

Технологии увеличения объема левой доли печени в хирургической гепатологии

Л.О. ПОЛИЩУК, Н.Н. БАГМЕТ, Р.С. ПОЛЯКОВ, д.м.н., проф. О.Г. СКИПЕНКО

The methods of left liver lobe volume gain in surgical hepatology

L.O. POLISHCHUK, N.N. BAGMET, R.S. POLYAKOV, O.G. SKIPENKO

Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского (дир. — проф. С.Л. Дземешкевич) РАМН, Москва

Введение

Колоректальный рак по-прежнему занимает 3–4-е место по цифрам ежегодной заболеваемости и смертности. Статистические данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) говорят о том, что, несмотря на достижения онкологов, количество умерших от этой формы заболевания неуклонно растет, достигнув 639 000 в 2009 г. (ВОЗ, <http://www.who.int/>). Печень — первый орган на пути гематогенного распространения опухоли. Как следствие — частота ее поражения достигает 70% [41, 87]. В соответствии с принятыми критериями радикальное хирургическое лечение возможно только у 10–25% пациентов [74]. Одной из причин отказа от операции является техническая невозможность удаления всех метастатических опухолей с сохранением достаточного объема остающейся функционирующей паренхимы печени (не менее 25–30% общего объема). Для решения этой проблемы было предложено два метода: эмболизация (ЭПВВ), или перевязка, правой ветви воротной вены (ППВВ) с целью компенсаторной гипертрофии левой (остающейся) доли печени и сочетание этой методики с резекциями в контралатеральной доле в рамках двухэтапного хирургического лечения. Это позволило на 19% увеличить количество радикально оперированных больных при вполне сравнимых показателях 5-летней выживаемости [8, 9].

Биологические аспекты. Регенерация печени. Регенерация печени — строго контролируемый неавтономный процесс с участием позитивных и негативных факторов, который в конечном счете переустанавливает соотношение массы печеночных клеток и массы тела человека [31]. Регуляторы роста продуцируются гепатоцитами, клетками Купфера, звездчатыми и протоковыми клетками. Цитокины, фактор некроза опухоли (TNF α), интерлейкин-1, интерлейкин-6, взаимодействуя между собой, ингибируют или стимулируют процессы регенерации, действуя через паракринные или аутокринные механизмы [17, 43]. У взрослого человека печень — крайне стабильный орган. В случае одномоментного значительного сокращения его объема он становится пролиферирующим и способен вос-

становить до $\frac{3}{4}$ своего объема в течение 6 мес. В опытах на крысах значительный рост ДНК-синтеза был отмечен через 12 ч и достигал пика к 24 ч. Другие клетки вступают в активную фазу позднее: клетки Купфера — в течение 48 ч, эпителий желчных протоков — около 96 ч. Печень человека после эмболизации регенерирует с меньшей скоростью: 12–21 см³/сут первые 2 нед, около 11 см³/сут к 4-й нед и 6 см³/сут к 32-му дню. Цирротическая печень восстанавливается медленнее — приблизительно на 9 см³/сут ко 2-й неделе наблюдений [55, 79].

Сравнительно мало информации о том, что происходит в отключенной доле. Ряд интересных факторов выявили эксперименты на мышах линии BALB/c. Первоначальное резкое нарушение перфузии синусоидов в течение 30 мин после перевязки действительно приводило к значительной тканевой гипоксии и дисфункции гепатоцитов (апоптоз, некроз). Через 60 мин интенсивность перфузии синусоидов восстанавливалась приблизительно на 50% за счет так называемого артериального буферного ответа (hepatic arterial buffer response) и оставалась неизменной в течение 14 дней. Артериализация микрососудистого кровотока хватало, чтобы нормализовать функцию клеток печени и запустить процессы регенерации (10-кратное повышение PCNA с 7-го по 14-й день). Пролиферация начинала доминировать над апоптозом и некрозом в поздние сроки наблюдения, что позволяло практически полностью восстановить массу отключенной доли к 14-м суткам [50]. Следовательно, в обеих долях происходят схожие регенераторные процессы, но на стороне перевязки ветви воротной вены (ВВ) они запускаются в отсроченном порядке. На практике способность печени к регенерации открывает большие перспективы в хирургическом лечении больных с метастатическим поражением органа.

Показания и противопоказания к перевязке (эмболизации) правой ветви воротной вены. Перед принятием решения об окклюзии правой ветви ВВ необходимо рассмотреть 4 фактора.

1. *Объем левой доли или левого латерального сектора* (если планируется расширенная правосторонняя гемигепатэктомия — рПГЭ). Традиционно принято сохранять 25% паренхимы печени (планируемый пострезекционный объем — ПРО). Если хирургическому лечению предше-

ствовала химиотерапия колоректального рака или есть данные о хроническом заболевании, функционально компрометирующем орган (цирроз, сахарный диабет, стеатоз, холестаз и др.), ПРО увеличивается до 40% [13, 20]. Оценка объемов проводится на основе 4-фазной КТ. Расчет ведется по формуле [53]:

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

Эта формула может быть расширена. При этом $V_{\text{общий печени}}$ пересчитывается с учетом индивидуальных характеристик пациента, таких как площадь поверхности тела или масса, и называется стандартизованным общим объемом печени. Распространенность оценки объемов неслучайна. Шкала Child-Pugh и модель для конечных стадий заболеваний печени (model for end-stage liver disease) оказались практически бесполезны для пациентов с нормальной паренхимой печени [39]. Результаты таких тестов, как клиренс индоцианового зеленого (косвенно указывает на количество активно функционирующих клеток печени и их энергетический потенциал — АТФ, интенсивность внутрипеченочного кровотока) [21, 35], сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA (оценка количества функционирующих гепатоцитов) [49, 54], тест с лидокаином [57], элиминация галактозы [73], в случае здоровой паренхимы не коррелируют с послеоперационной летальностью. Следовательно, для этой группы пациентов остается единственный эффективный метод оценки — измерение объемов долей [33].

2. *Предшествующая операции химиотерапия.* Комбинированные режимы с участием 3–4 цитостатиков являются неотъемлемой частью лечения метастатического колоректального рака. Комбинированный многоэтапный подход дал возможность рассматривать больных с множественным билобарным поражением как потенциально курябельных, что было практически исключено, когда в арсенале хирургов были только резекционные методы. Одновременно стали публиковаться данные о паренхиматозных нарушениях, происходящих в печени под воздействием цитостатиков [1–3, 10, 15, 16, 45, 52, 56, 76]. Следовательно, химиотерапия потенциально может ухудшить функцию печени. В опытах на мышах, проведенных ранее японскими исследователями, было показано, что введение 5-фторурацила (5ФУ) замедляет процесс регенерации, если оно было выполнено в течение первых 24 ч, но не позднее [89]. Вместе с тем, по данным J.C. Hewes и соавт. [37], оксалиплатин и 5-ФУ не повреждают и не нарушают функцию гепатоцитов, так как воздействие 5-ФУ кратковременно, а препарат платины воздействует на синусоиды, не затрагивая паренхиматозные клетки. Ириноктан обладает способностью воздействовать непосредственно на гепатоцит, следовательно, от него можно ждать большей степени воздействия на функцию печени. Были опубликованы интересные данные, касающиеся гепатотоксичности гуманизированных антител. В работе D. Zorzi и соавт. [88] химиотерапия с бевасизумабом не оказывала влияния ни на регенерацию печени после ЭПВВ, ни на количество послеоперационных осложнений. Биологический препарат частично нивелировал токсические эффекты оксалиплатина, т.е. выполнял защитную роль. К сожалению, еще не накоплен достаточный материал, чтобы сформулировать более определенную точку зрения по данному вопросу.

3. *Сопутствующие системные заболевания,* такие как сахарный диабет типа I, которые могут значительно снизить регенераторные способности печени [55, 79].

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

Выбор эмболизирующего агента чаще всего определяется его способностью к продолжительной окклюзии сосуда и доступностью в разных странах. В исследовании M. Makuuchi и соавт. [62] для ЭПВВ использовалась желатиновая губка, йодсодержащее рентгеноконтрастное вещество (гастрографин) и гентамицин. Недостаток губки — быстрая реканализация вены, которая наступала в среднем через 2 нед, что уменьшало объем гипертрофии. T. Kaneko и соавт. [44] в опытах на собаках с губкой в комбинации со склерозантом полидоканолом добились более длительного (8 нед) окклюзирующего эффекта. В Европе предпочтение отдается N-бутилцианакрилату (NBCA) из-за его способности на 4 нед перекрывать просвет сосуда [25]. Основные побочные действия цианакрилата — выраженный перипортальный фиброз и ретроградный заброс эмболізата в систему ВВ [24, 25]. В Японии накоплен опыт использования абсолютного спирта и фибринового клея, но плохая переносимость спирта значительно ограничивает его применение. В свою очередь фибриновый клей требует баллонной окклюзии вены, что существенно осложняет манипуляцию и нуждается в специальном аппаратном обеспечении (катетеры с баллоном мало распространены за пределами Японии) [65]. Тем не менее с использованием этого агента японскими авторами получен прирост левой доли на 10–20% в первые 18 дней [64]. Длительный эмболизирующий эффект в сочетании с относительной простотой введения дают микросферы с поливиниловым спиртом (ПВС; polyvinyl alcohol — PVA) [23, 58]. Как правило, они используются в сочетании со спиралями и йодсодержащим рентгеноконтрастным маслом (липиодол) [27]. Размер частиц может колебаться в пределах 100–1000 мкм, и их точка приложения — мелкие венозные ветви. Более крупные стволы окклюдуются спиральями.

Технические аспекты ППВВ практически не отличаются от аналогичного этапа в ходе правосторонней гемигепатэктомии. Единственным отличием можно считать тот факт, что механическая окклюзия сосуда происходит во время «открытого» оперативного вмешательства. Таким образом, последующее оперативное вмешательство (второй этап) будет выполняться в условиях спаечного процесса. Ряд исследователей акцентируют на этом внимание, выполняя ППВВ без удаления желчного пузыря [19]. В отношении эффективности существуют две противоположные точки зрения. D.C. Vroeging и соавт. [18] продемонстрировали менее выраженную гипертрофию левой доли после лигирования по сравнению с ЭПВВ: прирост объема 123 ± 58 и 188 ± 81 мл ($p=0,012$). Несмотря на это, резекция печени оказалась возможной у 11 из 17 больных в группе ППВВ и у 10 из 17 больных в группе ЭПВВ, что в конечном итоге делает два метода равно эффективными. Другие исследователи отрицают зависимость гипертрофии от метода окклюзии ветви ВВ [60, 72]. L. Capussotti и соавт. [19] не выявили существенных различий в приросте

II и III сегментов в двух группах больных: 9,2% после ППВВ и 7,2% после ЭПВВ. Резекция печени выполнена 77,4 и 64,7% больным соответственно, что коррелирует с результатами, полученными D.C. Broering и соавт. [18]. Разница между двумя методиками состоит не только в способе оперативного доступа к ВВ, но и в особенностях самой окклюзии. Суть перевязки вены — прекращение кровотока на вполне конкретной территории (в данном случае в правой доле печени). Эмболизация достигается повреждающим воздействием химических агентов на периферическую венозную систему (перисинусоидальные вены). Следовательно, можно ожидать различных регенераторных ответов. Группой исследователей из Швейцарии проведена экспериментальная работа на самцах крыс линии Wistar [32]. Гистологический анализ продемонстрировал значительно большее количество областей некроза в отключенных сегментах сразу после лигирования ветви ВВ по сравнению с эмболизацией: 44 и 13% ($p < 0,001$). Регенерация ПРО была максимальной в группах после резекции и лигирования и сниженной после эмболизации, так же как и пролиферативный ответ. Авторы подчеркнули необходимость организации дополнительных исследований, чтобы определить зависимость между методом окклюзии вены и механизмами гипертрофии контралатеральной доли.

Техника эмболизации. ЭПВВ может быть выполнена тремя различными методами: 1) череспеченочно контралатерально (доступ к правой ВВ проводится через левую долю); 2) череспеченочно ипсилатерально (доступ к правой ВВ проводится через правую долю); 3) оперативно через подвздошно-ободочную вену. Выбор техники зависит от предпочтений хирурга, типа планируемой резекции (в том числе расширения ее объема на IV сегмент) и вида эмболизирующего агента [59].

Первый метод наиболее распространенный и является модификацией методики Н. Kinoshita и соавт. [46]. В соответствии с ним доступ производится через левую ветвь ВВ. К преимуществам контралатеральной ЭПВВ можно отнести более простой (с точки зрения техники) доступ к системе правой ПВВ. Но есть и очень существенные недостатки: высокий риск повреждения паренхимы и венозной системы ПРО [26].

Череспеченочный и ипсилатеральный доступ был предложен М. Nagino и соавт. [65] в середине 90-х годов. В соответствии с ним катетер 6-F вводился в периферическую вену и через нее в систему правой ВВ. В M.D. Anderson Cancer Center предложена альтернатива японским внутрисосудистым системам [58, 61]. Если планируется расширенная ППГЭ, то микрокатетер 3-F вводится коаксиально через изогнутый катетер 5-F в вену IV сегмента. Эмболизация правых ветвей выполняется вторым этапом. Канал доступа к периферическим отделам системы ВВ «закрывается» спиралью для предотвращения кровотечения из места пункции. Безусловным плюсом техники ипсилатеральной эмболизации можно считать сохранность ПРО, так как все манипуляции затрагивают долю, которая в последующем будет резецирована. Отрицательный момент — техническая трудность проведения катетера в ветви правой ВВ, так как при правом доступе они оказываются под острым углом к вводимому катетеру. Эту проблему можно решить, используя S-образно изогнутые системы. Другой потенциальный риск — заброс эмболизирующего вещества в другие отделы ВВ, но на практике

такое осложнение оказалось крайне редким или отсутствовало вообще [58, 60].

Эмболизацию через подвздошно-ободочную вену предложили М. Makuuchi и соавт. [62]. Метод подразумевает доступ к системе ВВ через лапаротомию, выделение *v. ileocolica* и проведение системы к *v. portae*. Такой способ предпочитают азиатские хирурги при отсутствии интервенционных радиологов или невозможности черескостного доступа. С точки зрения безопасности и эффективности, метод сравним с двумя предыдущими [5].

В 2003 г. были опубликованы результаты лечения 15 больных после окклюзии правых ветвей ВВ через яремную вену [44]. Под контролем УЗИ правую или левую ветвь ВВ пунктировали через правую, левую или срединную печеночную вену, катетер помещали рядом с бифуркацией и через него вводили NBCA и липидол. Несмотря на успешное использование данной методики (отсутствие серьезных осложнений и 80% эффективность — 12 успешных ППГЭ), требуются накопление опыта и более детальная оценка предложенного способа. Тем не менее при циррозе и, как следствие, большом количестве внутривенных портокавальных шунтов доступ через яремную вену выглядит очень заманчиво.

Осложнения. ЭПВВ менее токсична и опасна в плане послеоперационных осложнений, чем артериальная эмболизация [4]. Лихорадка и боль — наиболее частые последствия использования метода. Крайне редко процедура может вызывать тошноту и рвоту. Причина низкой токсичности в том, что ЭПВВ не сопровождается выраженной воспалительной реакцией или некрозом паренхимы печени или опухолевой ткани [78]. Исследования на животных подтвердили предположение, что окклюзия вены приводит гепатоциты к апоптозу, но не некрозу [28, 40]. Этим объясняется отсутствие выраженной системной реакции на эмболизацию. По результатам метаанализа (37 работ и 1088 пациентов) после ЭПВВ не было зафиксировано ни одного летального исхода [47]. Осложнения, потребовавшие продления сроков госпитализации больного, диагностированы у 2,2% пациентов. В авторских публикациях количество осложнений после эмболизации может быть больше (от 9,1 до 15%) и включать более редкие клинические наблюдения [27, 47, 58]. Различия в данных объясняются отсутствием единой классификации осложнений, что существенно затрудняет любой метаанализ.

Эффективность. Онкологическая целесообразность. В большинстве публикаций оптимальный период ожидания прироста объема левой доли после эмболизации составляет 4 нед, и это обусловлено не личными предпочтениями хирургов, а особенностями регенераторного ответа печени на прекращение кровотока по одной из ветвей ВВ [5]. Дальнейшая отсрочка оперативного вмешательства, как правило, существенно не изменяет соотношение объемов долей. Исключение составляют пациенты с циррозом печени, у которых гипертрофия контралатеральной доли замедлена [55, 79]. Прирост ПРО (по данным литературы) достигает 8—27%, эффективность (доля пациентов, которым была выполнена резекция печени после предшествующей ППВВ или ЭПВВ) — 58—100% (в среднем 81%) [5, 60]. Основная причина отказа от второго этапа хирургического лечения — прогрессирование заболевания. В исследовании D. Ribero и соавт. [75] из 112 пациентов после ЭПВВ 10 (9%) не были оперированы вторым этапом по причине интра- и внепеченочного прогрессирования

заболевания. Еще у 11% больных интраоперативно нашли очаги метастазирования, которые не были выявлены в ходе дооперационного обследования. D. Azoulay и соавт. [12] в 2000 г. провели проспективный анализ двух групп больных гепатоцеллюлярным раком печени: после резекции ($n=19$) и резекции с предшествующей эмболизацией ($n=10$). Пятилетняя выживаемость статистически значимо не различалась между группами, но была ниже после ЭПВВ (44 и 53%, $p>0,05$). D. Elias и соавт. [30] изучили отдаленные результаты двухэтапного лечения больных с метастазами в печени опухолей различных локализаций. Более 5 лет прожил 21% больных (табл. 1), при этом прирост злокачественных очагов в левой доле превысил 200% (табл. 2). Последующие работы поставили цель изучить выживаемость более однородной выборки — только больных с метастазами колоректального рака. За исключением E. Oussoultzoglou и соавт. [67], в работе которых отдаленные результаты после ЭПВВ были незначительно лучше контрольных (см. табл. 1), большинство исследователей отметили снижение кривой выживаемости при двухэтапном лечении [68, 83].

Найти объяснение прогрессирования заболевания после окклюдизирующих вмешательств на ВВ можно, проанализировав не рост паренхимы, а рост самих очагов. N. Kokudo и соавт. [48] были одними из первых, кто выявил повышенную пролиферативную активность метастазов после редукции венозного кровотока, причем рост был отмечен и в неэмболизированной доле. Их данные

подтвердились исследованием V. Barbaro и соавт. [14]. В сравнительном исследовании V. Pamecha и соавт. [69] в группе после ЭПВВ уровень Ki67 в опухоли был существенно выше, чем в контрольной (см. табл. 2).

Можно назвать три возможных механизма инициации роста раковых клеток после эмболизации или перевязки.

Гемодинамический. Редукция портального кровотока приводит к значительному увеличению артериального, что делает условия для прогрессирования опухоли более чем благоприятными [86]. Несмотря на логичность теории, исследований, подтверждающих ее, на сегодняшний день нет.

Цитокины и факторы роста. После окклюзии вены процессы регенерации регулируются комплексом цитокинов и факторов роста [60, 71, 86]. Увеличение HGF-mRNA (PHK фактора роста гепатоцитов) после окклюзии вены позитивно влияет и на рост злокачественных клеток (HGF-рецептор экспрессируется практически всеми клетками колоректального рака), что доказали эксперименты *in vitro* [63]. Продукция IL-6, TNF α в ишемизированной доле также ускоряет прогрессирование заболевания [48, 51]. Недавние эксперименты на мышах подтвердили наличие тканевой гипоксии сразу после перевязки ВВ, которая сопровождалась продукцией ингибитора клеточной пролиферации TGF β [51]. Но большая часть злокачественных опухолей достаточно резистентна как к недостатку кислорода, так и к действию TGF β [85]. Кроме

Таблица 1. Выживаемость больных с метастазами колоректального рака после ЭПВВ

Авторы, год публикации	Группа	<i>n</i>	неоХТ, %	Колоректальные мтс, %	5 лет, %	<i>p</i>
D. Elias и соавт., 2002 [30]	ЭПВВ	60	Кд	68	21	
E. Oussoultzoglou и соавт., 2006 [67]	ЭПВВ	23	57	100	44	ns
	Контр	21			35	
V. Pamecha и соавт., 2009 [68]	ЭПВВ	36	100	100	25	ns
	Контр	65	72%		50	
LiverMetSurvey*, 2009 [12]	ЭПВВ	837	Нд	100	29	<0,0001
	Контр	7898			36	
D.A. Wicherts и соавт., 2010 [83]	ЭПВВ	67	84,3	100	44**	0,001
	Контр	297			61**	

Примечание. * — из ежегодного анализа международной базы данных пациентов с метастатическим колоректальным раком печени LiverMetSurvey (www.livermetsurvey.org); ** — 3-летняя выживаемость; Нд — нет данных; ЭПВВ — исследуемая группа, в которой первым этапом выполнялась эмболизация ветви ВВ, с последующей резекцией печени; Контр — резекция печени выполнялась без предшествующей перевязки ветви ВВ; МТС — метастазы.

Таблица 2. Исследования прогрессирования опухоли после ЭПВВ

Авторы, год публикации	<i>n</i>	Тип опухоли	Локализация мтс	Прирост мтс, %	Скорость роста, мл/день
D. Elias и соавт., 1999 [29]	5		НеЭмб	215 (от -30 до 970)	—
N. Kokudo и соавт., 2001 [48]*	15	КРМ	Эмб	20,8	—
	3	КРМ	НеЭмб+Эмб	3,0 (2,5—6,3) Эмб 9,7 (0,5—42,1) НеЭмб	—
V. Barbaro и соавт., 2002 [14]	6	КРМ	Эмб	84,4 (62,4—562)	—
	3	НЭМ	Эмб	0,0	—
S. Hayashi и соавт., 2007 [36]	8	ГЦР-6 ХК-2	Эмб	—	2,37
V. Pamecha и соавт., 2009 [69]*	22	КРМ	Эмб	83,3 (с 81,3 до 149 мл)	0,36±0,68

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

того, отсроченное восстановление пролиферативной активности гепатоцитов может служить мощным стимулирующим фактором роста опухолевых клеток.

Локальный ответ гепатоцитов. В результате кратковременной ишемии в клетках отключенной доли начинается экспрессия генов белков теплового шока-70 (heat shock protein, hsp70), гем-оксигеназы-1 (heme oxygenase-1, hmoх-1), ингибитора активатора плазминогена-1. Их продукты участвуют в процессах ремоделирования и репарации, оказывают цитопротективное действие. Кроме того, те же самые протеины способствуют росту опухоли. Более того, клетки колоректального рака и ГЦР сами по себе обладают способностью производить HSP70, что может считаться фактором плохого прогноза [51]. Рост метастазов после окклюзии вены на практике создает большую проблему для хирургов. Им приходится балансировать между риском прогрессирования заболевания и необходимостью наращивания объема ПРО. Билобарное поражение еще более увеличивает риск, так как рост опухолей происходит в обеих долях. Удаление метастазов из ПРО теоретически должно повысить шансы пациента на выполнение второго этапа — радикальной резекции печени. Именно такой подход был предложен французскими хирургами и получил название двухэтапной резекции печени.

Двухэтапные резекции печени. Концепцию двухэтапного подхода к резекциям печени предложил Rene Adam в 2000 г. [7]. В его основе — способность печени регенерировать. Тактическая сложность такого подхода в том, что на момент планирования оперативного лечения колоректальных метастазов хирург должен отчетливо представлять конечный результат, т.е. иметь информацию об объеме и локализации той ткани печени, которая в итоге останется по окончании второго этапа. Именно этот планируемый остаток необходимо «санировать» (заимствованный термин, под которым в данном случае подразумевается удаление всех метастатических опухолей из ПРО). Двухэтапные резекции предусматривают два подхода, которые различаются последовательностью выполнения резекций долей печени: справа налево, или слева направо. В последнем случае обязательным компонентом первого этапа является ППВВ. Авторы метода предлагают 3 условных правила, которые желательно соблюдать при выполнении этапов хирургического лечения: 1) удалять все опухоли из ПРО (как правило, это левая доля); 2) при высоком риске резекций метастазов в ПРО можно заменить их методами локальной деструкции; 3) на первом этапе избегать мобилизации контралатеральной доли и структур ворот печени, так как это затруднит выполнение второго этапа [9].

Летальность после второго этапа от 0 до 6,5% сравнима с показателями одноэтапных гемигепатэктомий. Послеоперационные осложнения составляют 18—59% [9, 22, 42, 70, 80, 81, 84]. В исследовании Y.S. Chun и соавт. [22] сравнительный анализ проводился между пациентами после одноэтапной ($n=184$) и двухэтапной ($n=21$) резекций печени. Гемигепатэктомия была выполнена 100% больных в первой и 79% во второй группе. Летальность и послеоперационные осложнения составили 2% и 0, 24 и 43% соответственно ($p>0,05$). Похожие результаты получены английскими хирургами. По результатам их работы цифры летальности и осложнений после двухэтапных резекций незначительно превышали аналогичные показатели после стандартных резекционных вмешательств: 5 и 4%, 26 и 24% соответственно ($p>0,05$) [81].

Отдаленные результаты большинства исследований ограничиваются 3-летней выживаемостью, которая находится в пределах 45—70%. Такой незначительный период наблюдений можно объяснить сравнительной новизной двухэтапного подхода и медленным набором пациентов. От 5 до 23% больных могут быть рассмотрены в качестве кандидатов для такого вида хирургического лечения. Из них гемигепатэктомия (второй этап) выполняется 69—81% (табл. 3). В исследовании S. Togo и соавт. [80] при строгих и узких критериях отбора эффективность лечения (т.е. доля больных, завершивших двухэтапное лечение) может достигать 100%.

Причина отказа от запланированной тактики та же, что и при окклюзии ветви ВВ — прогрессирование заболевания (62—94%).

Способы предотвращения прогрессирования заболевания после окклюдующих операций. Учитывая накопленные знания о процессах, запускаемых эмболизацией, или перевязкой, ветви ВВ, можно предложить две стратегии профилактики распространения заболевания.

Комбинация трансартериальной химиэмболизации (ТАХЭ) и венозной окклюзии. Цель такого подхода не только усилить влияние на регенерацию контралатеральной доли, блокировав артериовенозные шунты, но и предупредить рост опухоли в отключенных сегментах печени, уменьшая артериальный приток. Т. Aoki и соавт. [11] выполнили ЭПВВ через 7—10 дней после ТАХЭ 17 больным ГЦР. В результате у 10 больных был гистологически подтвержден 90—100% некроз опухолевой ткани. S. Ogata и соавт. [66] получили схожие результаты после окклюзии правой ветви ВВ через 3 нед после ТАХЭ. Недостаток комбинации двух эмболизующих методов состоит в риске развития ишемического повреждения паренхимы печени. В опытах на крысах R. Vetelainen и соавт. [82] доказали, что одномоментная перевязка обоих питающих сосудов приводит к массивному некрозу паренхимы отключенной доли с системной воспалительной реакцией и печеночной недостаточностью. Исследуя удаленные образцы ткани печени, Т. Aoki и соавт. [11] у 2 больных диагностировали сегментарные инфаркты в эмболизированной доле. Выбрав более длительный интервал между окклюзией артерии и вены, S. Ogata и соавт. [66] не получили снижения функциональных резервов печени ни у одного пациента, однако отметили значительное повышение уровня аминотрансфераз после ЭПВВ. Несмотря на то что большинство исследователей наблюдали пациентов с ГЦР, аналогичную тактику можно применить и при метастатическом колоректальном поражении печени. Однако на сегодняшний день практического подтверждения этому предположению в литературе нет. Необходимо помнить и о различиях в биологии этих опухолей, в частности о потенциале гематогенного метастазирования, который при колоректальном раке намного выше. С этой позиции проведение системной химиотерапии выглядит более рациональным методом.

Системная химиотерапия после эмболизации (перевязки) вены. В последние годы химиотерапия колоректального рака достигла значительных успехов, существенно улучшив результаты не только паллиативного, но и хирургического лечения. Наиболее ярко эффект комбинированного подхода демонстрируется на наиболее сложной группе с множественным билобарным поражением [6, 8, 22, 67]. Многофакторный анализ, проведенный E. Ous-soultzoglou и соавт. [67], выявил, что эмболизация и нео-

Таблица 3. Отдаленные результаты двухэтапных резекций печени

Авторы, год публикации	n	Второй этап*	Завершен**	Прогрессирование заболевания	3-летняя выживаемость, %	5-летняя выживаемость, %
Jaек и соавт., 2004 [42]	—	33	25 (75,7)	5 (62,5)	54,4	—
Tого и соавт., 2005 [80]	—	11	11 (100)	0	45	—
Adam и соавт., 2007 [9]	—	45	31 (69)		47	28
Chun и соавт., 2007 [22]	205	21 (10,2)	17 (81)		70 и 63*** (p=NS)	—
Wicherts и соавт., 2008 [84]	262	59 (23)	41 (69)	17 (94,4)	60	42
Pamecha и соавт., 2008 [70]	280	14 (5)	11 (78)			50
Tsai и соавт., 2010 [81]	720	45 (6,2)	35 (78)	7 (70)	58 и 53** (p=NS)	—

Примечание. * — число больных, которым запланировано двухэтапное лечение; ** — количество пациентов, завершивших двухэтапное лечение; *** — сравнение с одноэтапными резекциями. NS — различия статистически незначимы. В скобках — показатели в процентах.

адьювантная химиотерапия — независимые факторы, снижающие вероятность внутрипеченочного рецидива заболевания. Сложность метода заключается в том, что цитотоксическое воздействие негативно влияет не только на клетки опухоли, но и на процессы регенерации в контралатеральной доле. Онкологу вновь приходится искать баланс между риском прогрессирования заболевания и гипертрофией ПРО. Очень мало информации о функциональных изменениях в обеих долях печени после окклюдизирующей операции. В исследованиях с индоциановым зеленым и при проведении скинтиграфии с человеческим альбумином, меченным ^{99m}Tc , было установлено, что функциональные резервы ПРО превышают показатели, которые можно было ожидать, учитывая только волюметрические данные [38]. Следовательно, временной промежуток между началом химиотерапии и ЭПВВ может быть меньше. Французские исследователи на небольшой группе пациентов ($n=10$) не выявили существенных различий в параметрах гипертрофии левой доли, если цитостатическое лечение проводилось после ЭПВВ [34]. N. Selzner и соавт. [77] в качестве неоадьювантного лечения

использовали интраартериальное внутривенное введение флоксуридина, начиная его на 3—7-е сутки после перевязки вены. Объем метастатического поражения уменьшился на 60% за 3 мес, что позволило выполнить радикальную резекцию 4 из 11 больным. В работе не анализировались влияние региональной химиотерапии на гипертрофию и отдаленный период. Тем не менее полученные результаты дают основания для организации клинических научных протоколов.

Подводя итог всему сказанному выше, необходимо отметить значительный научный интерес исследователей к вопросам гипертрофии печени после резекций и окклюдизирующих операций. На сегодняшний день недостаточно данных, доказывающих влияние процессов регенерации на прогрессирование злокачественного новообразования. Следовательно, нет информации об оптимальных сроках назначения химиотерапии после эмболизации или перевязки правой ветви воротной вены и ее влиянии на гипертрофию пострезекционного остатка печени. Все это подтверждает необходимость организации новых научно-клинических протоколов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения метастазов колоректального рака в печень. *Анналы хир гепатол* 1999; 4: 1—7.
2. Полищук Л.О., Козмин Л.Д., Строяковский Д.Л. и др. Гепатотоксичность химиотерапии колоректального рака: современное состояние проблемы. *РЖГТК* 2009; 5: 16—25.
3. Полищук Л.О., Козмин Л.Д., Строяковский Д.Л. и др. Непосредственные результаты резекций печени после неоадьювантной химиотерапии колоректального рака (сравнительный анализ). *Хирургия* 2010; 1: 30—40.
4. Abdalla E.K., Hicks M.E., Vauthey J.N. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg* 2001; 88: 165—175.
5. Abulkhir A., Limongelli P., Healey A.J. et al. Preoperative Portal Vein Embolization for Major Liver Resection. A Meta-Analysis. *Ann Surg* 2008; 247: 49—57.
6. Adam R., Aloia T., Levi F. et al. Hepatic Resection After Rescue Cetuximab Treatment for Colorectal Liver Metastases Previously Refractory to Conventional Systemic Therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4593—4602.
7. Adam R., Laurent A., Azoulay D. et al. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232: 777—785.
8. Adam R., Lucidi V., Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving respectability. *Surg Clin N Am* 2004; 84: 659—671.
9. Adam R., Miller R., Pitombo M. et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16: 525—536.
10. Aloia T., Sebah M., Plasse M. et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4983—4990.
11. Aoki T., Imamura H., Hasegawa K. et al. Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2004; 139: 766—774.
12. Azoulay D., Castaing D., Krissat J. et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg* 2000; 5: 665—672.
13. Azoulay D., Castaing D., Smail A. et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000; 231: 480—486.
14. Barbaro B., Di S.C., Nuzzo G. et al. Preoperative right portal vein embolization in patients with metastatic liver disease. Metastatic liver volumes after RPVE. *Acta Radiol* 2003; 44: 98—102.

15. *Behrns K.E., Tsiotos G.G., DeSouza N.F. et al.* Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 292–298.
16. *Belghiti J., Clavien P.A., Gadzijev et al.* The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2: 333–339.
17. *Broelsch C., Emond J., Whittington P. et al.* Application of reduced-size liver transplants as split graft, auxiliary orthotopic graft, and living-related segmental transplants. *Ann Surg* 1990; 212: 368–375.
18. *Broering D.C., Hillert C., Krupski G. et al.* Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 905–913; discussion 913.
19. *Capussotti L., Muratore A., Baracchi F. et al.* Portal Vein Ligation as an Efficient Method of Increasing the Future Liver Remnant Volume in the Surgical Treatment of Colorectal Metastases. *Arch Surg* 2008; 143: 10: 978–982.
20. *Capussotti L., Muratore A., Ferrero A. et al.* Extension of right portal vein embolization to segment IV portal branches. *Arch Surg* 2005; 140: 1100–1103.
21. *Chijiwa K., Watanabe M., Nakano K. et al.* Biliary indocyanine green excretion as a predictor of hepatic adenosine triphosphate levels in patients with obstructive jaundice. *Am J Surg* 2000; 179: 161–166.
22. *Chun Y.S., Vauthey J.N., Ribero D. et al.* Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 11: 1498–1504.
23. *Covey A.M., Tuorto S., Brody L.A. et al.* Safety and efficacy of preoperative portal vein embolization with polyvinyl alcohol in 58 patients with liver metastases. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 1620–1626.
24. *De Baere T., Denys A., Paradis V.* Comparison of four embolic materials for portal vein embolization: experimental study in pigs. *Eur Radiol* 2009; 19: 1435–1442.
25. *De Baere T., Roche A., Vasseur D., Therasse E.* Portal vein embolization: utility for inducing left hepatic lobe hypertrophy before surgery. *Radiology* 1993; 188: 73–77.
26. *Denys A., Madoff D.C., Doenz F. et al.* Indications for and limitations of portal vein embolization before major hepatic resection for hepatobiliary malignancy. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 955–968.
27. *Di Stefano D.R., De Baere T., Denys A. et al.* Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients. *Radiology* 2005; 234: 625–630.
28. *Duncan J.R., Hicks M.E., Cai S.R. et al.* Embolization of portal vein branches induces hepatocyte replication in swine: a potential step in hepatic gene therapy. *Radiology* 1999; 210: 467–477.
29. *Elias D., de Baere T., Roche A. et al.* During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg* 1999; 86: 784–788.
30. *Elias D., Ouellet J.F., de Baere T. et al.* Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: long-term results and impact on survival. *Surgery* 2002; 131: 3: 294–299.
31. *Fausto N., Riehle K.J.* Mechanisms of liver regeneration and their clinical implications. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 181–189.
32. *Furrer K., Tian Y., Pfammatter T. et al.* Selective Portal vein embolization and ligation trigger different regenerative responses in the rat liver. *Hepatology* 2008; 47: 1615–1623.
33. *Garcea G., Ong S.L., Maddern G.J.* Predicting liver failure following major hepatectomy. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 11: 798–806.
34. *Goere D., Farges O., Leporrier J. et al.* Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 365–370.
35. *Hashimoto M., Watanabe G.* Hepatic parenchymal cell volume and the indocyanine green tolerance test. *J Surg Res* 2000; 92: 222–227.
36. *Hayashi S., Baba Y., Ueno K. et al.* Acceleration of primary liver tumor growth rate in embolized hepatic lobe after portal vein embolization. *Acta Radiol* 2007; 48: 721–727.
37. *Hewes J.C., Riddy D., Morris R.W. et al.* A prospective study of isolated human hepatocyte function following liver resection for colorectal liver metastases: the effects of prior exposure to chemotherapy. *J Hepatol* 2006; 45: 263–270.
38. *Hirai I., Kimura W., Fuse A. et al.* Evaluation of preoperative portal embolization for safe hepatectomy, with special reference to assessment of nonembolized lobe function with 99 mTc-GSA SPECT scintigraphy. *Surgery* 2003; 133: 495–506.
39. *Huo T., Lee S., Lin H.* Selecting an optimal prognostic scoring system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond. *Liver Int* 2008; 606–613.
40. *Ikeda K., Kinoshita H., Hirohashi K. et al.* The ultrastructure, kinetics and intralobular distribution of apoptotic hepatocytes after portal branch ligation with special reference to their relationship to necrotic hepatocytes. *Arch Histol Cytol* 1995; 58: 171–184.
41. *Jaeck D., Bachellier P., Guiguet M. et al.* Long-term survival following resection of colorectal metastases. *Br J Surg* 1997; 84: 977–980.
42. *Jaeck D., Oussoultzoglou E., Rosso E. et al.* A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 240: 1037–1051.
43. *Kam I., Lynch S., Svanas G. et al.* Evidence that host size determines liver size: studies in dogs receiving orthotopic liver transplants. *Hepatology* 1987; 7: 362–366.
44. *Kaneko T., Nakao A., Takagi H.* Clinical studies of new material for portal vein embolization: comparison of embolic effect with different agents. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 472–477.
45. *Karoui M., Penna C., Amin-Hashem M. et al.* Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006; 243: 1–7.
46. *Kinoshita H., Sakai K., Hirohashi K. et al.* Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1986; 10: 803–808.
47. *Kodama Y., Shimizu T., Endo H. et al.* Complications of percutaneous transhepatic portal vein embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 1233–1237.
48. *Kokudo N., Tada K., Seki M. et al.* Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology* 2001; 34: 267–272.
49. *Kokudo N., Vera D.R., Tada K. et al.* Predictors of successful hepatic resection: prognostic usefulness of hepatic asialoglycoprotein receptor analysis. *World J Surg* 2002; 26: 1342–1347.
50. *Kollmar O., Corsten M., Scheuer C. et al.* Portal branch ligation induces a hepatic arterial buffer response, microvascular remodeling, normoxxygenation, and cell proliferation in portal blooddeprived liver tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: 1534–1542.
51. *Kollmar O., Corsten M., Scheuer C. et al.* Tumour growth following portal branch ligation in an experimental model of liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97: 6: 917–926.
52. *Kooby D.A., Fong Y., Suriawinata A. et al.* Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 1034–1044.
53. *Kubota K., Makuuchi M., Kusaka K. et al.* Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997; 26: 5: 1176–1181.
54. *Kwon A., Matsui Y., Ha-Kawa S.K., Kamiyama Y.* Functional hepatic volumemeasured by technetium-99-galactosyl-human serum albumin liver scintigraphy: comparison between hepatocyte volume and liver volume by computed tomography. *Am J Gastroenterol* 2004; 96: 541–546.
55. *Lee K.C., Kinoshita H., Hirohashi K. et al.* Extension of surgical indication for hepatocellular carcinoma by portal vein embolization. *World J Surg* 1993; 17: 109–115.
56. *Little S.A., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P. et al.* Diabetes is associated with increased perioperative mortality but equivalent long-term outcome after hepatic resection for colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 88–94.
57. *Lorf T., Schnitzbauer A., Schaefer S.K. et al.* Prognostic value of monoethylglycineylidide (MEGX)-test prior to liver resection. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 539–543.
58. *Madoff D.C., Abdalla E.K., Gupta S. et al.* Transhepatic ipsilateral right portal vein embolization extended to segment IV: improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 215–225

59. *Madoff D.C., Eddie K., Abdalla E.K. et al.* Portal Vein Embolization in Preparation for Major Hepatic Resection: Evolution of a New Standard of Care. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 779—790.
60. *Madoff D.C., Hicks M.E., Abdalla E.K. et al.* Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness—study in 26 patients. *Radiology* 2003; 227: 251—260.
61. *Madoff D.C., Hicks M.E., Vauthey J.N. et al.* Transhepatic portal vein embolization: anatomy, indications, and technical considerations. *Radiographics* 2002; 22: 1063—1076.
62. *Makuuchi M., Le Thai B., Takayasu K. et al.* Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521—527.
63. *Mueller L., Grotelueschen R., Meyer J. et al.* Sustained function in atrophying liver tissue after portal branch ligation in the rat. *J Surg Res* 2003; 114: 146—155.
64. *Nagino M., Nimura Y., Hayakawa N.* Percutaneous transhepatic portal embolization using newly devised catheters—preliminary report. *World J Surg* 1993; 17: 520—524.
65. *Nagino M., Nimura Y., Kamiya J. et al.* Selective percutaneous transhepatic embolization of the portal vein in preparation for extensive liver resection: the ipsilateral approach. *Radiology* 1996; 200: 559—563.
66. *Ogata S., Belghiti J., Farges O. et al.* Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2006; 93: 1091—1098.
67. *Oussoultzoglou E., Bachellier P., Rosso E. et al.* Right portal vein embolization before right hepatectomy for unilobar colorectal liver metastases reduces the intrahepatic recurrence rate. *Ann Surg* 2006; 244: 71—79.
68. *Pamecha V., Glantzounis G., Davies N. et al.* Long-term survival and disease recurrence following portal vein embolisation prior to major hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1202—1207.
69. *Pamecha V., Levene A., Grillo F. et al.* Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2009; 100: 617—622.
70. *Pamecha V., Nedjat-Shokouhi B., Gurusamy K. et al.* Prospective evaluation of two-stage hepatectomy combined with selective portal vein embolisation and systemic chemotherapy for patients with unresectable bilobar colorectal liver metastases. *Dig Surg* 2008; 25: 5: 387—393.
71. *Peeters C.F., de Waal R.M., Wobbles T. et al.* Out growth of human liver metastases after resection of the primary colorectal tumour: a shift in the balance between apoptosis and proliferation. *Int J Cancer* 2006; 119: 6: 1249—1253.
72. *Perarnau J.M., Daradkeh S., Johann M. et al.* Transjugular preoperative portal embolization (TJPE): a pilot study. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 610—613.
73. *Redaelli C.A., Dufour J., Wagner M. et al.* Preoperative galactose elimination capacity predicts complications and survival after hepatic resection. *Ann Surg* 2002; 235: 77—85.
74. *Rees M., Plant G., Bygrave S.* Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1136—1140.
75. *Ribero D., Abdalla E.K., Madoff D.C. et al.* Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg* 2007; 94: 1386—1394.
76. *Rubbia-Brandt L., Audard V., Sartoretti P. et al.* Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 460—466.
77. *Selzner N., Pestalozzi B.C., Kadry Z. et al.* Downstaging colorectal liver metastases by concomitant unilateral portal vein ligation and selective intra-arterial chemotherapy. *Br J Surg* 2006; 93: 587—592.
78. *Shibayama Y., Hashimoto K., Nakata K.* Recovery from hepatic necrosis following acute portal vein embolism with special reference to reconstruction of occluded vessels. *J Pathol* 1991; 165: 255—261.
79. *Shimamura T., Nakajima Y., Une Y. et al.* Efficacy and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol: a clinical study. *Surgery* 1997; 121: 135—141.
80. *Togo S., Nagano Y., Masui H. et al.* Two-stage hepatectomy for multiple bilobular liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 913—919.
81. *Tsai S., Marques H.P., de Jong M.C. et al.* Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 4: 262—269.
82. *Vetelainen R., Dinant S., van V.A. et al.* Portal vein ligation is as effective as sequential portal vein and hepatic artery ligation in inducing contralateral liver hypertrophy in a rat model. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1181—1188.
83. *Wicherts D.A., de Haas R.J., Andreani P. et al.* Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97: 2: 240—250.
84. *Wicherts D.A., Miller R., de Haas R.J. et al.* Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg* 2008; 248: 6: 994—1005.
85. *Xu Y., Pasche B.* TGF-beta signaling alterations and susceptibility to colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 2007; 16 Spec no 1: 14—20.
86. *Yokoyama Y., Nagino M., Nimura Y.* Mechanisms of hepatic regeneration following portal vein embolization and partial hepatectomy: a review. *World J Surg* 2007; 31: 2: 367—374.
87. *Yoon S.S., Tanabe K.K.* Surgical treatment and other regional treatments for colorectal cancer liver metastases. *The Oncologist* 1999; 4: 197—208.
88. *Zorzi D., Chun Y.S., Madoff D.C. et al.* Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 10: 2765—2772.
89. *Zorzi D., Laurent A., Pawlik T.M. et al.* Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94: 274—286.

Поступила 08.09.10