérdésre koncentrál. Így a szövődmenyek megelőzése szempontjából a legfontosabb tényezővé a reszekció után visszamaradó májtérfogat [future liver remnant volume (FLRV)] és e funkciójának becslése vált.

A képalkotó eljárások fejlődésével mára a műtét után visszamaradó májvolumen (FLRV) nagy pontossággal becsülhető. Az elmúlt években számos képlet került kidolgozásra az FLRV minél pontosabb megítélésére, mely térfogatszámítások alapját a komputertomográfiás (CT) volumenmeghatározások képezik. Egyes szerzők azonban megkérdőjelezzik a CT által mért paraméterek megbízhatóságát, és az úgynevezett becsült teljes májtérfogatot [total estimated liver volume (TELV)] veszik alapul, mely kalkulációja során a testfelszín [body surface area (BSA)] kerül számításba: $TELV = -794,41 + 1267,28 \times BSA$. Az ily módon számolt TELV és a CT segítségével mért FLRV aránya adja az úgynevezett „standard FLR” (sFLR) értéket [24]. Ez bizonyos tanulmányok alapján a tradicionális CT-volumetriás adatoknál alkalmasabb a műtét után visszamaradó májtömegek összehasonlítására, és így megbízhatóbb paraméter a műtét tervezése

szempontjából [25]. Ugyanakkor fontos szem előtt tartani, hogy a fenti térfogatszámítások csak azon betegek esetén tekinthetők pontosnak, akik nem rendelkeznek semmilyen egyéb kísérőbetegséggel. Amennyiben más, a májparenhimát érintő elváltozás is jelen van (pl. cirrózis), úgy e képletek korrekcióra szorulnak. Így belátható, hogy a posztoperatív morbiditás, mortalitás megbecsüléséhez elengedhetetlen a máj funkcionális kapacitásának meghatározása is.

Ugyan a májfunkció becslésére számos metodika áll rendelkezésre, ideális módszer ma még nem létezik. A gyakran alkalmazott „score” rendszerek a konvencionális laboratóriumi tesztek eredményeit ötvözik klinikai tünetekkel, lehetővé téve a májfunkció pontosabb megítélését. A legelterjedtebben használt, korábban már említett Child–Pugh, illetve MELD score mellett említést érdemel az „aspartate transaminase-to-platelet ratio” index (APRI) és az utóbbi években napvilágot látott „serum bilirubin/serum cholinesterase (BILCHE) score” rendszer. Utóbbi – a többi pontrendszerhez képest – jelentős prediktív értékkel bír a posztoperatív kiemenetel tekintetében. Egy több mint 400, HCC miatt operált betegen végzett tanulmány szerint, amennyiben a preoperatív szérumbilirubinszint meghaladja a 17,1 $\mu\text{mol/L}$ -t és a kolinészterázszint alacsonyabb, mint 5900 NE/L, úgy az operatív morbiditás számottevően növekszik [26]. Míg a nyugati országokban elsősorban a fenti pontrendszerek kombinációja terjedt el, addig Távol-Keleten egyéb kvantitatív májfunkciós tesztek hódítottak teret [27]. Ezek közül megemlítendő az indocyanine-green (ICG) clearance teszt és a ^{99m}Tc -galaktózil-humán szérumalbumin (GSA) szcintigráfia. Jelenleg az ICG-teszt a legelterjedtebben alkalmazott kvantitatív májfunkciós vizsgálat. Az ICG egy trikarbocianin festék, mely kiválasztását – intravénás beadást követően – kizárólag a máj keringése és a festék hepatobiliáris transzportja határozza meg. Vérből való eltűnése ezáltal jól jellemzi a máj organikus anionkiválasztását, indirekt információt szolgáltatva a globális májfunkcióról. E megfigyelésre alapozva dolgozta ki Makuuchi és munkacsoportja a három funkcionális paramétert (aszzcitesz, bilirubinszint, ICG-clearance) figyelembe vevő döntési modellt, melyet azóta számos májsebészeti centrum – így a szerző munkahelye is – adaptált a biztonságosan eltávolítható májparenhima mennyiségének meghatározása céljából [2. ábra] [28, 29].

Azoknál a betegeknél, akiknél a fent részletezett preoperatív kockázatfelmérés alapján az eltávolítandó májvolumen nagy kiterjedése (elégtelen mennyiségű FLRV), a parenhima elégtelen funkcionális kapacitása (meglévő májbetegség) és egyéb kísérőbetegségek megléte következtében a reszekció jelentős kockázattal jár, lehetőség van a posztoperatív májelégtelenség megelőzésére, amiben alapvető szerepet tölt be a tumor megkisebbitése („downsizing”), és/vagy az FLRV „növelése”. Az utóbbi évtizedben számos olyan sebésztechnikai módszert dolgoztak ki, ami alkalmas a májvolumen befolyásolásával a reszekcióra alkalmas betegek arányának növelésére.



2. ÁBRA. Makuuchi májreszekciós döntési fa [28]

Májvolumen-manipulációs technikák (PVL/PVE/ALPPS) – multimoduláris kezelés (szekvenciális terápia)

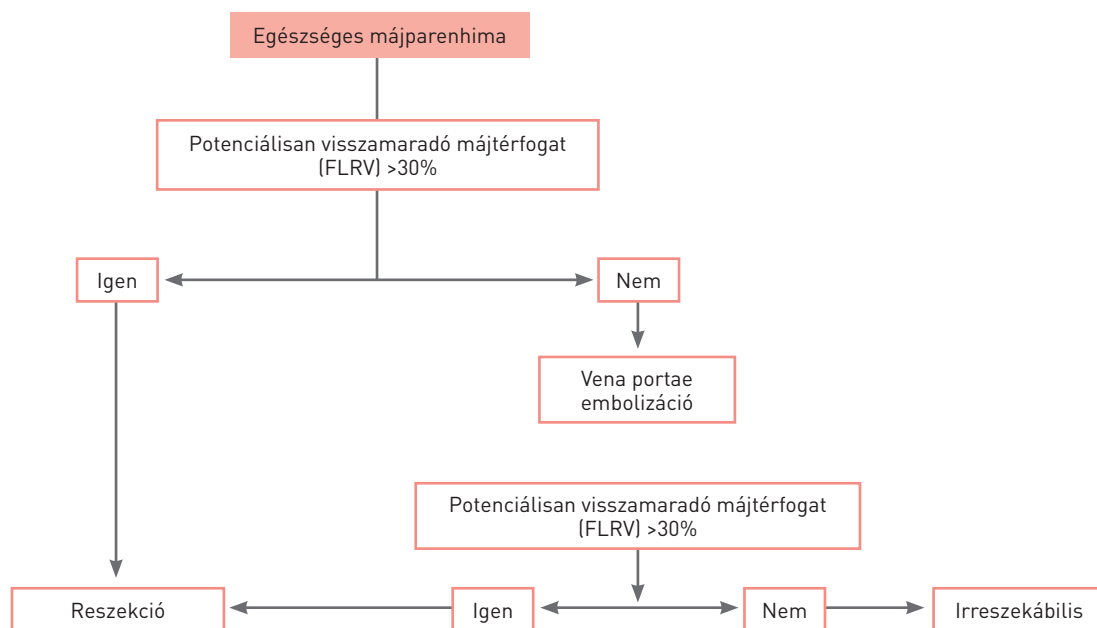
Az FLRV műtét előtti megnövesztésére és a PHLF megelőzésére alkalmas módszer a vena portae egyes ágainak szelektív elzárása, ami a portális véráramlástól megfosztott májleány(ek) atrófiáját, míg a túloldali, portálisan jól perfundált leány(ek) kompenzatorikus hipertrófiáját eredményezi (atrófia-hipertrófia komplex). A szelektív vena portae okklúzió kivitelezhető sebészi ligatúra [vena portae ligatúra (PVL)], illetve perkután embolizáció [vena portae embolizáció (PVE)] segítségével. A módszert először 1984-ben Makuuchi és – szinte vele egy időben – Kinoshita alkalmazta HCC reszekcióját megelőzően [30]. A szelektív PVE/PVL eredményességével kapcsolatos első átfogó tanulmányok a 2000-es évek elején jelentek meg, azóta a technika és különböző módosításai széles körben elterjedtek, rutinszerű beavatkozássá váltak a világ vezető májsebészeti centrumaiban.

HCC tekintetében a PVE/PVL indikációját elsősorban a máj funkcionális tartaléka és az FLRV mérete határozza meg. Általánosan elmondható, hogy egyebekben egészséges májparenchima mellett a biztonságos reszekció felső határa 70–80%, azaz a minimálisan szükséges FLRV mérete a teljes májtérfogat 20–30%-a kell legyen [3.a ábra] [31]. Ugyanakkor a HCC gyakran májcirrózis talaján alakul ki. Ilyenkor ez a minimumarány a májfunkció függvényében emelkedik, ami

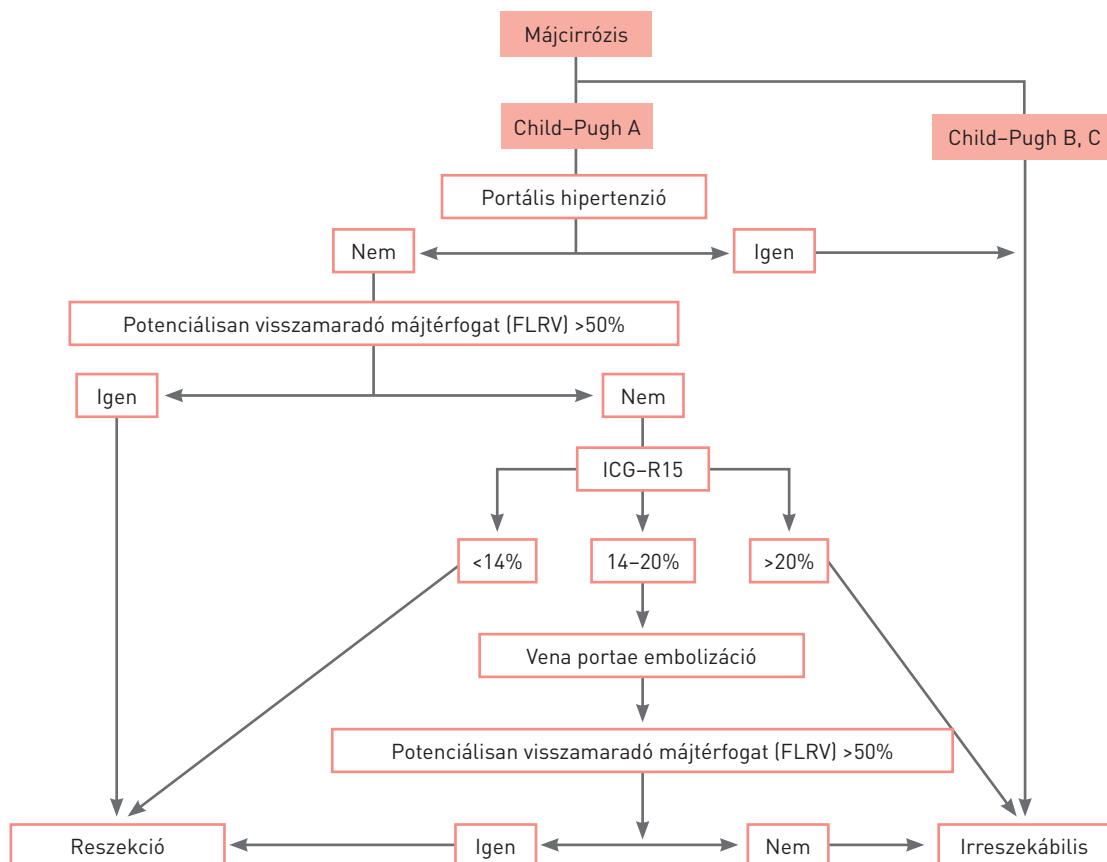
megítélésére a korábban említett funkcionális tesztek állnak rendelkezésre. Általánosságban, major májreszekció nem javasolt súlyos funkciókárosodással járó Child–Pugh B és C stádiumú cirrózisban, így ezekben az esetekben PVE/PVL sem jön számításba. Child–Pugh A stádiumú betegek esetén ICG clearance teszt elvégzése javasolt a funkcionális tartalék megítélésére. Amennyiben a festék 15 perces retenciós értéke (R15) 20% feletti, úgy a beavatkozás kontraindikált. 10–20%-os retenciós érték között a PVE/PVL indikált, amennyiben az FLRV a teljes májtérfogat kevesebb mint 50%-a, míg 10% alatti retenciós érték esetén ez a határ 40%-nak adódik [3.b ábra] [32].

Függetlenül a beavatkozás módjától – embolizáció vagy ligatúra – a vena portae egyes ágainak szelektív elzárása az ellenoldali májleány hipertrófiáját eredményezi. Egy Linden és munkatársai által végzett metaanalízis [1791 beavatkozás, amiből 365 HCC miatt történt] alapján a beavatkozás közel 100%-ban kivitelezhető [99,3%], elenyésző mortalitási (0,1%) és morbiditási (minor komplikáció 24%, major komplikáció 1,9%) mutatók mellett [33, 34]. Az intervenció utáni térfogat-növekedés mértéke széles határok közt változik [jelentősen függ a parenchima állapotától (cirrózis)], de átlagosan megközelíti a kiindulási FLRV 40%-át [35]. Az irodalom nem egységes a beavatkozás két lépése (embolizáció/ligatúra és májreszekció) közti várakozási idő optimális hossza tekintetében. Ez tanulmánytól függően 14-től akár 42 napig is terjedhet

a



b



3. ÁBRA. Vena portae embolizáció indikációja HCC kezelése kapcsán egészséges májparenchima (a) és cirrhosis (b) esetén. ICG-R15: indocyanine-green retenciós ráta [31]

[33]. Figyelembe véve azonban, hogy Ribero és munkatársai tanulmánya alapján a vena portae okklúziót követő 22. és 56. nap között a térfogat-növekedésben platófázis figyelhető meg, a legtöbb centrum ajánlása alapján a PVE/PVL-t követő 2–6 héten belül érdemes elvégezni a májreszekciót, amikor a volumennövekedés jelentős része feltételezhetően már lezajlott [36].

Fontos azonban megjegyezni, hogy a Abulkhir tanulmánya alapján az intervenció után tervezett májreszekciók 15–20%-a elmarad, amiért az elégtelen mértékű májregeneráció és/vagy a hosszú várakozási idő alatt bekövetkező tumorprogresszió a felelős [37]. Ugyan a PVE/PVL tumorprogresszióra és így a rövid és hosszú távú onkológiai kimenetelre gyakorolt hatása ma még vitatott (a legtöbb tanulmány nem igazolt érdemi negatív hatást), előrehaladott (nagyobb mint 5 cm, többszörös, hipervaszikularizált, szegmentális vena portae trombózissal kísért) tumor esetén fennáll a tumor beavatkozást követő növekedésének elméleti lehetősége [34]. Ennek oka, a felszabaduló regenerációs szignálok (növekedési hormonok, citokinek) mellett, a szelektív vena portae okklúzió kiváltotta hepatic artery buffer response (HABR), ami az ellenoldali tumoros májlebens artériás véráramlásának növekedését eredményezi. Ismerve a HCC domináns artériás vérellátását, e jelenség kedvezőtlen hatásai érthetőek. A fentiek miatt előrehaladott daganatok esetén cél 1) a tumornövekedés gátlása (pl. kemoterápia) és/vagy 2) a várakozási idő csökkentése és a kiváltott regenerációs válasz növelése (ld. alább: ALPPS).

1) Az utóbbi években számos stratégiát dolgoztak ki a várakozási idő alatti tumorprogresszió gátlására, illetve a tumorméret csökkentésére („downsizing”), ami magába foglalja a szisztémásan és szelektíven, azaz intraarteriálisan alkalmazott [transzarteriális kemoembolizáció (TACE)] kemoterápiás szerek széles spektrumát. Előbbi esetén többnyire 5-fluorouracil alapú készítmények kerülnek felhasználásra PVE/PVL-t megelőzően [31]. Utóbbi esetén szekvenciális kezelés történik, aminek részei a tumort ellátó artériás ágak kemoembolizációja, az ezt követő PVE, majd kellő mértékű májregenerációt követően a májreszekció. A stratégia előnye, hogy TACE során elzáródnak a cirrózisban gyakran jelen lévő, a PVE hatékonyságát csökkentő arteriportális söntök, így a tumor roncsolása mellett az indukált májregeneráció mértéke is növekszik [38]. Potenciálisan a tumoros májlebens artériás (TACE) és vénás (PVE) vérellátásának felfüggesztése magában hordozza az egészséges májszövet károsodását, súlyos esetben parenchimanekrózist, tályog kialakulását, de ilyen jellegű szövődményekről nem számol be a szakirodalom. Összességében előrehaladott, unilobuláris HCC esetén a szekvenciálisan alkalmazott TACE és PVE ígéretes onkológiai stratégia, ami jelentősen növelheti a hosszú távú betegség- és rekurrenciamentes túlélés esélyeit [39].

2) A viszonylag hosszú regenerációs periódus – ami lehetőséget teremt az akár jelentős tumorprogresszióra is – a vena portae okklúziós eljárások árnyoldala. A fenti problémára kínál megoldást az utóbbi években kidolgozott

ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy) eljárás. Ennek során a daganatos májlebens vena portae ágának lekötése mellett egyidejűleg a tervezett reszekciós vonalban a parenchima átvágása (*in situ* split) is megtörténik [40]. Az új műtéttechnikai megoldásnak köszönhetően a klasszikus vena portae okklúzióhoz jóval jelentősebb [40–150% vs. 20–50% (PVE)] hipertrófia is elérhető, lényegesen lerövidült [6–10 nap vs. 2–8 hét (PVE)] várakozási idő alatt. Ennek következtében a módszer kifejezetten előnyösnek tűnik a máj azon daganatos megbetegedései esetén, ahol a daganat mérete (rendkívül kicsi FLR), vagy tumorbiológiai sajátosságai (gyors növekedési potenciál) miatt a hagyományos vena portae okklúziós technikák alkalmazása előnytelennek bizonyult [41, 42].

A kezdeti lelkesedés ellenére azonban gyorsan megmutatkozott a módszer árnyoldala, ami az elfogadhatatlanul magas mortalitási [9–29% vs. 1–5% (PVE)] és morbiditási [64% vs. 20–40% (PVE)] adatokban nyilvánult meg [43]. Ennek következtében a 2015-ben megrendezett első ALPPS-konszenzuskonferencián szigorú kritériumrendszer állítottak fel a műtét kivitelezésével kapcsolatban. A szigorú feltételrendszer magába foglalja a betegszelekcióra (60 év alatti életkor, kardiovaszkuláris betegségtől mentes, első-sorban kolorektális májjátét és adott esetben HCC – így epeúti daganatok esetén nem ajánlott), műtési technikára [kevésbé invazív technikák alkalmazása, ún. PVE-ALPPS, „parciális” ALPPS, laparoszkópos ALPPS, tourniquet ALPPS, mini-ALPPS, radiofrekvencia-asszisztált ALPPS (RALPPS)], illetve a várakozási időre [reszekció optimális időpontjának megválasztása (máj és vesefunkció függvényében)] vonatkozó ajánlásokat. A fenti kritériumok betartása mellett, kellően gyakorlott kézben, a műtési mortalitás a már elfogadható 4%-os értékre csökkent [44]. Fontos azonban megjegyezni, hogy HCC-s betegek vonatkozásában az ALPPS-sel kapcsolatban kevés evidencia (elsősorban esetiportok és „single center” tanulmányok) áll rendelkezésre. A meglévő irodalmi adatok alapján megállapítható, hogy az ALPPS ugyan előrehaladott BCLC B és C stádiumú, major érinváziót mutató daganatok esetén, cirrózis mellett is kivitelezhető, azonban csak válogatott esetekben (60 évnél fiatalabb, súlyos társbetegségektől mentes, májtranszplantációra nem alkalmas betegeknél), kellő tapasztalattal bíró centrumokban ajánlott.

Laparoszkópos és hagyományos májreszekció

Az elmúlt évtizedben a máj sebészetében bekövetkező egyik legjelentősebb innováció a laparoszkópia térhódítása. Az első laparoszkópos májreszekciót 1991-ben Harry Reich nőgyógyász végezte egy ginekológiai műtét kapcsán észlelt májszéli benignus májlézió esetén az amerikai Wyomingban. Alig egy évre rá jelent meg az első tudományos értekezés a témában Michel Gagnertől, aki egy (Couinaud szerinti) VI. szegmentumban lévő fokális noduláris hiperplázia, illetve egy V. szegmentumban elhelyezkedő metasztázis ékreszekcióját végezte minimálisan invazív módon. Az ezt követő évtizedben

azonban érdemi előrelépés nem történt a témában, míg a második évezredtől a tudományos közlések száma ugrás-szerűen emelkedett, jelenleg hozzávetőleg 500 közlés jelent meg a témában, az operált esetek száma pedig meghaladja a 6000-et [45].

Ugyan a laparoszkópia általános előnyei, úgymint kisebb műtéti heg, kevesebb sebgyógyulási zavar, jelentéktlenebb posztoperatív fájdalom, rövidebb kórházi ápolás, gyorsabb rehabilitáció és így korábban indítható adjuváns terápia a máj-sebészetben is jól ismertek, a minimálisan invazív sebészet helye a máj sebészetében ma még nem tisztázott. Bár szinte valamennyi sebészi beavatkozás (nem anatómiás májresekcio, szegmentektómia, bal szektorektómia [left lateral resection, LLR], hemihepatektómia, kiterjesztett hemihepatektómia, élő donoros májszegmentum-transzplantáció) laparoszkópos megoldása ismert, a laparoszkópos műtétek aránya, még a leggyakrabban végzett LLR esetén sem haladja meg a 4–6%-ot [46]. Ugyan a HCC kapcsán végzett minimálisan invazív májresekcio operatív eredményei jobbak (kevesebb vérvesztés, kisebb transfúzióigény, rövidebb kórházi tartózkodás, kevesebb komplikáció) a hagyományos műtétnél, illetve az onkológiai kimenetel tekintetében sem marad el a hagyományos technikához képest, a módszer széleskörű elterjedése mégis akadályokba ütközik [47]. Ennek főbb oka a hosszú „learning curve” (tanulási fázis), amely kb. 45–75 eset, a speciális eszközigény (laparoszkópos ultrahang, laparoszkópos retraktor, speciális szövetdisszekciós eszközök, laparoszkópos vágó- és varrógépek) és ennek következtében megnövekedett operatív költségek, valamint a megfelelő evidenciák hiánya [48–50].

Összességében elmondható, hogy a minimálisan invazív sebészet a világon jelenleg nem rutinszerűen alkalmazott technika a máj sebészetében. Elterjedése a jövőben májsebészeti centrumok további „szuperspecializálódását” igényli. Magyarországon finanszírozási okokból, valamint valódi nagy esetszámmal bíró centrumok hiánya miatt (hosszú learning curve) a módszer bevezetése és rutinszerű alkalmazása nehézkes.

KOLANGIOCELLULÁRIS KARCINÓMA

A kolangiocelluláris karcinóma (CCC) a második leggyakoribb primer májdaganat, de előfordulása messze elmarad a hepatocelluláris karcinómáétól (az összes primer májtumor 10–15%-a). A legnagyobb gyakorisággal Délkelet-Ázsiában fordul elő (71/100 000 lakos évente), míg Európában a ritka daganatok közé sorolható (0,4–1,8/100 000 lakos évente). Megjelenését különböző rizikótényezők segítik elő, amelyek közül a leglényegesebbek a primer szklerotizáló kolangitisz, a hepatobiliáris parazitózis, a hepatolitiázis, a Caroli-szindróma, az epevezeték-cisza és bizonyos toxikus anyagok (torotraszt).

A CCC klinikai, kórleletani, patológiai szempontból alapvetően három alcsoportra osztható: 1) intrahepatikus CCC (iCCC), 2) perihiláris CCC (Alteimer–Klatskin-tumor), és 3) disztális CCC [51]. Az iCCC a másodlagos és ettől proximálisan elhelyezkedő epeutak epitelsejtjeiből származó malignóma.

Így szigorú értelemben csak az iCCC tartozik a májból kiinduló primer daganatok közé. A továbbiakban a közlemény ennek az alcsoportnak a részletes tárgyalására fókuszál.

Szövettani megjelenése alapján a daganat az esetek 90–95%-ában alacsonyan vagy közepesen differenciált adenokarcinóma, amire jellemző a lokális invazivitás, a mucintermelés, a kifejezett perineurális terjedés, valamint a citokeratin (CK)-7 és -19 fokozott expressziója. Ez utóbbi segít a HCC-től való megkülönböztetésében. Megjelenése alapján megkülönböztetünk szklerotizáló (leggyakoribb forma), noduláris, valamint papilláris típusokat.

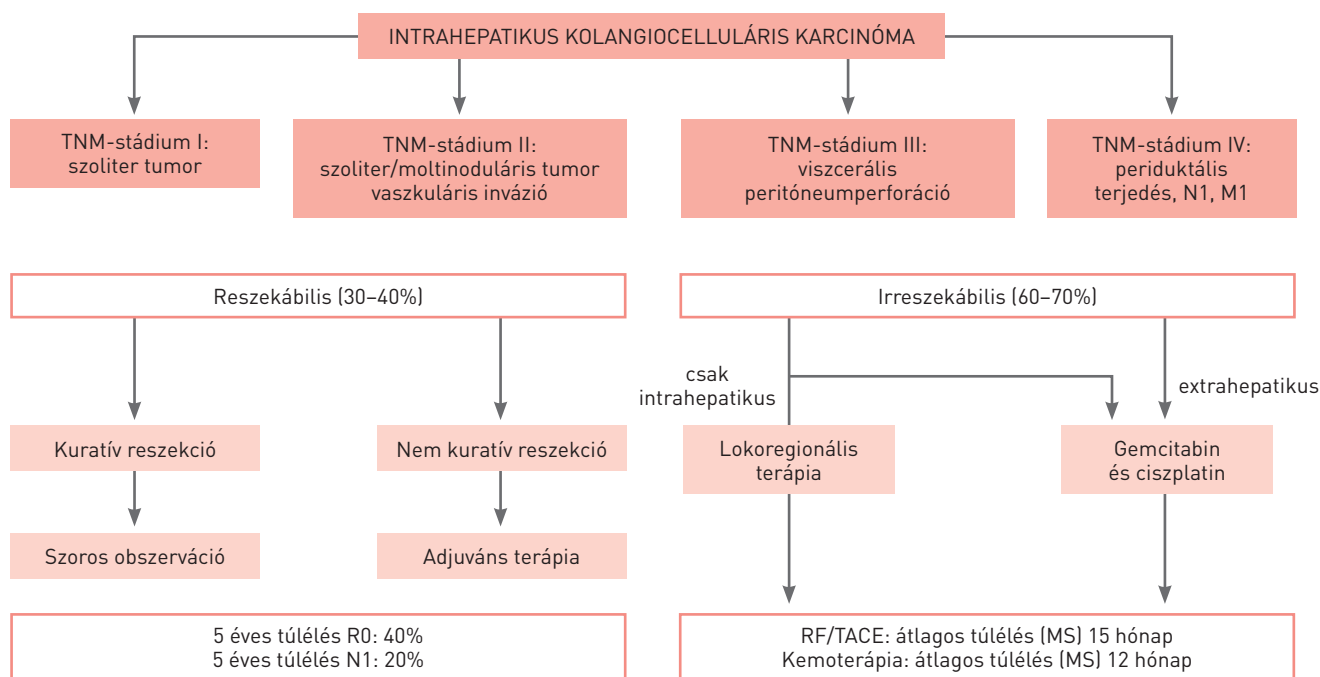
Differenciáldiagnózis, osztályozás

A kórkép diagnózisa többnyire képalkotó és szövettani vizsgálatokon alapul. Az ultrahang (UH), bár képes a májban lévő lézió kimutatására, nem alkalmas a HCC és az iCCC elkülönítésére (a tévedési arány eléri az 52%-ot) [52]. Ezzel szemben a CT- és MR-vizsgálat 1,5–2 cm-nél nagyobb tumorok esetén biztonsággal képes megkülönböztetni a két daganattípust (kontrasztanyag CT-vizsgálat során, míg az iCCC-t progresszív, heterogén kontrasztanyag-felvétel jellemzi, addig a HCC-re homogén kontrasztanyag-halmozás jellemző az artériás fázisban, amit a vénás és késői felvételeken a kontrasztanyag kimosódása követ).

Az iCCC kezelése „staging” rendszereken alapszik. Jelenleg azonban az irodalomban nem áll rendelkezésre széles körben elfogadott osztályozási rendszer. A leggyakrabban alkalmazott besorolások a következő társaságok nevéhez köthetők: 1) American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC), 2) Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ) és 3) National Cancer Center of Japan (NCC). A fentiek közül az egyetlen osztályozási rendszer, ami esetében az egyes stádiumok és a túlélés között szoros összefüggést sikerült igazolni, az AJCC/UICC stagingrendszer [53]. Ennek alapján az EASL által 2014-ben kiadott európai irányelv szerint az utóbbi osztályozási rendszer az alkalmazandó az iCCC kezelése kapcsán a terápiás terv felállítására (1B ajánlás) [54].

Terápia

Az onkológiai és sebészi technika fejlődése ellenére az iCCC-ben szenvedő betegek túlélése továbbra is kedvezőtlen, előrehaladott betegség esetén nem éri el a 7–12 hónapot. Sajnálatos módon a ma elérhető terápiás eljárások csak kevés sikerrel kecsegtetnek. Ugyan az egyetlen kuratív terápiaként számon tartott sebészi kezelést (resekcio, iCCC esetén transzplantáció ma még rutinszerűen nem ajánlott a gyakori kiújulás miatt) követően az 5 éves túlélés akár 40% is lehet (R0, N0 resekcio mellett), a legtöbb esetben a betegség későn, már előrehaladott állapotban kerül diagnózisra, amikor a sebészi terápia nem jön számításba (az esetek 60–70%-ában). Ekkor a rendelkezésre álló palliatív kezelések mellett (lokoregionális és szisztémás kemoterápia) a betegek túlélési esélyei már drasztikusan romlanak (az



4. ÁBRA. Intrahepatikus kolangiocelluláris karcinóma kezelése [54]

átlagos túlélés lokoregionális terápiát követően 15 hónap, míg szisztémás kemoterápia esetén 12 hónap] (4. ábra) [54, 55]. Az egyetlen áttörést a 2017-ben lezárt BILCAP study hozta [56]. Ebben a fázis III-as vizsgálatban a 6 hónapos adjuváns kapecitabinkezelést hasonlították össze a csak sebészi reszekcióban részesült betegek adataival. A medián teljes túlélés 15 hónappal (51 vs. 36 hó) nyúlt meg a kezelt betegcsoportban, ahol a daganat kiújulásáig eltelt idő 25 hónap volt, szemben a 18 hónapos sebészi karral.

Kuratív kezelés – májreszekció

Mint a fentiekből is látszik, jelen ismereteink szerint a legjobb túlélés májreszekciót követően várható. A betegek jelentős hányadában azonban a diagnózis késői, amikor a sebészi beavatkozás már kontraindikált. A hepatektómia főbb kontraindikációi a multifokális, bilaterális tumorterjedés, a távoli metasztázis jelenléte és az operatív rizikót jelentősen növelő társbetegségek. E kritériumok alapján a betegek kevesebb mint 30–40%-a alkalmas a reszekcióra a diagnózis felállításának pillanatában. A képet tovább árnyalja, hogy a kezdetben operábilisnak ítélt betegek közel 10–45%-ában bizonyul a tumor inoperábilisnak az exploratív laparotómia alkalmával [51]. Emiatt számos centrum hangsúlyozza a diagnosztikus laparoscópia jelentőségét. A „staging” laparoscópia szerepe azonban ma még vitatott [54]. Bizonyos tanulmányok alapján a laparoscópia diagnosztikus pontossága a reszekabilitás

megítélésében kevesebb mint 27–38% [57]. Ennek ellenére – a legtöbb ajánlás alapján – nagy kockázatú betegek esetében (magas szérumszintű CA 19-9-, -CEA-szint, multicentrikus tumor, vaszkuláris invázió feltételezhető) érdemes diagnosztikus laparoscópiát végezni a műtét első lépéseként [55].

A kuratív műtét célja a negatív mikroszkópos reszekciós szél (R0 reszekció) elérése, kellő mennyiségű funkcionális májparenchima visszahagyása mellett [54]. E cél megvalósításához – a tumor kiterjedésétől függően – a betegek közel 80%-ában 3 szegmentumot meghaladó kiterjesztett, major hepatektómia szükséges, amit az esetek közel egyharmadában az extrahepatikus epeúti bifurkáció eltávolításával is ki kell egészíteni [58, 59]. Minden esetben azonban figyelembe kell venni, hogy az eltávolított parenchima mennyisége nem haladhatja meg egészséges májszövet esetén a teljes térfogat 80%-át, míg szteatózis és cirrózis mellett 50–60%-át. Amennyiben a tumor jelentős mérete ennél nagyobb kiterjedésű reszekciót tesz szükségessé, úgy preoperatív májvolumen-manipuláció szükséges vena portae embolizáció vagy ligatúra segítségével (lásd HCC kezelése). Fontos megjegyezni, hogy a legújabb eredmények alapján a volumenmanipulációs módszerek közül a HCC esetén bizonyos esetekben alkalmazható technikának bizonyuló ALPPS műtét CCC esetén nem ajánlott, a magas műteti halálozás következtében [44, 60].

Az elmúlt években az iCCC miatt végzett májreszekciók mortalitási és morbiditási mutatói csökkenő tenden-

ciát mutatnak. A leggyakoribb posztoperatív szövődmény az epecsorgás és a következményes tályogképződés [51]. Egyes tanulmányok alapján a preoperatív sárgaság szoros összefüggést mutat a fenti komplikációk kialakulásával. Ennek ellenére az epeelfolyás biztosítására (így a sárgaság megszüntetésére) alkalmas biliáris drainage [perkután transzhepatikus biliáris drainage (PTD)] szerepe ma még vitatott. A legtöbb tanulmány nem tudta kimutatni a műtéti mortalitás és morbiditás szignifikáns javulását preoperatív PTD-t követően. Sőt, egyes szerzők a posztoperatív komplikációk növekedéséről számoltak be [61].

Intrahepatikus CCC kezelésében speciális kérdés a nyirokcsomó-disszekció jelentősége. A HCC-vel szemben az iCCC-t korai nyirokúti terjedés jellemzi. Ennek következtében a betegek közel 25–50%-ában számolni kell nyirokcsomóáttét jelenlétével a reszekció pillanatában [62]. A nyirokcsomóáttét jelenléte prognosztikai jelentőséggel bír, míg nyirokcsomóáttét mellett a betegek túlélése 0–9%, addig a nyirokcsomóáttétet nem adó daganatok esetében ez 36–43%-ra emelkedik [51]. Így a nyirokcsomóáttétek kimutatása nagy jelentőséggel bír az adjuváns terápiát igénylő, nagy kockázatú betegek kiszűrésében. Ennek következtében az érvényben lévő nemzetközi ajánlások szerint a májreszekció kiegészítése szükséges regionális limfadenektómiával. A jobb májfélben lévő daganatok esetén a retropankreatikus nyirokcsomók, még a bal májfélben lokalizált tumorok esetén a kardia és a kisgöbület menti nyirokcsomók eltávolítása javasolt.

Sajnálatos módon a megfelelően gondos, R0 reszekciót eredményező műtetet követően is nagy gyakorisággal (2 éven belül 60–80%) kell számolni a kiújulás lehetőségével. A recidíva leggyakrabban a májban (50–60%) és a lokális nyirokcsomókban (20–30%) jelentkezik, de gyakran fordulnak elő retroperitoneális (20%) és tüdőáttétek is [55]. A kiújulás esélyének csökkentésére adjuváns terápia ajánlott azon

betegek esetében, akiknél a reszekciós szél pozitív lett (R1, R2), nyirokcsomóáttét igazolódott (N1, N2), vagy a preoperatív kivizsgálás során nagy kockázatúnak bizonyultak (nagy, multicentrikus tumor, vaszkuláris invázió feltételezhető). A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) jelenlegi ajánlása alapján az adjuváns kezelésnek fluoropirimidin vagy gemcitabin alapú kombinációt kell tartalmaznia [63].

Palliatív kezelés – lokoregionális és szisztémás terápia

A fentieknek megfelelően a betegek döntő többségében a daganat már előrehaladott állapotban kerül felismerésre, amikor a sebészi terápia nem jön számításba. Ekkor alternatív megoldást jelentenek a palliatív kezelési formák, mint a lokoregionális (TACE) és szisztémás kemoterápia (4. ábra).

Jelenleg nincs egyértelmű ajánlás az első vonalbeli lokoregionális terápiára vonatkozólag. Ugyan irodalmi adatok rendelkezésre állnak szinte valamennyi terápiás eljárással, így a radiofrekvenciás ablációval (RFA), a transzarteriális kemoembolizációval (TACE), szelektív intraarteriális radioterápiával és a külső sugárterápiával [external beam radiation therapy (EBRT)] kapcsolatban is, a legtöbb tanulmány e módszerek alkalmazása során nem mutatott ki érdemi hatást a tumorprogresszió és túlélés tekintetében.

Hasonlóan kedvezőtlen túléléssel kell számolni szisztémás kemoterápia mellett is. Jelenleg a gemcitabin és ciszplatina kombinációja tekinthető a standard szisztémás terápiának inoperábilis iCCC esetén. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy a betegek átlagos túlélése szisztémás terápia mellett nem éri el a 12 hónapot.

Ígéretes, új kezelési lehetőséget jelentenek a különböző biológiai terápiák (pl. EGFR-, VEGFR-, FGFR2-, HGF/MET, IDH-, ROS1-inhibitorok), azonban e szerek alkalmazásával kapcsolatban jelenleg még kevés irodalmi adat áll rendelkezésre.

IRODALOM

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136:E359–386, 2015
2. Kupcsulik P. Májsebészet. *Magy Seb* 65:143–149, 2012
3. Honeyman JN, Simon EP, Robine N, et al. Detection of a recurrent DNA-JB1-PRKACA chimeric transcript in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Science* 343:1010–1014, 2014
4. Valery PC, Laversanne M, Clark PJ, et al. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. *Hepatology* 2017, doi: 10.1002/hep.29498
5. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 7:35–41, 2005
6. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 56:908–943, 2012
7. Kupcsulik P, Ónody P. Nagyméretű hepatocelluláris karcinóma laparoszkópos reszekciója és a barcelonai kritériumok. *Magy Onkol* 61:339–342, 2017
8. Colombo M, Sangiovanni A. Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines. *Liver Int* 35(Suppl 1):129–138, 2015
9. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg* 257:929–937, 2013
10. Akamatsu N, Cillo U, Cucchetti A, et al. Surgery and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 6:44–50, 2016
11. Glantzounis GK, Paliouras A, Stylianidi MC, et al. The role of liver resection in the management of intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 44:195–208, 2018
12. Chang L, Wang Y, Zhang J, et al. The best strategy for HCC patients at each BCLC stage: a network meta-analysis of observational studies. *Oncotarget* 8:20418–20427, 2017
13. Galle PR, Tovoli F, Foerster F, et al. The treatment of intermediate stage tumours beyond TACE: From surgery to systemic therapy. *J Hepatol* 67:173–183, 2017
14. Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*:Cd001199, 2009
15. Kudo M. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: 2017 update. *Oncology* 93(Suppl 1):135–146, 2017

16. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334:693–699, 1996
17. Dhir M, Melin AA, Douaiher J, et al. A review and update of treatment options and controversies in the management of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 263:1112–1125, 2016
18. Earl TM, Chapman WC. Transplantation for hepatocellular carcinoma: the North American experience. *Recent Results Cancer Res* 190:145–164, 2013
19. Adam R, Azoulay D, Castaing D, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg* 238:508–519, 2003
20. Ramacciato G, D'Angelo F, Baldini R, et al. Hepatocellular carcinomas and primary liver tumors as predictive factors for postoperative mortality after liver resection: a meta-analysis of more than 35,000 hepatic resections. *Am Surg* 78:456–467, 2012
21. Nathan H, Segev DL, Mayo SC, et al. National trends in surgical procedures for hepatocellular carcinoma: 1998–2008. *Cancer* 118:1838–1844, 2012
22. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 149:713–724, 2011
23. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33:464–470, 2001
24. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl* 8:233–240, 2002
25. Ribero D, Chun YS, Vauthey JN. Standardized liver volumetry for portal vein embolization. *Semin Intervent Radiol* 25:104–109, 2008
26. Donadon M, Costa G, Cimino M, et al. Safe hepatectomy selection criteria for hepatocellular carcinoma patients: a validation of 336 consecutive hepatectomies. The BILCHE score. *World J Surg* 39:237–243, 2015
27. Akamatsu N, Cillo U, Cucchetti A, et al. Surgery and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 6:44–50, 2017
28. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, et al. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 12:16–22, 2005
29. Szijarto A, Hargitai B, Fischer S, et al. Two-staged procedure of portal ligation and hepatectomy monitored by ICG clearance. *J Invest Surg* 22:63–68, 2009
30. Szijarto A, Fulop A. Triggered liver regeneration: from experimental model to clinical implications. *Eur Surg Res* 54:148–161, 2015
31. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 356:1545–1559, 2007
32. Aoki T, Kubota K. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma: Consensus and controversy. *World J Hepatol* 8:439–445, 2016
33. van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36:25–34, 2013
34. Glantzounis GK, Tokidis E, Basourakos SP, et al. The role of portal vein embolization in the surgical management of primary hepatobiliary cancers. A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 43:32–41, 2017
35. Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, et al. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. *J Gastrointest Surg* 12:297–303, 2008
36. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, et al. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg* 94:1386–1394, 2007
37. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 247:49–57, 2008
38. Ogata S, Belghiti J, Farges O, et al. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 93:1091–1098, 2006
39. Ronot M, Cauchy F, Gregori B, et al. Sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization before resection is a valid oncological strategy for unilobar hepatocellular carcinoma regardless of the tumor burden. *HPB (Oxford)* 18:684–690, 2016
40. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 255:405–414, 2012
41. Hahn O, Dudas I, Pajor P, et al. ALPPS (Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy) – gyorsabb, nagyobb májhypertrophia. *Magy Seb* 66:21–26, 2013
42. Budai A, Fulop A, Hahn O, et al. Animal models for associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): Achievements and future perspectives. *Eur Surg Res* 58:140–157, 2017
43. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, et al. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg* 260:829–836, 2014
44. Linecker M, Björnsson B, Stavrou GA, et al. Risk adjustment in ALPPS is associated with a dramatic decrease in early mortality and morbidity. *Ann Surg* 266:779–786, 2017
45. Kupcsulik P. Laparoscopos májresectiók. *Magy Seb* 67:243–251, 2014
46. He J, Amini N, Spolverato G, et al. National trends with a laparoscopic liver resection: results from a population-based analysis. *HPB (Oxford)* 17:919–926, 2015
47. Guro H, Cho JY, Han HS, et al. Current status of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 22:212–218, 2016
48. Nomi T, Fuks D, Kawaguchi Y, et al. Learning curve for laparoscopic major hepatectomy. *Br J Surg* 102:796–804, 2015
49. Cannon RM, Scoggins CR, Callender GG, et al. Financial comparison of laparoscopic versus open hepatic resection using deviation-based cost modeling. *Ann Surg Oncol* 20:2887–2892, 2013
50. Abu Hilal M, Di Fabio F, Syed S, et al. Assessment of the financial implications for laparoscopic liver surgery: a single-centre UK cost analysis for minor and major hepatectomy. *Surg Endosc* 27:2542–2550, 2013
51. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current knowledge and new developments. *Gut Liver* 11:13–26, 2017
52. Galassi M, Iavarone M, Rossi S, et al. Patterns of appearance and risk of misdiagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis at contrast enhanced ultrasound. *Liver Int* 33:771–779, 2013
53. Farges O, Fuks D, Le Treut YP, et al. AJCC 7th edition of TNM staging accurately discriminates outcomes of patients with resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: By the AFC-IHCC-2009 study group. *Cancer* 117:2170–2177, 2011
54. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 60:1268–1289, 2014
55. Rahnemai-Azar AA, Weisbrod AB, Dillhoff M, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: current management and emerging therapies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 11:439–449, 2017
56. Primrose JN, Fox R, Palmer DH, et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *J Clin Oncol* 35:4006–4006, 2017
57. D'Angelica M, Fong Y, Weber S, et al. The role of staging laparoscopy in hepatobiliary malignancy: prospective analysis of 401 cases. *Ann Surg Oncol* 10:183–189, 2003
58. Weber SM, Jarnagin WR, Klimstra D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: resectability, recurrence pattern, and outcomes. *J Am Coll Surg* 193:384–391, 2001
59. Sotiropoulos GC, Bockhorn M, Sgourakis G, et al. R0 liver resections for primary malignant liver tumors in the noncirrhotic liver: a diagnosis-related analysis. *Dig Dis Sci* 54:887–894, 2009
60. Olthof PB, Coelen RJS, Wiggers JK, et al. High mortality after ALPPS for perihilar cholangiocarcinoma: case-control analysis including the first series from the international ALPPS registry. *HPB (Oxford)* 19:381–387, 2017
61. Coelen RJS, Huiskens J, Olthof PB, et al. Compliance with evidence-based multidisciplinary guidelines on perihilar cholangiocarcinoma. *United European Gastroenterol J* 5:519–526, 2017
62. Guro H, Kim JW, Choi Y, et al. Multidisciplinary management of intrahepatic cholangiocarcinoma: Current approaches. *Surg Oncol* 26:146–152, 2017
63. Benson AB, 3rd, Abrams TA, Ben-Josef E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 7:350–391, 2009