Szemléletváltozás a kolorektális májmetasztázisok kezelésében, avagy az R1 reszekció már nem jelent túlélésbeli hátrányt?
A „spray” diatermia lehetséges szerepe a májreszekciók során

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Palkovics András

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos

Programvezető: Prof. Dr. Vereczkei András

Témavezetők: Dr. Papp András és Prof. Dr. Vereczkei András

Pécsi Tudományegyetem

OGYDHT

Pécs

2020

Tartalomjegyzék

Ábrajegyzék 5
Táblázatjegyzék 6
Rövidítések jegyzéke 7
1. Bevezetés 8
1.1. Kolorektális daganat 8
1.1.1. Kolorektális daganat epidemiológiája 8
1.1.2. Kolorektális daganat rizikófaktorai 10
1.1.3. Kolorektális daganat diagnosztizálása, stádiumbeosztása 10
1.2. Máj daganatos megbetegedései 11
1.2.1. Máj sebészi anatómiája 11
1.2.2. Májdaganatok epidemiológiája 14
1.2.2.1. Kolorektális májmetasztázis epidemiológia 15
1.2.2.2. Kolorektális májmetasztázis diagnosztika 15
1.2.2.3. Kolorektális májmetasztázisok sebészi kezelése 17
1.2.2.3.1. Műtéti megközelítés 17
1.2.2.3.2. Műtéti radikalitás és parenhima spóroló technikák 17
1.2.2.3.3. Vérzéscsillapítás májreszekciók során 21
1.2.2.4. Kolorektális májmetasztázisok onkológiai kezelése 23
1.2.2.4.1. Konverziós kezelés 23
1.2.2.4.2. Neoadjuváns kezelés 24
1.2.2.4.3. Adjuváns kezelés 25
2. Célkitűzések 26
2.1. Kolorektális májmetasztázisos betegek túlélésének vizsgálata 26
2.2. „Spray” diatermia hatása a reszekciós felszínre 26
3. Anyagok és módszerek 27
3.1. Kolorektális májmetasztázisos betegek túlélésének vizsgálata 27

3.1.1. Preoperatív kivizsgálás és kezelés 27
3.1.2. Májreszekció 28
3.1.3. Szövettani elemzés 28
3.1.4. Statisztikai elemzés 29
3.2. „Spray” diatermia hatása a reszekciós felszínre 30
3.2.1. Májreszekciós modell 30
3.2.2. Vizsgálati csoportok 31
3.2.3. Szövettani vizsgálat 32
3.2.4. Statisztikai elemzés 32
4. Eredmények 33
4.1. Kolorektális májmetasztázisos betegek túlélésének vizsgálata 33
4.2. „Spray” diatermia hatása a reszekciós felszínre 40
5. Megbeszélés 44
6. Új megállapítások összefoglalása 50
7. Összefoglalás 51
8. Irodalomjegyzék 54
9. A dolgozat alapjául szolgáló publikációk 65
10. Köszönetnyilvánítás 68

Ábrajegyzék

1. ábra: A máj Couinaud szerinti szegmentális anatómiája 12
2. ábra: Az artéria hepatica variációi, Michel klasszifikáció 13
3. ábra: Intraoperatív fotó: vaszkulár R1-es reszekció..... 19
4. ábra: Kolorektális májmetasztázisok onkológiai kezelésének algoritmusa 24
5. ábra: Intraoperatív fotó: állatmodell 31
6. ábra: 1-, 3- és 5 éves összesített túlélés az első műtéttől 33
7. ábra: Reszekció típusának, májmetasztázis időbeni megjelenésének és a primer tumor lokalizációjának túlélésre gyakorolt hatása az első máj reszekciót követő túlélésre 36
8. ábra: Szövettani vizsgálat hematoxilinnel és eozinnal..... 41

Táblázatjegyzék

1. táblázat: Kolorektális daganatok incidenciája Magyarországon 2006-2016 (Nemzeti Rákregiszter) 9
2. táblázat: Reszekciós szél túlélésre gyakorolt hatása 20
3. táblázat: Túlélést befolyásoló faktorok az első májreszekciót követően 35
4. táblázat: Túlélést befolyásoló faktorok több változós analízise 37
5. táblázat: A reszekciós felszín milyenségének hatása a túlélésre 39
6. táblázat: A reszekciós felszínen „spray” diatermia indukálta szövettani változások rétegvastagsága Pringle manőver mellett és ezen manőver nélkül. 43

Rövidítések jegyzéke

ANOVA: Analysis of variance

CAPOX: Capecitabin-oxaliplatin kombinált kemoterápia

CRC: Colorectal cancer

CRLM: Colorectal liver metastases

CT: Computed tomography

CUSA: Cavitron ultrasonic surgical aspirator

CVP: Centrális vénás nyomás

EGFR: Epiteliális növekedési faktor receptor

EUROSTAT: Európai unió statisztikai hivatala

FLRV: Future liver remnant volume

FOLFOX: Fluorouracil-oxaliplatin kombinált kemoterápia

GLOBOCAN: Global cancer statistic's

HER 2: Human epidermális növekedési faktor receptor 2-es típusa

MDCT: Multidetector computed tomography

MR: Magnetic resonance

PET-CT: positron emission tomography

R0: Mikroszkopikusan negatív reszekciós szél

R1: Mikroszkopikusan érintett reszekciós szél

R2: Makroszkopikusan érintett reszekciós szél

RAS: GTP-kötő fehérje

TNM: Classification of Malignant Tumors

WHO: World Health Organization

1. Bevezetés

1.1. Kolorektális daganat

1.1.1. Kolorektális daganat epidemiológiája

A WHO legújabb adatait tekintve a kolorektális daganatok incidenciája világviszonylatban 1,4 millió felett van, Európában évi 447 000 újonnan diagnosztizált esettel a leggyakoribb gasztrointesztinális tumor. A GLOBOCAN adatbázis alapján elmondható, hogy a kolorektális karcinóma a harmadik leggyakrabban diagnosztizált daganat, amely minden harmadik rákos megbetegedés okozta halálesetért felelős. (1-3)
Magyarországon – a Nemzeti Rákregiszterben rögzített utolsó 10 év adatai szerint – kismértékben emelkedő tendenciában, évi 9000-10000 főnél diagnosztizálnak új kolorektális tumort.
Míg a vastagbél, valamint a szigmabél-végbél határ daganatainál a nemi megoszlás közel egyenlő, úgy a végbél karcinómák esetében ez az arány 1,7:1 a férfi nem javára. (1. táblázat) (4)
Az EUROSTAT adatai alapján hazánkban 100000 lakosra vetítve 54 halálesetért tehető felelőssé a CRC, mellyel a daganat okozta halálozási rangsorban a második helyet foglalja el a tüdődaganat mögött. (5) A betegség leggyakoribb előfordulása 65-75 év közé tehető, de sajnálatos módon az utóbbi években ez a csúcs kezd a fiatalabb életkor felé tolódni, sőt egyre gyakrabban fordul elő a 30-40 éves korosztályban. (2.4.)
Egy 2016-ban megjelent tanulmány szerint Magyarországon 2014-ben a kolorektális daganatos betegek ellátásával kapcsolatos járó- és fekvő betegellátás, betegszállítás, diagnosztika, kezelés, valamint az ezekhez szükséges berendezések és humán erőforrások költsége elérte a 23 ezer milliárd forintot. (6)

Év	Nem	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Vastagbél rosszindulatú daganata C16	Férfi	2746	2728	2906	2797	2834	3017	3191	3340	3225	3245	3499
	Nő	2560	2627	2799	2718	2666	2808	2984	3067	3056	2907	3017
Szigmabél-végbél határ rosszindulatú daganata C19	Férfi	535	533	633	611	632	641	632	645	680	723	854
	Nő	452	470	473	538	537	539	536	485	540	544	628
Végbél rosszindulatú daganata C20	Férfi	1740	1704	1820	1664	1639	1809	1818	1913	1874	1879	1841
	Nő	1147	1208	1246	1197	1089	1260	1269	1246	1259	1322	1257
Összesen		9180	9270	9877	9525	9397	10074	10430	10696	10634	10620	11096

1. táblázat: Kolorektális daganatok incidenciája Magyarországon 2006-2016 (Nemzeti Rákregiszter)

1.1.2. Kolorektális daganat rizikófaktorai

A kolorektális daganatok kialakulásának legfőbb rizikófaktorai a környezeti, a táplálkozási, a genetikai és a családi faktorok, valamint a prekarcinotikus állapotok. A különböző faktorok két nagy csoportra oszthatók aszerint, hogy befolyásolhatók, vagy sem. (7)

A befolyásolható tényezők – a teljesség igénye nélkül – a táplálkozás, az alacsony rost- és vitaminbevitel, az ellensúlyozatlanul magas zsírtartalmú étrend és következményes elhízás, a csökkent fizikai aktivitás, a nagy mennyiségű alkoholfogyasztás és a dohányzás.

Nem befolyásolható faktorok közül kiemelendő az életkor, az anamnézisben szereplő korábbi vastagbélpolip vagy daganat eltávolítás, gyulladásos bélbetegség, a pozitív családi anamnézis vastagbél polipra vagy daganatra, továbbá az esetek 5 százalékában jelen lévő genetikai eltérés (herediter nem-polipózisos kolorektális daganat, familiáris adenomatózus polipózis, Peutz-Jegher szindróma, MYH-gén asszociált polipózis). (7)

1.1.3. Kolorektális daganat diagnosztizálása, stádiumbeosztása

Ahogy az összes többi rosszindulatú folyamatnál a kolorektális daganatok esetében is a várható túlélés időtartamát jelentős mértékben meghatározza a primer daganat stádiuma. A betegség előrehaladottságának pontos megállapítása érdekében elengedhetetlen a primer vastagbélre lokalizálódó folyamat pontos helyének, mélységi terjedésének, környező nyirokcsomókba vagy távoli szervekbe terjedésének ismerete. Egy potenciális kolorektális daganattal rendelkező beteg kivizsgálásának elengedhetetlen lépései a széklet vérvizsgálat, fizikális- és laborvizsgálat, a rektális digitális vizsgálat, a vastagbéltükrözés szövettani mintavétellel, valamint – amennyiben elérhető – az endoszkópos ultrahanggal és a mellkas-has-kismedence kontrasztanyagos komputertomográfiája. (10,11)

A stádiumbeosztás alapja a TNM klasszifikáció, ahol a T a primer daganat mélységi terjedését, az N a nyirokcsomó státuszt, az M a távoli áttét jelenlétét mutatja, melyek szerint négy stádiumot tudunk elkülöníteni. (12,13) Az 5 éves átlagos túlélés bélfalra lokalizálódó I. és II. stádiumban átlagosan 90 százalék, amennyiben nyirokcsomó áttét jelenik meg úgy az 71 százalék körülire csökken, míg 14 százaléknál kevesebb, ha már távoli áttét is kimutatható (IV. stádium). (14,15)

1.2. Máj daganatos megbetegedései

1.2.1. Máj sebészi anatómiája

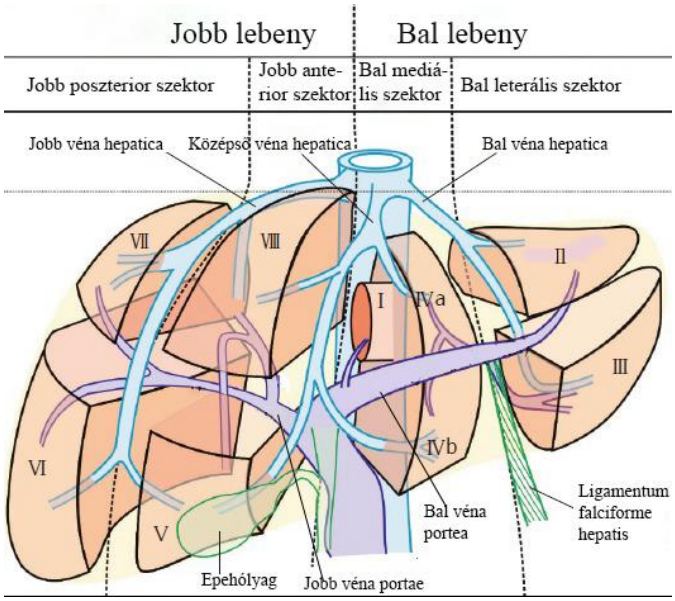
A modernkori májsebészet alapjait 1957-ben Couinaud fektette le a máj szegmentális felosztásával, mely alapján a májat két lebenyre, négy szektorra és nyolc szegmentumra tudjuk bontani. (16)

A felosztás síkjait a ligamentum falciforme hepatis, a Rex-Cantli-vonal (a rekesz alatt a véna cava inferiort az epehólyaggal összekötő virtuális vonal), valamint a véna portae és véna hepatica ágrendszereinek síkja határozza meg. A Rex-Cantli vonal a májat jobb és bal lebenyre osztja, melynek síkja megegyezik a középső véna hepatica vertikális síkjával.

A máj bal lebenyét a bal véna hepatica síkja tagolja bal laterális és bal középső szektorra. Előbbit a II-es, és a III-as, míg utóbbit a IV/a és IV/b szegmentumra osztja a portális véna bal főtörzsének horizontális síkja.

A jobb lebenyt a jobb véna hepatica síkja tagolja két szektorra, mely szektorokat a jobb oldali véna portae főtörzs anterior és poszterior ágainak horizontális síkja osztja további négy szegmentumra. A jobb anterior szektort az V-ös és VIII-as szegmentumok, míg a jobb poszterior szektort a VI-os és VII-es szegmentumok alkotják.

Az I-es szegmentum a lobus caudatus a máj jobb lebenyének posztero-szuperior felszínén helyezkedik el a véna cava inferior és a véna portae között. (1. ábra) (17)

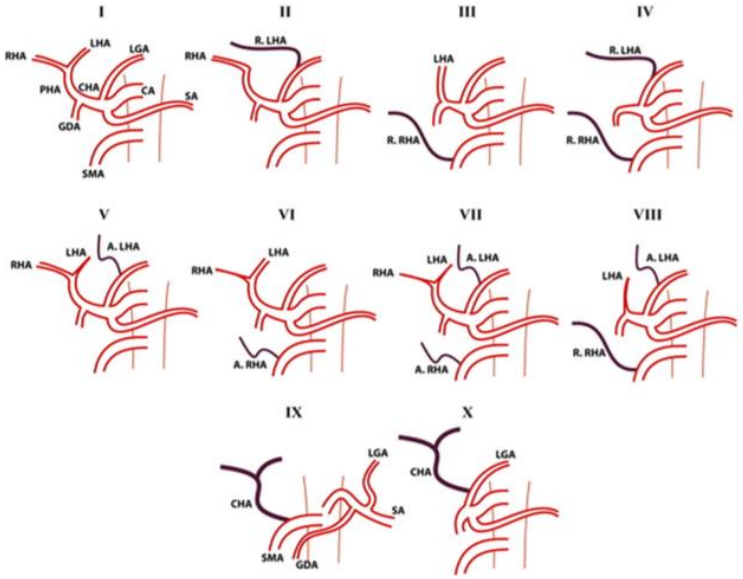


1. ábra: A máj Couinaud szerinti szegmentális anatómiája

A szegmentális anatómia mellett ismerni kell a máj vérellátását és annak variabilitását is. A máj vérellátásának körülbelül 75 százalékát a véna portae szállítja, míg a fennmaradó, megközelítőleg 25 százalékot az artéria hepatica biztosítja.

Az anatómiai malformációk közül kiemelendő az artériás oldalon a mesentrica superiorból eredő artéria hepatica, vagy a gastrica sinistrából eredő bal artéria hepatica, de kis százalékban előfordulhat járulékos bal artéria hepatica a lép artériából, a truncus coeliacusból, a gastroduodenalis artériából, vagy akár az aortából is. (2. ábra) Az esetek 15-20 százalékában az artéria hepatica már a májkapu előtt oszlik és a jobb ág akár hátulról megkerülheti a véna portae-t. (18,19)

A véna portae anatómiai variációi közül kiemelendő azon módosulat, melynél a főtörzs nem a májparenhimában oszlik, hanem extrahepatikusan, továbbá elenyésző százalékban, de találkozhatunk véna portae anterior pozícióval is, ami a főtörzs pankreaszfej és duodenum előtti lefutását jelenti. (20,21)



2. ábra: Az artéria hepatika variációi, Michel klasszifikáció. CA: truncus coeliacus, SA: artéria lienalis, LGA: artéria gastrica dextra, SMA: artéria mesenterica sumerior, CHA: artéria hepatica communis, GDA: artéria gastruduodenale, PHA: artéria hepatica propria, RHA: artéria hepatica dextra, LHA: artéria hepatica sinistra, R. LMA: aberránsan eredő LMA, R. RHA aberránsan eredő RMA, A. LHA: járulékos LHA ág, A. RHA: járulékos RHA ág. (18,19)

A három artéria hepatica főág variációi közül a leggyakoribb módosulat, amikor a bal és a középső véna hepatica egyesül mielőtt a véna cava inferiorba ömlene. Előfordul, hogy a három véna hepatica külön-külön csatlakozik a véna cava inferiorhoz, de jelentős eltérések lehetnek a becsatlakozások pozíciói között is. Találkozhatunk járulékos extrahepatikus ággal, az úgynevezett Makuchi vénával, mely az V-ös, VI-os szegmentumot köti össze a véna cava inferiorral, és lehetővé teszi a VII-es és VIII-as szegmentum izolált eltávolítását. (22)

1.2.2. Májdaganatok epidemiológiája

A máj rosszindulatú daganatos megbetegedései két nagy csoportra oszthatók.
Az első csoportba az elsődlegesen a májszövetből kiinduló tumorok tartoznak.
2018-ban a hatodik leggyakrabban diagnosztizált karcinómák voltak, míg a daganat okozta halálozási rangsorban a negyedik helyet foglalták el. (3)
Előfordulás tekintetében az első helyen a hepatocelluláris karcinóma áll, mely az elsődleges májdaganatok 75-85 százalékáért felelős. Ezt követi az epeút sejtes elemeiből kiinduló kolangiokarcinóma, a maga 10-15 százalékos gyakoriságával. Elenyésző százalékban találkozhatunk még fibrolamelláris karcinómával, hepatoblasztómával, angioszarkómával, vagy epitheloid hemangioendotheliomával. (23,24)
A másik csoportba a szervezet különböző területein kialakuló daganatok májban megjelenő áttétei tartoznak.
A nagy számban kialakuló májmetasztázisok magyarázatára két hipotézist dolgoztak ki. Egyik a mechanikai/hemodinamikai elmélet, mely szerint a fenti áttétek kialakulásának okát a máj kettős vérellátásában kell keresni. Ezen elmélet látszik magyarázni a gasztrointesztinális tumorok metasztázisainak magasabb arányát.
A másik a „vetőmag és talaj" hipotézis, melynek alapja, hogy egyes daganatok szelektíven célozzák meg a májat. (25-27) Kiváló példa erre a HER 2 pozitivitással rendelkező emlőtumoros betegek azon csoportja, ahol ösztrogén és progeszteron receptor pozitivitás is fennáll, mivel ott magasabb a májmetsztázisok kialakulásának aránya. (28)
A májáttétek több mint 90 százaléka adenokarcinóma metasztázis, azon belül döntő többségben – 70 százalék feletti arányban – kolorektális eredetű adenokarcinóma. A melanómák, szarkómák és egyéb ritka daganatok áttétjei 10 százalék alatti gyakorisággal fordulnak elő a májban. (29)

1.2.2.1. Kolorektális májmetasztázis epidemiológia

A kolorektális daganatos páciensek túlélését a lokális stádiumon kívül jelentősen befolyásolja a távoli áttétek megjelenése. A vastagbél tumorok esetében a betegek több mint 50 százalékában távoli metasztázis alakul ki a májban. A páciensek közel 25 százalékának szinkron májmetasztázisa van, vagyis amikor a primer vastagbél folyamat felismerésre kerül, akkor már távoli szerv(ek)ben is jelen van a betegség, míg a páciensek másik 40-50 százalékának a májmetasztázis a betegség lefolyása során metakrón alakul ki. (30-32) A diagnózis felállítása, vagy a műtétet követő 12 hónapon belül felfedezett áttétek esetén korai, míg azt követően késői metakrón metasztázisokról beszélünk. (33,34)

Retrospektív adatok alapján kuratív kolorektális májmetasztázis reszekciót követően a betegek 50-70 százalékában alakul ki recidíva vagy újabb góc. (35,36)

Adekvát terápia nélkül a várható túlélés kevesebb, mint 5-8 hónap. (37,38)

A túlélés növelése érdekében elengedhetetlen a multimodális szemléletű megközelítés, melyben a sebészeti beavatkozás mellett jelentős szerep jut mind az onkológiai kezelésnek, mind az ablációs eljárásoknak, melyek jelentősen növelik a betegségmentes periódust. (39,40)

Primeren a májáttétek 20-25 százaléka reszekábilis, de multimodális kezeléssel, valamint a máj hipertróhfizálását szolgáló eljárásokkal a páciensek jelentős hányada reszekálhatóvá tehető. (41) Recidíva vagy újabb góc megjelenése esetén azonban hasonló eljárásokkal is csak a betegek egytizede alkalmas kuratív műtétre. (35, 36)

1.2.2.2.1. Kolorektális májmetasztázis diagnosztika

Kolorektális májmetasztázisok diagnosztikájának algoritmusát a 2019. áprilisi „Colorectalis májmetastasisok komplex kezelése” konszenzus konferencia foglalja össze az alábbiak szerint: „Preoperatív diagnózisra kontrasztanyagos CT- és/vagy kontrasztanyagos MR-vizsgálat szükséges. Amennyiben műtétre kerül sor, intraoperatív

UH használata javasolt (akár 25%-ban mutathat több laesiót az MR-hez képest; az intraoperatív kontrasztanyagos UH további 16%-ban találhat újabb laesiókat). 1/C színtű ajánlás." „Az extrahepaticus disseminatio vizsgálatára mellkasi CT- és PET-CT vizsgálat javasolt." Az ajánlás foka: 2/B. A szövettani mintavétel szükségességéről is egyértelmű állásfoglalást találhatunk: „Amennyiben legalább két képalkotó vizsgálat egyértelműen CRLM mellett foglal állást és májreszekciót terveznek, úgy a szövettani mintavétel nem szükséges. Ha májreszekció nem jön szóba, és/vagy a műtét elött kemoterápia szükséges vagy lokoregionális kezelést terveznek, szövettani mintavétel javasolt." Az ajánlás foka: 1/B. „Amennyiben biopsziára szükség van, elsősorban corebiopszia javasolt, tekintettel arra, hogy a paraffinba ágyazott minta a későbbiekben is felhasználható – olyan biopsziás módszer javasolt, amelynek megfelelő szintű felhasználására minden eszköz és hozzáértő szakembergárda is rendelkezésre áll az adott helyszínen." Az ajánlás foka: 3/E.

Műtét tervezéséhez elengedhetetlen a megmaradó májvolumen (FLRV) és a májfunkció mérése. „A volumenmeghatározás egyértelműen hasznos a kiterjesztett májreszekciók, a többszakaszos májreszekciók és „beteg" májparenchyma esetén a major májreszekciók tervezése elött. Egyéb major reszekció előtt szintén ajánlható, minor reszekciók előtt nem szükséges. 'Repeat' reszekciók előtt egyéni elbírálás szükséges, szintén a tervezett reszekció mértékétől függően. A legáltalánosabb a CT-volumetria, illetve szintén jól alkalmazható az MR-volumetria (ez utóbbi esetén a parenchyma állapotáról is bővebb információ nyerhető, illetve speciális kontrasztanyaggal funkcionális vizsgálat is végezhető egy ülésben). Az irodalmi adatok alapján azonban az egyik legfontosabb felismerés, hogy sajnos a volumen és a funkció nem mutat egyértelmű lineáris összefüggést. Bár az FLRV-meghatározás során az MDCT- és MR-vizsgálatok egyenrangú módszerek, gold standard módszernek az MDCT-vizsgálat tekinthető." Az ajánlás foka:1/B. (42)

1.2.2.3. Kolorektális májmetasztázisok sebészi kezelése

1.2.2.3.1. Műtéti megközelítés

A májreszekció sikeres végrehajtásához megfelelő feltárás szükséges, melyet kétféle metszési technika alkalmazásával tudunk biztosítani. Alkalmazhatunk Chevron metszést vagy felső medián laparotómiát kiegészítő jobb oldali haránt laparotómiával, mely az ún. fordított „L" alakú metszés.

A hasüreg explorációja után jobb lebenyi térfoglalások esetén választhatjuk a klasszikus laterális megközelítést, vagyis a jobb májlebeny mobilizálását a jobb oldali ligamentum triangulare és coronarium átvágása által, mellyel a parenhima szétválasztás előtt kontroll alá vonható a jobb hepatikus véna (efferens kirekesztés). (43,44)

Másik módszer az anterior, vagyis elülső megközelítés, ami magában foglalja az afferens és efferens kirekesztés lehetőségét, valamint a parenhima disszekciót a máj mobilizálásának megkezdése előtt. A disszekció alkalmazásával elkerülhető a tumorsejtek szóródása a mobilizálás alatt. (45) Utóbbi megközelítés lehetőséget biztosít a „hanging" manőver végrehajtására, melynek az a lényege, hogy egy emelő szalagot átvezetünk az előzetes preparálást követően a máj és a véna cava inferior között, ezáltal mód nyílik a máj megemelésére, ami a reszekciót biztonságosabbá, könnyebbé teszi. (46)

A májreszekciók elvégzésére alternatívát jelent a laparoszkópia is, melynek eredményességét, biztonságosságát, onkológiai elfogadhatóságát számtalan tanulmány bizonyította. (46,47)

1.2.2.3.2. Műtéti radikalitás és parenhima spóroló technikák

Mind a primer, mind a szekunder májdaganatok esetében a legeredményesebb terápia a tumorosan infiltrált májszövet épben történő eltávolítása.

A gócok számának, elhelyezkedésének, uni- vagy bilobáris elhelyezkedésének megfelelően különböző reszekciókat különíthetünk el. Aszerint, hogy az anatómiai vagy a szegmentum határokat respektáljuk-e, megkülönböztethetünk nem-anatómiai

reszekciót, metasztazektómiát, mely lehetőséget nyújt parenhima spóroló reszekcióra, valamint anatómiai reszekciókat úgy, mint uni-, bi-, tri-szegmentektómiát, lobektómiát vagy kiterjesztett lobektómiát. (48)

A biztonságos reszekciós szél és a parenhima spóroló technikák tekintetében az utóbbi évtizedekben jelentős paradigmaváltás figyelhető meg. A radikalitás tekintetében megkülönböztetünk mikroszkópikusan érintetlen (R0), mikroszkópikusan érintett (R1) és makroszkóposan érintett (R2) reszekciót.

Az 1980-as években kialakított szakmai konszenzus szerint a szignifikánsan jobb túlélés érdekében 1 cm-nél nagyobb biztonsági szélt kellett hagyni. (49-52) Az azt követő évtizedben egyre több tanulmány jutott olyan következtetésre, miszerint a biztonságos reszekciós szél a túlélésre gyakorolt negatív hatás nélkül csökkenthető. (2. táblázat) (53-57)

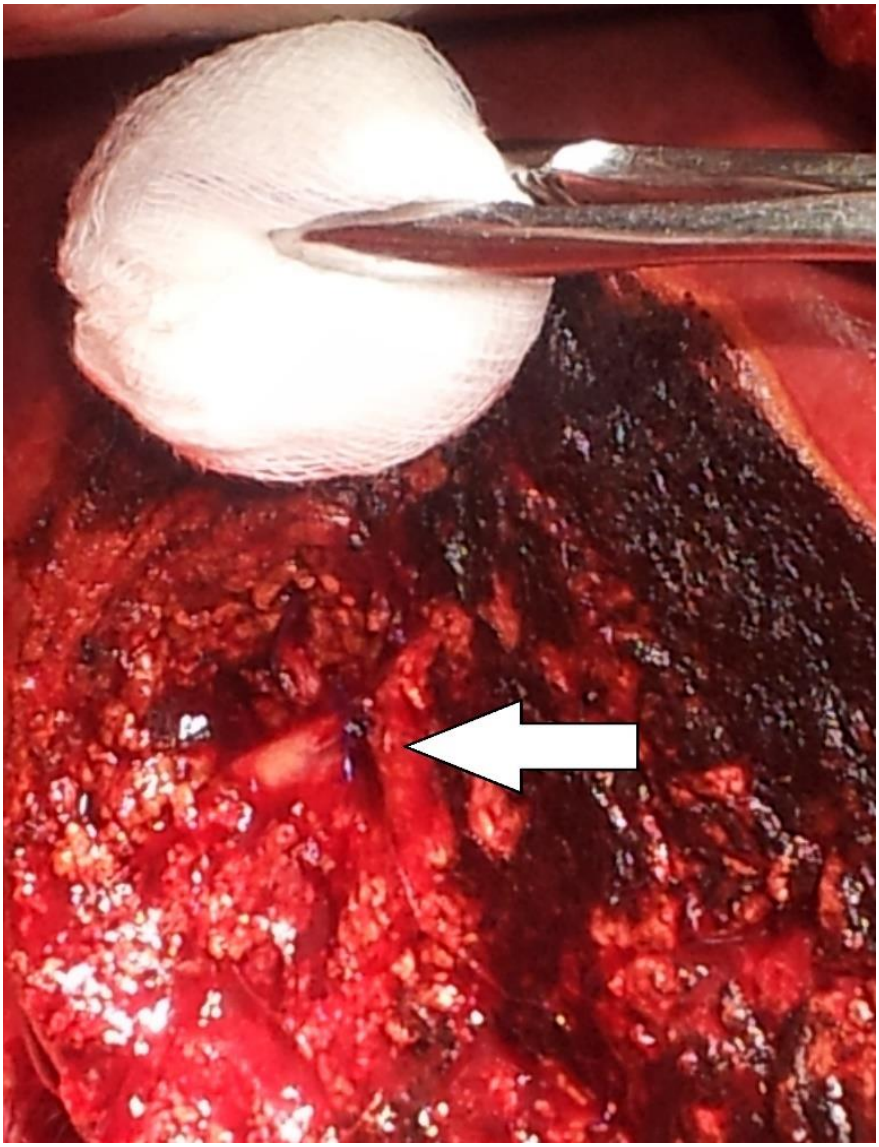
A fordulópont 2008-ban volt, amikor először Haas és munkatársai, majd később több centrum publikálta, hogy a modern multimodális terápia és modern sebészeti eszközök mellett a mikroszkopikusan pozitív (R1) reszekciós szélnek nincs szignifikáns negatív hatása a túlélére. (58-60)

A műtéti radikalitás tekintetében kiemelendő a vaszkuláris R1 reszekció, amikor a metasztázis mellett egy nagyobb, már nem eltávolítható ér fut, és annak felszínéről választjuk le az áttétet.

Több tanulmány és a „Colorectalis májmetastasisok komplex kezelése” konszenzus konferencia ajánlása szerint is van a vaszkuláris R1 reszekciónak létjogosultsága, ultrahang vezérelt, parenhima spóroló reszekciók során a vaszkuláris R1 reszekció elfogadható, mivel a túlélési eredmények szignifikánsan nem különbözőek az R0 reszekcióktól. (42, 59)

A parenhima spóroló reszekció onkológiai elfogadhatósága szintén vitatott téma.

A modern multimodális kezelés mellett a CRLM-es betegek túlélése kitolódik. Kuratív reszekciót követően is 50-70 százalékra tehető a recidíva vagy újabb góc megjelenése a májban, mely ismételt műtéti beavatkozásokat tesz szükségessé. (35,36) Az ismételt reszekcióknak kontraindikációja lehet, hogy a tervezett beavatkozás után a betegnek nem marad elég májparenhimája, amely az alapját képezi a parenhima spóroló technikáknak.



3. ábra: Intraoperatív fotó: vaszkulár R1-es reszekció, nyíllal megjelölve (saját képanyag)

Napjainkban egyre több tanulmány jelenik meg, melyek közül kiemelendő Moris és munkatársainak több mint 2500 CRLM-es beteget feldolgozó retrospektív tanulmánya, mely szerint a nem anatómiai májreszekciók onkológiailag nem jelentenek szignifikáns hátrányt. (61-63)

Szerző	**Év**	**Ország**	**Betegszám**	**Neoadjuváns kemoterápia**	**Adjuváns kemoterápia**	**Reszekciós szél**	***p érték***
Ekberg *és mt.*	1986	Svédország	72	Nem	Igen*	Szignifikáns különbség, ha a reszekciós szél nagyobb 10 mm-nél	*0.03*
Elias *és mt.*	1998	Franciaország	269	Nem	Igen*	Szignifikáns különbség, ha a reszekciós szél nagyobb 9 mm-nél	*0.001*
Kokudo *és mt.*	2002	Japán	63	NA	NA	Nincs szignifikáns különbség, ha a reszekciós szél nagyobb, mint 2 mm	*0.9*
Pawlik *és mt.*	2005	USA, Olaszország, Svájc	557	Nem	Igen*	Nincs szignifikáns különbség, ha a reszekciós szél nagyobb, mint 1 mm	*0.63*
Haas *és mt.*	2008	Franciaország	436	Igen*	Igen*	Nincs szignifikáns különbség az R0 és R1 reszekció között	*0.27*

* Nem az összes beteg

2. táblázat: Reszekciós szél túlélésre gyakorolt hatása

1.2.2.3.3. Vérzéscsillapítás májreszekciók során

Májreszekciók során az egyik legfontosabb szempont a megfelelő vérzéskontroll, melynek eszközei lehetnek az alacsony centrális vénás nyomás (CVP), az akut normovolémiás hemodilúció, a máj vérellátásának időszakos blokkolása, a modern nagyenergiájú vágógépek alkalmazása, valamint a reszekciós felszín koagulálása. (64) (59) Több nagyobb vizsgálat eredménye alapján a perioperatív időszakban adott transzfúzió negatív prognosztikai faktor. (65-67)

a) Az alacsony CVP egyszerű és hatékony módja a vérzés csökkentésének mind a véna hepaticakból, mind a reszekciós felszínről történő vénás visszaáramlás csökkentése révén. (68,69)
b) Az akut normovolémiás hemodilúció lényege az autológ transzfúzió, ami azt jelenti, hogy a preoperatív időszakban a betegtől vért vesznek, és a hiányzó volument krisztalloid oldattal pótolják, melynek következtében a beteg higított vért veszít. A műtét végeztével, amennyiben szükséges a korábban levett vér visszaadható. (70,71)
c) A máj keringésből történő kirekesztése biztosítja a legjobb vérzéskontrollt, mely történhet a portális véna és a hepatikus artéria leszorításával, ez a nem szelektív afferens kirekesztés vagy más néven Báron-Pringle manőver. A kirekesztés végrehajtható az eltávolítandó lebenyt/szegmentet ellátó érképletek leszorításával, vagyis szelektív afferens kirekesztéssel, a hepatikus vénák leszorításával, úgynevezett efferens kirekesztéssel, illetve az afferens és efferens kirekesztés kombinációjával, teljes hepatikus ér exklúzióval. (72)

   A kirekesztések közül a leggyakrabban alkalmazott forma a nem szelektív afferens kirekesztés, mely első publikálói 1876-ban Báron Jónás, majd 1908-ban James Hogarth Pringle voltak, akik kezdetben nagyon magas mortalitásról tudtak beszámolni. (72, 73)

   A hosszú ideig tartó folyamatos afferens kirekesztés jelentős fokú iszkémia-reperfúziós károsodást indukál mind a májszövetben, mind a splanchnikus területeken. (74, 75) A károsodás kivédése céljából a kirekesztési időt csökkenteni kell és reperfúziós időszakokat szükséges beilleszteni. Retrospektív vizsgálatok

alapján a Pringle manőver gold standardja a 15 perc kirekesztés, 5 perc reperfúzió. (76)

d) A máj parenhima disszekciójának gold standard eljárása a „Kelly clamp crushing" technika, mely a májszövet peánnal történő roncsolását, majd az így szabaddá váló kisebb erek és epeutak lekötését, vagy nagyenergiájú koaguláló és vágóeszközökkel történő átvágását jelenti. (77,78) A peán helyett alkalmazható az úgynevezett ultrahangos hangvibrátor kés (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator, Covidien, Dublin, Ireland), mely szelektíven roncsolja az alacsony kollagén és magas víztartalmú szöveteket, míg az ereket és epeutakat nem károsítja, azok - a „Kelly clamp crushing" technikánál említett módszerekkel – lezárhatók és átvághatók. (79)

   Nagyenergiájú koaguláló és vágógépek alkalmazásával egy lépésben van lehetőségünk mind a parenhima, mind a vékonyabb erek és epeutak átvágására. (48) Megkülönböztethetünk csak ultrahang elven működő eszközöket, mint például a Harmonic Wave (Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, USA) ahol egy piezoelektromos kristály alakítja az elektromos áramot mozgási, majd hőenergiává, de alkalmazhatunk bipolaris és ultrahangos koaguláló és vágó funkciót kombináló eszközöket is, mint például a Thunderbeat-et (Olympus, Tokyo, Japan).

   Összességében akár peánnal, akár nagyenergiájú vágóval végezzük a májszövet disszekcióját a reszekciós síkban 2-4 milliméteres parenhima pusztulás alakul ki a visszamaradó májfelszín, valamint az eltávolított és szövettanilag vizsgálható májfelszín között, melynek következtében a specimenen a reszekciós felszín csak korlátozottan lesz értékelhető. (77,78,48)

   Kim és munkatársai retrospektív vizsgálata alapján az ultrahangos koaguláló és vágó eszközökkel szignifikánsan csökkenthető a műtéti idő, a vérzés és a következményes transzfúzió igénye, de nagyobb százalékban kell számolnunk a posztoperatív epecsorgással. (80)

e) A reszekciós felszínen kisebb szivárgó vérzések csillapíthatók monopoláris diatermiás eszközzel „spray" módban. Az eljárás alapja a fulguráció, vagyis a szikrával történő vérzéscsillapítás. Az elektróda nem érintkezik közvetlenül a

szövettel, az elektróda és a szövet között feszültségkülönbség alakul ki, melynek következtében szikrák keletkeznek és az áram által a szövetbe lépés helyén indukált magas hőmérséklet non-kontakt koagulációt idéz elő. (81)
Gananadha és munkatársai ex vivo vizsgálata szerint a „spray" diatermia alkalmazása 3-4 milliméter mély szövetkárosítást tud létrehozni a májszöveten. (82)

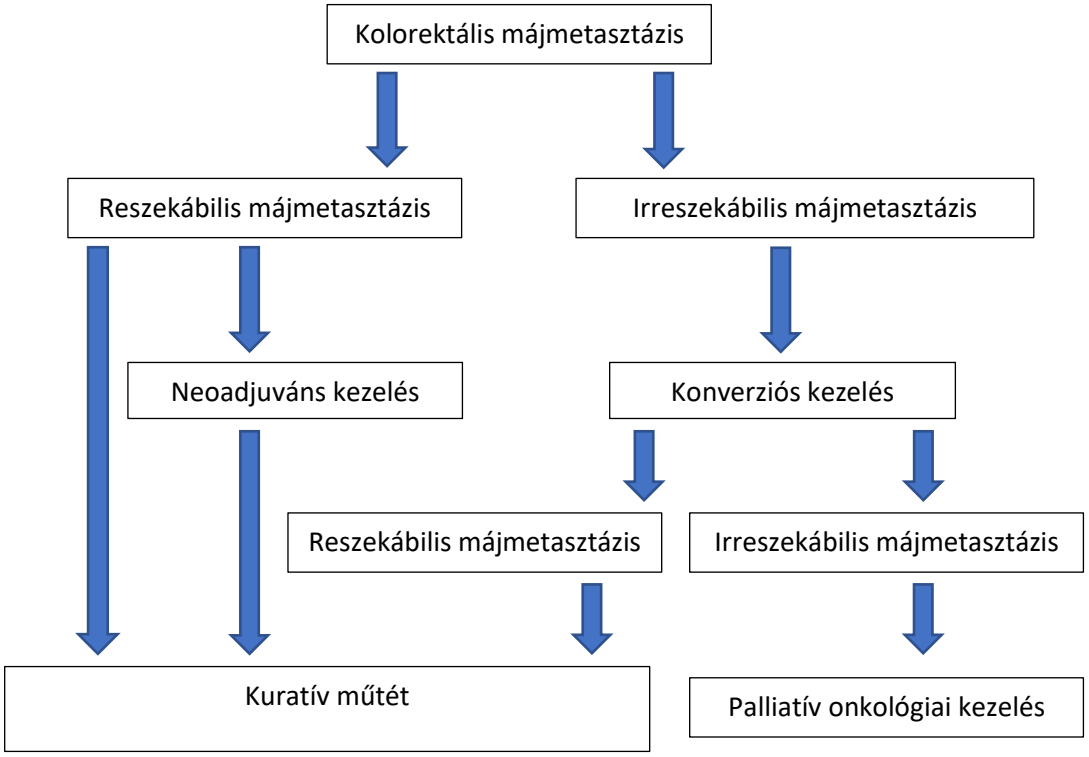
1.2.2.4. Kolorektális májmetasztázisok onkológiai kezelése

Kolorektális májmetasztázisok onkológiai kezelésének algoritmusát szintén a 2019. áprilisi „Colorectalis májmetastasisok komplex kezelése" konszenzus konferencia foglalta össze. Aszerint, hogy egy lokálisan előrehaladott irreszekábilis folyamatot szeretnék reszekábilissé tenni, vagy egy primeren reszekábilis folyamat eltávolításának eredményességét akarjuk javítani, megkülönböztetünk konverziós és neoadjuváns onkológiai kezelést, míg adjuváns kezelésnek nevezzük a kuratív műtét után indított onkológiai kezelést. (42)

1.2.2.4.1. Konverziós kezelés

„Bal oldali/RAS vad primer tumor esetén citotoxikus doublet + egy EGFR-antitest használata választandó. Jobb oldali/RAS vad primer tumor esetén citotoxikus triplet + bevacizumab választandó, de citotoxikus doublet + egy EGFR-antitest használata is lehetséges. RAS-mutáns primer tumor esetén citotoxikus doublet + bevacizumab, vagy alkalmas beteg esetén citotoxikus triplet + bevacizumab választandó." Az ajánlás foka: 1/B. „Konverziós terápia folytatása biológiai terápia nélkül nem ajánlott, csak abban az esetben, ha az alkalmazható biológiai terápiák szempontjából relatív vagy abszolút kontraindikáció áll fenn. Ebben az esetben citotoxikus triplet használata ajánlott." Az ajánlás foka: 1/B. „Ha a beteg nem mutat tumorválaszt 4 hónap kemoterápiás doublet alapú konverziós kezelést követően sem, a kemoterápiás doublet cseréje javasolt." Az ajánlás foka: 1/B „Ha a beteg nem mutat megfelelő tumorválaszt a konverziós kezelést

követően sem, és sebészi reszekcióra alkalmatlan marad, a terápiát a RAS/BRAF statusnak és az oldaliságnak megfelelő kombinációs kemoterápiás kezeléssel + biológiai ágenssel kell folytatni." Az ajánlás foka: 1/C. „Ha a beteg a konverziós kezelés alatt progrediál, másodvonalas kezelés alkalmazása szükséges." Az ajánlás foka: 1/A. (42)



4. ábra: Kolorektális májmetasztázisok onkológiai kezelésének algoritmusa

1.2.2.4.2. Neoadjuváns kezelés

„Reszekábilis CRLM esetén a neoadjuváns kemoterápia szükségessége nem egyértelmű." Az ajánlás foka: 1/B. „A neoadjuváns terápia szükségességének elbírálásában figyelembe kell venni a lehetséges sebészi reszekció technikáit, valamint az áttétes betegség prognosztikai faktorait (például Fong-pontrendszer)." Az ajánlás foka:1/C. Bizonytalan

vagy kedvezőtlen prognosztikai faktorok és kedvező technikai faktorok esetén perioperatív kemoterápia javasolt.” Az ajánlás foka: 1/C.
„Kedvezőtlen technikai faktorok esetén (például nehéznek ígérkező sebészi reszekció; vagy ha az iniciális reszekabilitás megkérdőjeleződhet) konverziós jellegű (triplet kombinációk, irinotekán- és célzott terápiák) kezelés javasolt.” Az ajánlás foka 1/C. „Perioperatív kemoterápia céljából fluoropirimidin + oxaliplatin (FOLFOX vagy CAPOX) javasolt.” Az ajánlás foka: 1/B. „A célzott terápiák (bevacizumab, anti-EGFR-antitestek) használata reszekábilis CRLM neoadjuváns kezelésére nem javasoltak.” Az ajánlás foka: 1/B. „A neoadjuváns kezelési ciklusok számát a reszekció előtt minimalizálni kell, emiatt 2–3 hónap preoperatív kezelés javasolt.” Az ajánlás foka: 1/C. „Ha a tumor nem reagál a kezelésre, a tervezett opus végrehajtása javasolt. A terápia váltása akkor indokolt, ha progresszió jelentkezik, ami rossz tumorbiológiára utal. Ekkor a műtétet halasztani kell, és konverziós protokoll elindítása javasolt.” Az ajánlás foka: 1/C. (42)

1.2.2.4.3. Adjuváns kezelés

„Ha a CRLM primeren operábilis volt, a műtét után a betegnek a részletes szövettan alapján doublet kemoterápiát kell kapnia, maximum 6 hónapig.” Az ajánlás foka: 2/B. „A kemoterápiás protokollban oxaliplatint kell alkalmazni (doublet kezelés): FOLFOX/CAPOX, de elsősorban FOLFOX legyen. A kemoterápia időtartama max. 6 hónap.” Az ajánlás foka: 2/A. (42)

2. Célkitűzések

2.1. Kolorektális májmetasztázisos betegek túlélésének vizsgálata

Az irodalomban számtalan tanulmány foglalkozik a kolorektális májmetasztázissal rendelkező betegek túlélését befolyásoló tényezőkkel, de ezen cikkek közül kevés tér ki a műtéti radikalitás, valamint a parenhima spóroló reszekciós technikák túlélést befolyásoló hatására.

Az utóbbi évtizedekben megdőlni látszik az a dogma miszerint a szignifikánsan jobb túlélés eléréséhez fél-egy centiméternél nagyobb biztonsági zónát kell tartani a reszekciós síkban, valamint onkológiailag elfogadhatóvá váltak a parenhima spóroló nem anatómiai reszekciók is.

Célul tűztük ki a PTE KK Sebészti Klinikán 2005 és 2014 között operált kolorektális májmetasztázisos betegek túlélését befolyásoló faktorok retrospektív vizsgálatát, különös tekintettel a reszekció radikalitására.

2.2. „Spray” diatermia hatása a reszekciós felszínre

A retrospektív vizsgálat eredménye és a beteganyagon rutinszerűen alkalmazott monopoláris „spray” diatermia hatására kialakuló termikus májszöveti károsodás vizsgálatára egy reverz transzkripciós in vivo állatmodell létre hozása.

3. Anyagok és módszerek

3.1. Kolorektális májmetasztázisos betegek túlélésének vizsgálata

2005 január és 2014 december között a PTE KK Sebészeti Klinikán kolorektális eredetű májáttét miatt operált betegek adatai kerültek retrospektív feldolgozásra. Az adatokat a Klinikai Központ egységes informatikai rendszerből gyűjtöttük ki, kizárólag tudományos céllal, az anonimitás biztosítása, továbbá a betegek jogainak tiszteletben tartása mellett. A nem kolorektális májmetasztázissal vagy más típusú daganatos megbetegedéssel rendelkező páciensek kizárásra kerültek. A végleges adatbázis az alábbi paramétereket tartalmazta: életkor, nem, primer tumor lokalizációja, „T" és „N" stádiuma, primer tumor eltávolításának időpontja, májmetasztázis diagnosztizálásának és eltávolításának ideje, májreszekció típusa, legnagyobb májmetasztázis átmérője, reszekciós felszín „R" státusza és a halál időpontja.

3.1.1. Preoperatív kivizsgálás és kezelés

A műtét előtt minden beteg három fázisú computer tomográfiának (CT) és/vagy májspecifikus mágneses rezonancia (MR) vizsgálatnak és/vagy pozitron emissziós computer tomográfiának (PET-CT) és/vagy kontrasztanyagos-ultrahang vizsgálatnak volt alávetve. Az összes páciens primer kolorektális daganata kuratívan kezelésre került és nem történt extrahepatikus malignus folyamat miatt sebészeti beavatkozás. Irreszekábilis esetekben a betegek konverziós kezelésben részesültek, míg a priméren reszekábilis betegek egy része az eredményesség növelése érdekében neoadjuváns kezelést kapott.

3.1.2. Májreszekció

A laparotomiát követően a teljes hasüreget exploráltuk. A metasztázisok száma, mérete, lokalizációja, intrahepatikus vaszkulatúrával való viszonya, esetleges addicionális léziók jelenléte tapintással, valamint intraoperatív ultrahanggal került verifikálásra.
A reszekció típusok az anatómiai határokat respektáló lobektómiák, szegmentektómiák és parenhima spórolás miatt végzett nem anatómiai reszekciók úgynevezett metasztazektómiák voltak.
A parenhima disszekció „Kelly clamp crushing" technikával, ultrahang-, vagy kombinált ultrahanggal és bipoláris - elven működő nagyenergiájú koaguláló- és vágógéppel, valamint diatermiás kés alkalmazásával történt. A nagyobb erek és epeutak lekötésre, valamint elvarrásra kerültek, míg nagyobb vérzések esetén intermittáló nem szelektív afferens okklúziót (Pringle manőver) alkalmaztunk. A reszekció végeztével a posztoperatív vérzés megelőzése céljából a reszekciós felszín monopoláris diatermiás késsel „spray módban" koagulálva lett.

3.1.3. Szövettani elemzés

Az összes eltávolított májszövet szövettani vizsgálatra került, mely során paraffinba ágyazott blokkokból 5 µm vastag hematoxilin és eozin festett metszetek készültek.
A friss szövetet 10 százalékos semleges pufferelt formalinnal rögzítettük a mintavétel után 24 órán át. A rögzítés után a mintákat növekvő koncentrációjú etanol (alkohol) oldatokkal dehidratáltuk. Mivel a paraffin és az etanol nem elegyednek egymással, a paraffinba ágyazás előtt az etanolt xilollal cseréltük ki. Ezt követően a mintákat olvadt, folyékony paraffinba helyeztük (blokkolás). A beágyazott tömbökből úgynevezett szánka-mikrotom segítségével metszeteket készítettünk, majd xilollal történő paraffinmentesítés és csökkenő koncentrációjú etanol (alkohol) oldatokkal való rehidratálás után hematoxilin és eozin festést végeztünk.

A metszetek kiértékelése kiterjedt mind a tumoros terület, mind az azt körülvevő ép májszövet elemzésére. A vizsgálat során a metasztázisok szövettani típusa, száma, mérete és a reszekciós felszín státusza rögzítésre került.
R0 értékelést kapott az a metszet, amelyikben a reszekciós szél mikroszkopikusan tumormentesnek igazolódott, míg R1 minősítést kapott az a metszet, amelynél a reszekciós szél mikroszkopikusan tumorosan infiltrált volt. A radikalitást R2-nek ítéltük azokban az esetekben, ahol a reszekciós szélen már makroszkóposan daganatos szövet látszott.

3.1.4. Statisztikai elemzés

Az adatokat az „IBM SPSS Statistics for Windows Version 22" (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) program segítségével elemeztük Kaplan-Meier analízis, log rank teszt, ANOVA regresszió teszt és Cox regressziós modell segítségével. Egy eltérést akkor tekintettünk szignifikánsnak, ha a p érték kisebb volt, mint 0,05.

3.2. „Spray” diatermia hatása a reszekciós felszínre

A “spray” diatermia májszövetre gyakorolt hatásának vizsgálatára egy állatkísérletes modellt hoztunk létre. Kutatásunk megfelel a US National Institute of Health (NIH Publication No.85-23, revised 1996) által publikált Guide for the Care and Use of Laboratory Animals előírásainak, azt a Pécsi Tudományegyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottsága jóváhagyta (BA02/2000-29/2001).

Vizsgálatunkban nőnemű, 510 és 690 gramm közötti tömegű Wistar patkányokat használtunk (Charles River Laboratories Hungary Kft., Isaszeg, Magyarország).

Az állatokat fényszabályozott és légszűrővel ellátott helyiségben, különálló ketrecekben helyeztük el, szobahőmérsékleten (25±2 ^{o}C), szabad hozzáféréssel az ételhez és a vízhez, melyet 12 órával a műtét előtt elvontunk.

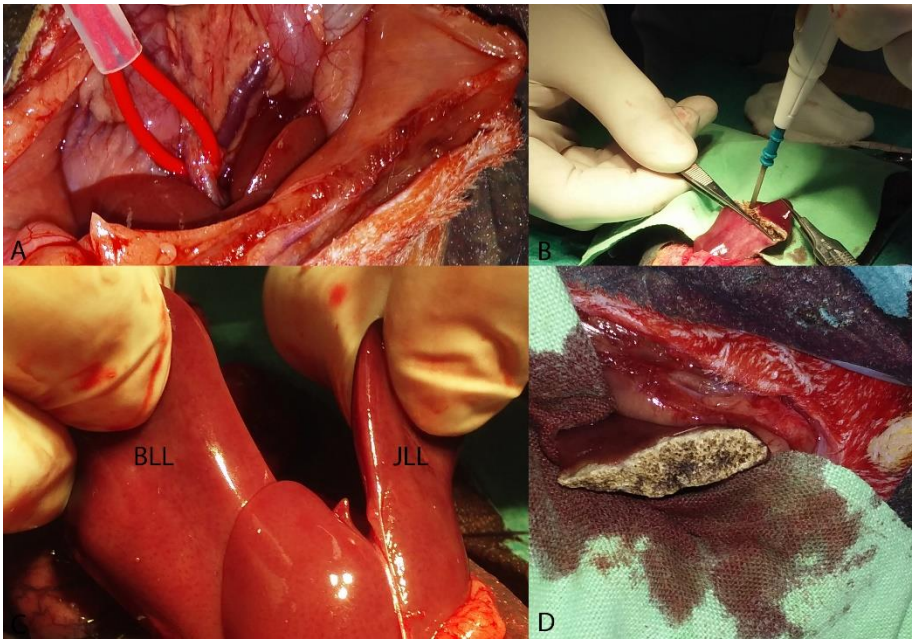
3.2.1. Májreszekciós modell

A patkányokat melegített asztalon ketamin-hidroklorid (500mg/10ml) és diazepam (10 mg/2 ml) 1:1 arányú keverékénel intraperitoneális injekciójával érzéstelenítettük. A bőrt fertőtlenítettük, és középső laparotomiát végeztünk a linea albán keresztül. A hasüregbe 2 ml meleg sóoldatot injektáltunk a folyadék egyensúlyának fenntartása érdekében. Az intermittáló, nem szelektív afferens kirekesztést (Pringle manőver) lágy gumihurokkal készítettük elő a hepaticus artéria és a portális véna aprólékos kipreparálása után.

A következő lépés során izoláltuk a máj jobb és bal mediális lebenyét. Az összes állat bal oldali mediális lebenyét Pringle manőver nélkül reszekáltuk és koaguláltuk a reszekciós felszínt, míg a jobb oldali mediális lebenyt Pringle manőver közben reszekáltuk és koaguláltuk.

A reszekciókat standardizáltan hajtottuk végre, amely azt jelentette, hogy minden esetben 1 centiméteres területet reszekáltunk szike segítségével a lebeny disztális szélén. A reszekció után a reszekciós felszínt monopoláris diatermia segítségével „spray” módban koaguláltuk 120 W energiabeállítással.

Végül a hasüreget meleg sóoldattal öblítettük és a hasfalat két rétegben felszívódó tovafutó varrattal zártuk.



5. ábra: Intraoperatív fotó: A: Pringle manőver, B: Reszekciós felszín koagulálása, C: Patkány máj lebenyei, BLL: bal laterális lebeny, JLL: jobb laterális lebeny, D: Koagulált reszekciós felszín. (saját képanyag)

3.2.2. Vizsgálati csoportok

A patkányokat három csoportra osztottuk, minden csoportba hat-hat állat került.

Az összes patkány standardizált májreszekción és standardizált reszekciós felszín koaguláción esett át.

Az első csoportban a májreszekciós felszín mintákat közvetlenül a műtét után vettük, a második csoportban a műtét után 1 héttel, a harmadik csoportban a műtét után 3 héttel. A minták begyűjtését az állatok ketamin-hidroklorid és diazepám keverékével történő túlaltatását követően végeztük. A begyűjtött 1–2 cm nagyságú májszövet mintákat a katalogizálást követően a szövettani vizsgálatig 10 százalékos formaldehidben tároltuk.

3.2.3. Szövettani vizsgálat

A szövettani vizsgálat célja a hőhatás által kiváltott szövettani változások vizsgálata és ezen változások csoportok közötti összehasonlítása volt.

A szövettani mintákat a következő módszerrel készítettük:

A friss szövetet a korábbiakban már részletezett metodika alapján dolgoztuk fel. A szövetmintákat semleges pufferelt formalinnal rögzítettük, majd ezt követően növekvő koncentrációjú etanol (alkohol) oldatokkal dehidratáltuk. Paraffinba ágyazás előtt az etanolt xilollal cseréltük ki.

A beágyazott tömbökből úgynevezett szánka-mikrotom segítségével metszeteket készítettünk, majd xilollal történő paraffinmentesítés és csökkenő koncentrációjú etanol (alkohol) oldatokkal való rehidratálás után hematoxilin és eozin festést végeztünk. Minden specimenből tíz metszet készült. A szövettani minták kiértékeléséhez Pannoramic Viewer szoftvert (3DHistec Kft, Budapest, Hungary) használtunk, majd 200-szoros nagyítással elemeztük a reszekciós felszínt és a kialakuló különböző rétegek milyenségét és vastagságát.

Metszetenként húsz mérést hajtottunk végre. A mérési hibák kiküszöbölése érdekében a méréseket ugyanaz a vizsgáló végezte.

3.2.4. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést az „IBM SPSS Statistics for Windows Version 22” (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) program segítségével folytattuk le.

Az összes mért értéket átlaggal és mediánnal, valamint 95 százalékos konfidenciaintervalummal mutatjuk be. A nyomon követés során megfigyelt különbségeket páros t-teszttel hasonlítottuk össze. A paraméterek csoportok közötti összehasonlításához független minta t-tesztet használtunk. A 0,05-nél alacsonyabb p-értékeket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

4. Eredmények

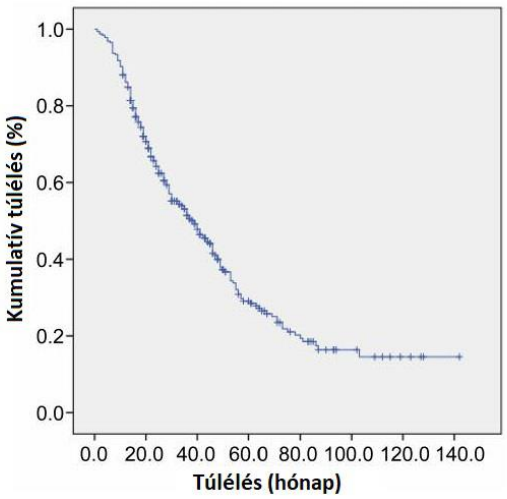
4.1. Kolorektális májmetasztázisos betegek túlélésének vizsgálata

2005 január és 2014 december között 528 beteg esett át májműtéten a PTE KK Sebészeti Klinikán másodlagos májdaganat miatt.

A vizsgálatból 209 beteg került kizárásra a következők okok miatt: az elsődleges rák nem CRC volt, szinkron extrahepatikus metasztázisok voltak kimutathatóak, korábban más típusú rosszindulatú daganat diagnosztizálása történt.

Végül 319 beteg adatait elemeztük [123 (36,6%) nő és 196 (61,4%) férfi], akiknél korábban vastagbél daganat kuratívan eltávolításra került és a vizsgált időszakban kolorektális májmetasztázis miatt műtéten estek át klinikánkon.

Az elemzésbe mind a szinkron, mind a metakrón CRLM-ben szenvedő betegeket bevontuk. A vizsgált páciensek közül a betegség lefolyása alatt ötvenhárom főnél (16,7%) második és nyolc (2,5%) betegnél harmadik májműtét történt recidíva, vagy újabb góc megjelenése miatt. A medián után követés 47 hónap volt.



6. ábra: 1-, 3- és 5 éves összesített túlélés az első műtéttől

Az első májműtéttől a halálig eltelt idő átlagosan 51,5 hónap volt, 39 hónapos medián túléléssel. Az 1-, 3- és 5 éves teljes túlélési arány az első műtéttől a halálig 85,9 százalék, 51,2 százalék, illetve 29 százalék volt. (6. ábra)

A betegek átlagéletkora a primer műtét időpontjában 60 ± 0,67 év volt (range=27-84 év) és 62 ± 0,57 év (range=28-85 év) az első májműtét idején.

A vastagbél daganat és az első májműtét között eltelt átlagos idő 18,63 ± 0,97 hónap volt (range=1-104 hónap).

Az elsődleges tumor lokalizációja 72 esetben (22,6%) a vastagbél jobb oldala, 114 esetben (35,7%) a bal oldala, míg a fennmaradó 133 esetben (41,7%) a végbél volt.

A primer tumor felfedezésétől a halálig eltelt időket vizsgálva a jobb kolonfélre lokalizálódó daganattal rendelkező betegek túlélése (39,7 hónap) szignifikánsan (p=0,048) rövidebb volt a bal (52,2 hónap), illetve a végbélre lokalizálódó daganatokkal (47,9 hónap) szemben. A primer tumor lokalizációja az első metasztázis műtéttől a halálig eltelt időre nem volt szignifikáns hatással (p=0.566).

A betegek 55,4 százaléka (174 eset) 60 évnél idősebb volt a diagnózis időpontjában. 19 beteg esetében (5,96%) a vastagbél daganat T1, míg 63 esetben (19,75%) T2 stádiumú volt.

A folyamat 173 páciensnél (54,23%) infiltrálta a subszerózát (T3) és 64 mintában (20,06%) a tumor infiltrálta a szerózát (T4) is. A mélységi terjedéssel szignifikánsan (p=0,023) csökkent a primer tumor felfedezésekor a várható túlélés.

A nyirokcsomó áttétek tekintetében 147 reszekált minta (46,09%) volt áttétmentes, 83 esetben (26,01%) 3 vagy annál kevesebb, míg 4 vagy annál több nyirokcsomó a betegek 27,9 százalékában (89 páciens) volt detektálható.

A metasztatikus nyirokcsomók arányának növekedésével szignifikánsan (p=0,021) csökkent a várható túlélés.

Összesen 106 betegnél (33,2%) volt kimutatható szinkron metasztázis, míg 213-nál (66,8%) a betegség lefolyása során metakrón alakultak ki májáttétek.

A primer tumor mélységi terjedésével, valamint a nyirokcsomóáttétek számának emelkedésével szignifikánsan (p=0,021) emelkedett a szinkron májmetasztázisos betegek

száma és szignifikánsan (p=0,027) rövidült a metakrón májmetasztázisok megjelenéséig eltelő idő.

Összességében 132 betegnél (41,4%) neoadjuváns kemoterápiát alkalmaztak, 96 (30,1%) páciens biológiai kezeléssel kiegészített konverziós terápiában részesült az első májműtét előtt, míg 152 (64,7%) beteg adjuvánst kemoterápiát kapott az első májműtét után.

A vizsgált faktorok az első májreszekciót követő túlélésre gyakorolt hatását a 3. táblázat szemlélteti.

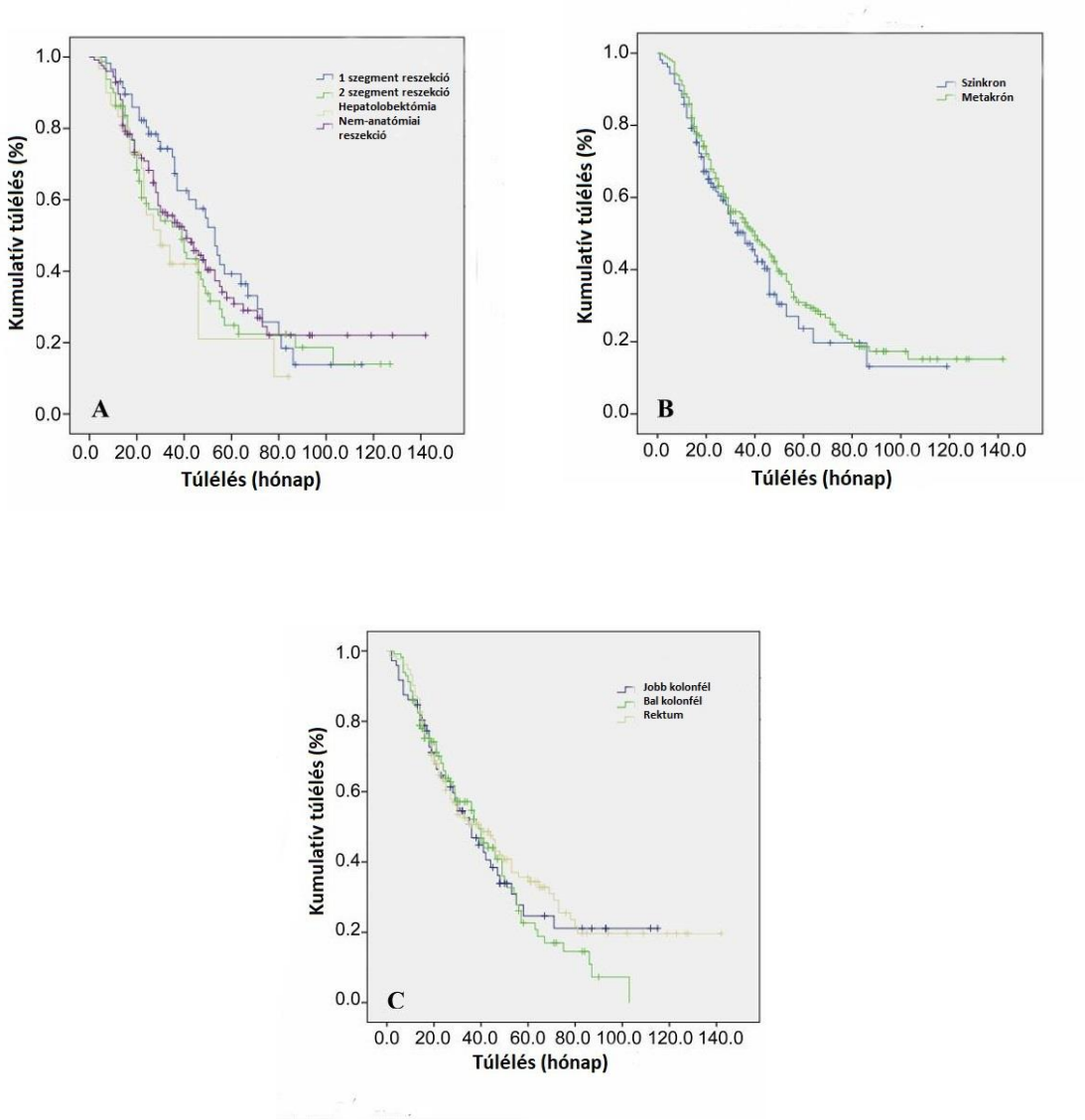
	Betegszám	**Medián túlélés (hónap)**	**Átlagos túlélés (hónap)**	***p* érték**
Nem				
Férfi	196	37 (27.2-46.8)[a]	48,9 (42.6-55.3)[a]	
Nő	123	40 (28.6-51.4)[a]	50,7 (41.4-60.1)[a]	*0.667*
Életkor				
<60	145	42 (31.1-52.9)[a]	55.0 (46.0-64.0)[a]	
>60	174	36 (28.8, 43.2)[a]	45.1 (38.9-51.29)[a]	*0.241*
Primer tumor lokalizáció				
Jobb kolonfél	72	36 (24.9-47.0)[a]	47.6 (37,1-58,1)[a]	
Bal kolonfél	114	39 (29.0-49.0)[a]	42.6 (36,6-48,7)[a]	
Rektum	133	40 (28.3-51.7)[a]	55.9 (46.3-65.5)[a]	*0.566*
Reszekabilitás				
Igen	295	41 (35.1-46.9)[a]	54.4 (48.1-60.6)[a]	
Nem	24	12 (8.2-15.8)[a]	13.0 (1.8-16.4)[a]	**<0.001**
Májmetasztázis diagnosztizálás ideje				
Szinkron	106	36 (26.0-46.0)[a]	44.5 (35.1-54.0)[a]	
Metakrón	213	40 (32.3-47.7)[a]	53.0 (46.1-60.0)[a]	*0.298*
Reszekció típusa				
1 szegment	58	53 (42.8-63.2)[a]	56,0 (46.4-65.6)[a]	
2 vagy több szegment	80	39 (27.2-50.8) [a]	48,7 (38.5-59.0)[a]	
Hepatolobektómia	30	30 (15.9-44.1)[a]	37,8 (26.4-49.3)[a]	
Nem anatómiai reszekció	127	41 (30.0-52.0)[a]	57.4 (47.2-67.6)[a]	*0.257*

[a] *95% Konfidencia intervallum*

3. táblázat: Túlélést befolyásoló faktorok az első májreszekciót követően

Nem találtunk szignifikáns különbséget a túlélésben a nem (p=0,667), az életkor (p=0,241), a primer tumor lokalizációja (p=0,566), a májáttét diagnosztizálásának ideje (p=0,298) és a reszekció típusa (p=0,257) függvényében. (7. ábra)

Nem reszekálható májáttétek esetén (24 beteg, 7,5%) a várható túlélés szignifikánsan (p<0,001) rosszabb volt, hasonlóan azon esetekhez, melyeknél nagyszámú és -méretű metasztázisok együttesen voltak jelen (p=0,016).



7. ábra: Reszekció típusának (A), májmetasztázis időbeni megjelenésének (B) és a primer tumor lokalizációjának (C) túlélésre gyakorolt hatása az első máj reszekciót követő túlélésre

A leggyakrabban használt reszekciós típus a nem anatómiai reszekció (43%) volt, mely során esetenként 5-6 áttét is eltávolításra került. Az esetek 19,7 százalékában egy szegment reszekció, 27,1 százalékában két vagy több szegment reszekció történt, míg az esetek fennmaradó 10,2 százalékában hepatolobektómiára került sor. (3. táblázat). A túlélés tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget (p=0,257) a metasztazektómia és az anatómiai határokat respektáló reszekciók között.

Az összegyűjtött adatokat többváltozós analízisnek vetettük alá, azok túlélésre gyakorolt hatásának elemzése céljából. (4. táblázat)

A kiértékelés során nem találtunk szignifikáns különbséget (p=0,473) az R0 és R1 reszekciók között a túlélésben, míg az R0 és R2 (p=0,031) és az R1 és R2 (p=0,042) reszekciók esetében szignifikáns különbségeket tudtunk kimutatni.

	β	**Wald x^2**	**Exp (B)**	**95%CI for Exp(B)**		**p Value**
Nem	0.146	0.433	1.157	0.759	1.789	0.511
Életkor	-0.003	0.061	0.097	0.097	1.018	0.805
Máj metasztázis diagnosztizálás ideje	0.195	0.121	1.215	0.405	3.643	0.728
Reszekabilitás	1.255	9.906	3.506	1.605	7.659	**0.002**
Primer tumor lokalizáció	0.176	1.446	1.192	0.895	1.587	0.229
Radikalitás R0 vs. R1	0.141	0.514	1.152	0.783	1.694	0.473
Radikalitás R0 vs. R2	0.264	4.641	1.302	1.024	1.656	**0.031**
Radikalitás R1 vs. R2	0.533	4.135	1.704	1.019	2.850	**0.042**
Legnagyobb metasztázis átmérő	0.002	0.395	1.002	0.996	1.007	0.530

4. táblázat: Túlélést befolyásoló faktorok több változós analízise

Makroszkópikusan pozitív reszekciós felszín, vagy nem reszekálható folyamat esetén a várható túlélés szignifikánsan (p=0,001) rövidebb volt. A kor, a nem, az elsődleges daganat lokalizációja, a májáttétek diagnosztizálása és időbeni lefolyása nem volt szignifikáns hatással a túlélésre.

A metasztázis mérete alapján három csoportot hoztunk létre: 1-es csoport <30mm, 2-es 30mm-50mm, 3-as >50mm. Az első csoport átlagos túlélési ideje 32,7 hónap, mediánja 29 hónap volt. A második csoportba tartozó páciensek átlagos túlélése 31,3 hónap, mediánja 25 hónap volt, míg a harmadik csoport átlagos túlélési ideje 23,9 hónap, mediánja 17 hónap volt. Szignifikánsan (p=0,029) rövidebb ideig éltek a nagyobb tumorral rendelkező betegek.

A reszekció radikalitására és a túlélésre vonatkozóan az alábbi eredményeket kaptuk: 207 (70,2%) beteg esetében a reszekciós felszín mikroszkopikusan negatív (R0) volt az első májreszekció alkalmával. 54 (18,3%) főnél a reszekciós felszín mikroszkopikusan pozitív (R1), míg a fennmaradó 34 (11,5%) páciens reszekciója makroszkopikusan pozitív (R2) eredményt mutatott.

A betegek medián és átlagos túlélését a radikalitás tekintetében az 5. táblázat szemlélteti. A túlélésben nem találtunk szignifikáns különbséget (p=0,490) az R0 és R1 csoportok között a májreszekció és a halál időpontja közötti intervallumra számítva.

Összehasonlítva az R0 – R1 csoportokat, az 1 éves túlélés 90,5 százalék volt, szemben a 87,9 százalékkal, a 2-éves 58,4 százalék szemben az 56,4 százalékkal, és az 5 éves túlélés 35,8 százalék volt, szemben a 23,2 százalékkal.

Az R1–R2 (p=0,037) és R0–R2 csoportokban (p=0,002) az összehasonlítás alapján szignifikáns különbségeket tapasztaltunk.

Makroszkópikusan pozitív reszekciós felszínnel az 5 éves várható túlélés szignifikánsan rosszabb volt (9,9 %).

		R0	R1	R1	R2	R0	R2
Medián túlélés (hónap)		46 (39.3-52.7)[a]	43 (32.1-53.9)[a]	43 (32.1-53.9)[a]	28 (20.7-35.3)[a]	46 (39.3-52.7)[a]	28 (20.7-35.3)[a]
Átlagos túlélés (hónap)		58.5 (50.1-66.2)[a]	51.5 (40-63)[a]	51.5 (40-63)[a]	34.1 (24.9-43.3)[a]	58,5 (50.1-66.2)[a]	34,1 (24.9-43.3)[a]
Túlélés	**1 év**	90.5%	87.9%	87.9%	82.5%	90.5%	82.5%
	2 év	58.4%	56.4%	56.4%	29.8%	58.4%	29.8%
	5 év	35.8%	23.2%	23.2%	9.9%	35.8%	9.9%
***p* érték**		0.490		0.037		0.002	

5. táblázat: A reszekciós felszín milyenségének hatása a túlélésre

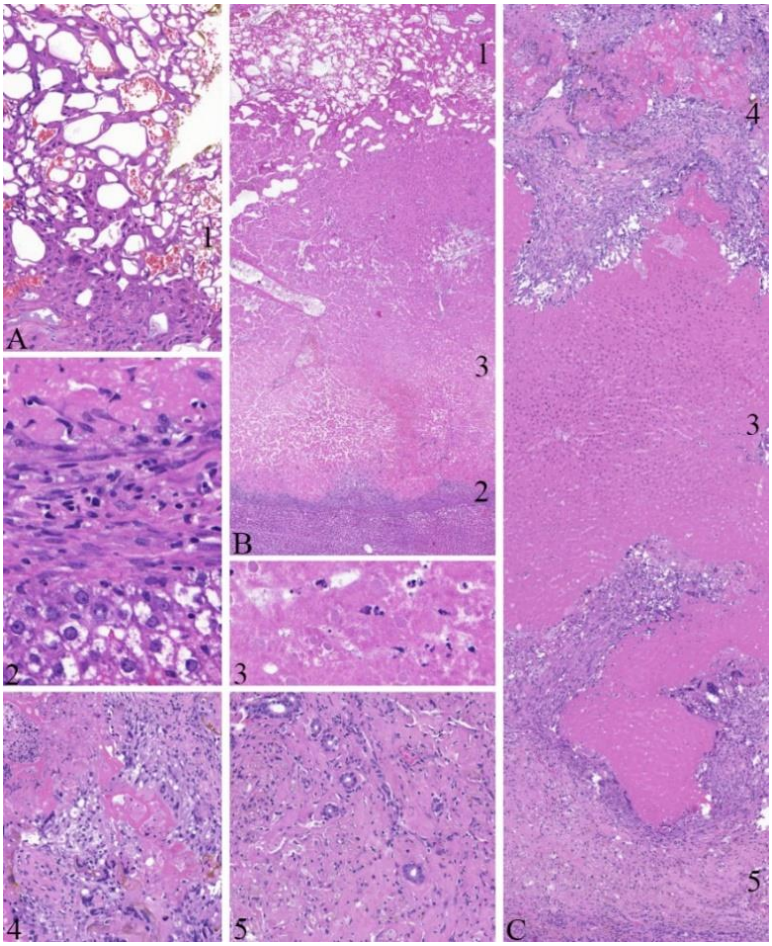
4.2. „Spray” diatermia hatása a reszekciós felszínre

18 patkányon végeztünk műtéti beavatkozásokat, hat-hat patkánnyal minden egyes csoportban. Az állatok súlya 510 és 690 gramm között mozgott. A teljes műtéti idő, a reszekciós felszín koagulálásának ideje és a nem szelektív afferens kirekesztés (Pringle manőver) hossza nem mutatott szignifikáns különbséget sem az egyes csoportok, sem az egyes műtétek között.

Az első csoportban a műtétet követő reszekciós felszínt vizsgálva azt állapítottuk meg, hogy a „spray” diatermia közvetlen hatásaként egy koagulációs zóna képződött. (5. ábra) A károsodott májszövetben termikus károsodás szövettani jelei látszódtak, melyen belül a májszélhez legközelebb eső egyenletes vastagságú, jól körülhatárolható sávban teljes májszövet pusztulás jött létre. A mélyebb, ép szövet felé haladva gócos, koagulációs károsodást tapasztaltunk ép májszöveti struktúrákkal keveredve, és ezen szint alatt egy reaktív hiperémias sáv húzódott. A koagulációs zóna vastagsága megtartott májkeringés mellett átlagosan 558 μm, míg nem szelektív afferens kirekesztés (Pringle manőver) esetén 680 μm volt, mely szignifikáns ($p<0,001$) különbséget jelent. (5. táblázat)

A második csoportban az 1 hét túlélést követően vett mintákban három jól elkülönülő zónát tudtunk kimutatni mind az afferens kirekesztés melletti, mind a Pringle manőver nélküli esetekben. (5. ábra) Az első zóna a koagulációs réteg volt, amelyben a teljes májszövet elpusztult. Ez a sáv szignifikánsan ($p<0,001$) vastagabb volt a Pringle manőver esetében, továbbá szignifikánsan ($p<0,001$) vastagabb volt közvetlenül a műtét után vett mintákban mérhető koagulációs zóna vastagságával összehasonlítva.

A második réteg egy nekrotikus zóna volt, melyben egyes területeken komplett nekrotikus területek látszódtak felismerhető parenhimális struktúra nélkül, továbbá nekrózis irányában elkötelezett, de nem komplettálódott koagulációs nekrózisos területek mutatkoztak, melyekben helyenként a normál mikroszkópos szerkezet felismerhető volt, de a kontúrok fokozatosan elmosódottá váltak. Feltűnő volt a mag festődésének fokozatos csökkenése az élő szövethez képest a zóna mélyéhez közeledve, mely a komplett nekrózis irányába történő elköteleződés jele.



8. ábra: : Szövettani vizsgálat hematoxilinnel és eozinnal: Közvetlenül a reszekció után egy koagulációs zóna (1) elpusztult májsejtekkel 150x. B: 1 héttel a reszekció után egy koagulációs (1), egy nekrotikus (3) és egy fibrotikus zóna (2) 100x. C: 3 héttel a reszekció után egy fiatal fibrotikus zóna (4), egy nekrotikus zóna (3) és egy régi fibrotikus zóna (5) 100x. 2. reparációs hipercelluláris fibrotikus zóna, újonnan kifejlesztett szövetelemekkel és granulációs szövettel 200x. 3. komplett és inkomplett koagulációs nekrózis, csökkent sejtmag festődéssel és széteső parenhima struktúrával a mélyebb részeiben a zónának 200x. 4. hipercelluláris alacsony kollagéntartalmú fiatal fibrotikus zóna, újonnan képződő poliproid szerkezetű szövettel, 150x. 5. idős fibrotikus, hipercelluláris, magas kollagéntartalmú zóna újonnan kialakult epevezetékekkel, erekkel és enyhe krónikus gyulladásos infiltrációval 150x.

Ez a zóna szignifikánsan (p=0,034) szélesebb volt a Pringle manőver esetében, mint megtartott keringés mellett.

A harmadik azonosított zóna egy reparatív, fibrotikus zóna volt. Ebben a rétegben újonnan képződő szövetelemek, hipercelluláris kötőszövet és sarjszövet jelent meg, gyulladásos sejtes beszűrődéssel, valamint epeúti reakcióval, ami a májszövet regenerációjára utal. Láthatóan újonnan képződő fibrocitákból álló szeptumok nőttek be a nekrotikus területbe. Mindezek alatt normál megtartott májszövet volt látható. Ez a fibrotikus réteg szignifikánsan ($p=0,003$) szélesebb volt a nem szelektív afferns kirekesztés esetén.

Végül, a három zónát együttesen vizsgálva Pringle manőver esetén a termikus hatás indikálta károsodás szignifikánsan ($p<0,001$) vastagabb volt, mint az afferens erek leszorítása nélkül. E három réteg alatt normál szerkezetű, élő májszövet került azonosításra (6. táblázat).

Három héttel a műtét után vett mintákban a harmadik csoportban továbbra is három különböző zónát azonosítottunk, de ezek a sávok különböztek az előző két csoportban leírt zónáktól. (5. ábra)

Az első zóna egy fiatal fibrotikus réteg volt, melyen a májkapszula síkjából kiindulóan megjelent egy újonnan kialakult polipoid szövetszaporulat, amely körbevette a korábbi nekrotikus területek maradványait és sziget formájában fel is szabdalta azt. Ez a hipercelluláris, alacsony kollagén tartalmú sáv szignifikánsan ($p<0,001$) szélesebb volt a nem szelektív afferens kirekesztés alkalmazása mellett.

A második zóna egy vékony sarjszöveti sávval körülvett nekrotikus réteg volt, melynek a mélyebb részein szétesett májszerkezetű nekrotikus területeket lehetett látni. Ez a zóna szignifikánsan ($p<0,001$) szélesebb volt a Pringle manőver esetében, mint anélkül, és az egy héttel a műtét után kialakult sávhoz képest szignifikánsan ($p<0,001$) keskenyebb volt.

A harmadik zóna egy idősülés jeleit mutató hipercelluláris, magas kollagéntartalmú réteg volt, újonnan képződő epevezetékekkel, erekkel és enyhe krónikus gyulladásos sejtes beszűrődéssel. A máj afferens vaszkuláris kirekesztése nélkül ez a zóna szignifikánsan ($p=0,034$) szélesebb volt, mint kirekesztés esetén.

3 hét után a zónák vastagságának összege szignifikánsan ($p<0,001$) szélesebb volt, mint a műtét után egy héttel mért érték, mindkét műtéti típus esetében. (6. táblázat)

Reszekció után eltelt idő	Pringle manőver nélkül					Pringle manőverrel			
	Zóna 1	Zóna 2	Zóna 3	∑ Zóna		Zóna 1	Zóna 2	Zóna 3	∑ Zóna
0 Nap	558 (548,63-568,41)	--------	--------	558 (548,63-568,41)	**Átlag (µm)**	680,04 (643,70-716,30)	--------	--------	680,04 (643,70-716,30)
	553,65 (543,63-565,61)	--------	--------	553,65 (543,63-565,61)	**Medián (µm)**	664,94 (613,05-717,19)	--------	--------	664,94 (613,05-717,19)
1 Hét	893.76 (826.62-967.62)	3238.45 (3047-3408.04)	96.22 (89.62-102.25)	4228.43 (4001.27-4444.29)	**Átlag (µm)**	1303.08 (1204.56-394.94)	3531.42 (3412.98-652.51)	111.96 (104.15- 119.99)	4946.45 (4771.63-5108.35)
	844,88 (781,35-938,58)	3250,50 (3072,39-3558,98)	93,03 (88,77-103,90)	4306,18 (4039,23-4463,20)	**Medián (µm)**	664,94 (613,05-717,19)	3459,36 (3308,13-3745,94)	108,39 (96,222-119,49)	4880,34 (4670,97-5283,83)
3 Hét	954.18 (848.23-1063.33)	1462.53 (1364.40-1572.80)	765.55 (671.85-860.90)	3182.27 (2996.06-3378.93)	**Átlag (µm)**	1272.06 (1154.13-384.92)	1841.39 (1729.18-1954.99)	570.62 (543.26-596.37)	3684.07 (3553.21-3820.47)
	857,84 (755,02-933,23)	1306,05 (1238,05-1460,23)	638,24 (552,25-731,97)	2965,74 (2733,84-3254,10)	**Medián (µm)**	1213,08 (1066,54-345,06)	1940,04 (1805,81-2029,54)	588,49 (552,84-625,23)	3699,61 (3596,11-3824,88)

6. táblázat: A reszekciós felszínen „spray” diatermia indukálta szövettani változások rétegvastagsága Pringle manőver mellett és ezen manőver nélkül

5. Megbeszélés

A kolorektális daganatok amellett, hogy a leggyakoribb gasztrointesztinális daganatok, a harmadik leggyakrabban diagnosztizált malignus kórképek, melyek minden harmadik rosszindulatú daganatos megbetegedés okozta halálozásért tehetők felelőssé. (2,3) Magyarországon éves szinten 9-10 000-re tehető az újonnan diagnosztizált esetek száma enyhe férfi nemi dominanciával és az utóbbi években a fiatalabb kor felé mozduló gyakorisági csúccsal. (2,4)

A betegek várható túlélését jelentősen befolyásolja a primer daganat stádiuma, valamint a távoli áttétek megjelenése. Amennyiben a folyamat korai stádiumban (I-II. stádium) felismerésre kerül, a várható 5 éves túlélés a 90 százalékot is elérheti. Nyirokcsomó áttétek esetén ez az érték 71 százalék, míg távoli áttétek megjelenésekor, IV. stádiumban már csak 14 százalék. (14,15)

Kolorektális daganattal diagnosztizált betegek 50 százalékában alakul ki szinkron vagy metakrón távoli áttét a májban. (30-32) A betegek kezelésében elengedhetetlen a multimodális szemléletmód, mivel adekvát terápia nélkül a várható túlélés fél évnél is rövidebb lehet. (37-40) A májáttét diagnosztizálásának pillanatában a folyamat 20-25 százalékban reszekábilis, de effektív onkológiai és a máj hipertrófizálását célzó eljárások hatására az esetek további jelentős hányada reszekábilissé tehető. (41)

A PTE KK Sebészti Klinikán 2005 és 2014 között kolorektális májmetasztázis miatt 319 beteg esett át májműtéten, a nemzetközi trendeknek megfelelő 1:1,6-os aránnyal a férfi nem javára, 60 ± 0,67 éves átlagéletkorral. (4)

A primer daganat az esetek többségében (133) a végbélre lokalizálódott, míg 114 betegnél a bal kolon félben és 72 páciensnél a jobb kolon félben jelent meg. Irodalmi adatokkal korrelálva, a jobb kolon félre lokalizálódó daganatok esetében szignifikánsan (p=0,048) rosszabb volt a túlélés. (83)

A „T”, valamint „N” stádium növekedésével az irodalmi adatokhoz hasonlóan szignifikánsan (p=0,023, p=0,021) csökkent a primer tumor felfedezésekor a várható élettartam. (14,15)

Tekintettel arra, hogy a vizsgált betegpopuláció mindegyik tagjában kialakult májmetasztázis, így a lokalizáció hatása a májmetasztázisok kialakulására nem volt vizsgálható, de megállapításaink szerint a májmetasztázis megjelenésétől a halálig eltelt időre a primer daganat lokalizációja nem volt szignifikáns (p=0,566) hatással.

Az utóbbi három évtizedben jelentős paradigmaváltozás figyelhető meg mind a biztonságos reszekciós szél méretét illetően, mind a parenhima spóroló technikák vonatkozásában.

1986-ban Ekberg és munkatársai 10 milliméternél nagyobb biztonsági szél szükségességét publikálták a szignifikánsan jobb túlélés érdekében. (50) 12 évvel később Elias és munkatársai a szubcentiméteres reszekciós szél elfogadásáról közöltek adatokat. (53) A 2000-es évek elején Kokudo, valamint Pawlik és munkatársaik már 1-5 milliméteres biztonsági szélt is elfogadhatónak találtak. (54,55)

A fordulópontot Haas és munkatársainak több mint 500 beteg anyagát feldolgozó tanulmánya jelentette, melynek eredményét ezt követően több centrum is megerősítette. Ezen tanulmányok szerint a multimodális terápia és a modern sebésztechnikai eszközök alkalmazása mellett mikroszkopikusan pozitív reszekciós szél esetén sem kell szignifikánsan rosszabb 5 éves betegségmentes túléléssel számolnunk. (58-60)

Haas és munkacsoportjának eredményeivel korrelálva, a 2005 és 2014 között kolorektális májmetasztázis miatt operált betegek adatait feldolgozva 207 esetben történt R0 mikroszkopikusan negatív reszekció, míg 54 alkalommal mikroszkopikusan pozitív R1 reszekció, melyek között az 5 éves túlélést tekintve mi sem találtunk szignifikáns (p=0,473) túlélésbeli különbséget.

Áttekintve a rendelkezésre álló, a témával kapcsolatos irodalmat, valamint feldolgozva a saját beteganyagunkat és a „spray” diatermiával kapcsolatos új megállapításainkat több lehetséges faktor magyarázhatja az eredményeket:

1. A műtét előtti multimodális onkológiai kezelés, melybe a bevont betegek 30 százaléka konverziós céllal és biológiai terápiával kiegészítve, míg 41 százaléka neoadjuváns céllal részesült.

   Multicentrikus tanulmányok által igazolt, hogy a preoperatív kemoterápia nem csak a tumor eltávolíthatóvá tételében (downsizing), hanem reszekábilis

esetekben neoadjuváns célzattal a reszekciós arány és a betegségmentes túlélés növelésében is szerepet játszik. (84,85) A konverziós terápia részeként adott biológiai terápiával a pozitív hatás tovább potencírozható, ami a magyarországi ajánlásba is bekerült. (42, 86,87) A reszekció után adott adjuváns terápiával a recidíva esélye csökkenthető és ezzel párhuzamosan növelhető a betegségmentes túlélés. (88,89)

2. A második lehetséges magyarázat a szövettani vizsgálat korlátozott mivolta lehet. Magától értetődő, hogy az eltávolított daganatok hisztológiai elemzésekor csakis az eltávolított májszövet reszekciós felszíne vizsgálható, a betegben maradó felszín és a reszekció közben a két felszín között elpusztult terület nem. A továbbiakban ismertetett reszekciós módszerekkel több milliméternyi, a későbbiekben nem vizsgálható parenhima sáv pusztul el a reszekciós síkban, mely által egy mikroszkópikusan tumorosan érintett reszekciós szél esetén is a máj reszekciós széle daganatsejt-mentes lehet. (77,78,48)
3. A parenhima disszekció során alkalmazhatunk „Kelly clamp crushing" technikát, vagyis a reszekciós vonalban egy peánnal roncsoljuk a májszövetet, melynek következtében 2-4 mm vastag parenhima sáv pusztul el a visszamaradó és a patológus által vizsgált eltávolított májfelszín között. (77,78)

   El Shobary és munkatársai tanulmánya szerint a „spray" diatermia „Kelly clamp crushing" technikával kombinálva egy gyors, biztonságos, alacsony vérvesztéssel járó költséghatékony megoldás a májszövet disszekciójához. (90) Nagyenergiájú koaguláló és vágógépek segítségével egyidejűleg vághatjuk át a májparenhimát és zárhatjuk le a benne futó ereket is. (48) Utóbbi reszekciós mód alkalmazása esetén is, a peánnal történő roncsoláshoz hasonlóan több milliméteres terület pusztul el, mellyel nő a tumor clearance. (77,78,48)

   Kim és munkatársai vizsgálata alapján az ultrahang elven működő disszektorokkal csökkenthető a műtéti idő és a perioperatív vérzés, azonban számításba kell venni, hogy növekedhet a posztoperatív epecsorgás kockázata. (80) Ennek kiküszöbölésére ajánlják tanulmányukban Van Custen és munkatársai a CUSA használatát, mely eredményeik alapján biztonságosan

alkalmazható cirrotikus májon is csökkent vérzés és epe csorgás kockázata mellett. (91) A CUSA működési elvéből adódóan az ultrahangos kavitáció hatásával porlasztja el a sejteket, valamint aspirálja azokat, ezáltal létrehozva egy később nem vizsgálható több milliméteres roncsolást a reszekciós síkban. (92)

4. A negyedik lehetséges magyarázat a reszekciós felszín „spray" diatermiával történő koagulálása, melyet klinikánkon is rutinszerűen alkalmazunk. A „spray" diatermia májszövetre gyakorolt hatásával kapcsolatban csak egy ex vivo tanulmányt publikáltak, melyben Gananadha és munkatársai arra a következtetésre jutottak, hogy a non-kontakt koaguláció 3-4 mm mélyre terjedő károsodást idéz elő. (82) A „spray" diatermia májszövetre és ezáltal a túlélésre gyakorolt hatását korábban még egy munkacsoport sem vizsgálta.

   A „spray" diatermia pontosabb szövettani vizsgálata céljából egy in vivo állatmodellt hoztunk létre, melyben vizsgálható a non-kontakt koaguláció élő májszövetre gyakorolt hatása megtartott máj keringés, valamint a máj afferens keringésének nem szelektív kirekesztése (Pringle manőver) mellett is.

   Kutatásunk fő eredményének tekinthető azon tapasztalatunk, miszerint a „spray" diatermia az in vivo modellben 3–4 mm mély májszövet pusztulást okozott a reszekciós felszínen, mely hatás szignifikánsan mélyebb volt Pringle manőverrel történő alkalmazása esetén.

   Azonnali hatásaként a „spray" diatermia által kiváltott hőhatás miatt egy koagulációs zóna jelent meg a reszekált és „spray" diatermiával koagulált máj felszínen.

   A krónikus modellben néhány nap eltelte után a koagulációs zóna alatt széles nekrotikus sáv alakult ki, amely a Pringle manőver alkalmazásakor szignifikánsan szélesebb volt.

   A parenhimális transzszekció során az intermittáló Pringle-manőver eredményeként a portális véna és a máj arteria szakaszos és reverzibilis elzárása csökkentette a vérzést. (18)

A Pringle-manőver egy másik pozitív hozadéka, hogy csökkent az úgynevezett „heat-sink” hatás, melynek patofiziológiai háttere a helyi erek által nyújtott perfúzió révén közvetített hűtőhatás mérséklése. Ez megegyezik azzal a hatással, amely csökkenti a májdaganatok termikus ablációjának hatékonyságát. (19,20) Ha a keringés hűtőhatása redukálódik, a „spray” diatermia növelheti a tumor clearancet a parenhima spóroló reszekciók esetében a reszekciós felszínen létrehozott további parenhima destrukcióval.

Irodalmi adatok alapján az utóbbi 3 évtizedben a kolorektális májmetasztázisos betegek várható 5 éves túlélése megduplázódott. Ennek következménye, hogy a betegséglefolyás megnyúlásával nő az ismételt májreszekció szükségességének aránya.

Másik tény, hogy kuratív reszekció esetén is 50-70 százalékban recidíva alakul ki vagy újabb góc jelenik meg, melyek közül komplex kezelés mellett is csak 10 százalék tehető reszekcióra alkalmassá. (35, 36, 88) Az általunk vizsgált beteganyagban ez 47 beteget (14,7%) jelentett, akiknél második reszekciós műtétet tudtunk végezni.

Az állatokon és az embereken végzett vizsgálatok egyaránt kimutatták, hogy a máj képes regenerálódásra, azonban a funkció regenerálódása messze elmarad a volumen regenerációtól. (93) Ezen felül kimutatott tény, hogy a kemoterápiás kezelésnek is jelentős májkárosító hatása van.

Az utóbbi tényeket, az ismételt reszekciók szükségességének növekvő arányát, valamint a máj reszekálható kapacitásának végességét figyelembe véve könnyen belátható, hogy egy esetleges reszekció elvégzésének kontraindikációját képezheti, hogy ha hipertrófizáló eljárások ellenére se maradna a betegnek elég volumene a reszekciót követően. (94-96) Ezt a tendenciát követve egyre inkább előtérbe kerülnek a parenhima spóroló reszekciós technikák, melyek alapja a minél több májszövet megőrzése egy második reszekcióhoz.

Az irodalomban számtalan tanulmány foglalkozik a parenhima spóroló reszeciók anatómiai reszekciókkal történő összehasonlításával, melyek közül kiemelendik Moris és munkatársai által bemutatott retrospektív tanulmány. A szerzők több, mint 2500 beteg anyagát feldolgozó kutatómunkájuk során nem találtak szignifikáns különbséget az 5 éves túlélések között aszerint, hogy anatómiai, vagy parenhima spóroló reszekció történt.

A vizsgált beteganyagunkban a nemzetközi trendeknek megfelelően a műtétek többségében 43,1 százalékában (127 beteg) nem anatómiai reszekciót, metasztazektómiát végeztünk, és megállapítottuk, hogy az érintett betegek túlélésében nem volt szignifikáns különbség az anatómiai határokat respektáló reszekción átesett betegekhez képest. (3. táblázat)

Torzilli és munkatársainak eredményeivel egyetértésben arra a következtetésre jutottunk, hogy a nem-anatómiai parenhima spóroló reszekciók előnyt jelentenek a kiterjesztettebb anatómiai határokat respektáló reszekciókkal szemben és azokat, - amennyiben technikailag kivitelezhetők - megfelelő alternatívának kell tekinteni. (62)

6. Új megállapítások összefoglalása

- Az általunk használt túlélő állatmodellben jól vizsgálható a “spray” diatermia által okozott termikus károsodás, valamint az az általa indukált nekrózis.
- A reszekciós felszínen „spray” diatermia használata esetén a reszekciós vonaltól az ép parenhima felé egy jelentős (kb. 3 mm-es) károsodási zóna alakul ki.
- Vizsgálatunk, valamint beteganyagunkon történt elemzések erősítik azt az irányzatot, amely alapján megdőlni látszik az a dogma, miszerint a kolorektális májmetasztázisok sebészeti kezelésében a túlélés szempontjából csak az R0 reszekció az egyetlen elfogadható megoldás.
- R0 reszekcióra kell törekedni, azonban, ha a műtét során R1 reszekció történik ez nem jelent szignifikáns túlélésbeli hátrányt a modern sebésztechnikai eszközök és kemoterapeutikumok mellett a vizsgálatunk alapján.

7. Összefoglalás

Bevezetés: A WHO adatai szerint világszerte évente több mint 1,4 millió, Európában több mint 447000 kolorektális daganatot regisztrálnak, 9000-10000 új esettel Magyarországon. Ezen betegek 25 százalékának szinkron, míg 40-50 százalékának metakrón májmetasztázisa alakul ki, míg kuratív reszekciót követően a betegek 50-70 százalékában recidíva alakul ki. Primeren a CRC máj áttéteinek 20-25 százaléka reszekábilis, de multimodális kezeléssel, hipertófizálással ezen arány jelentősen javítható, míg recidíva esetén hasonló eljárásokkal is csak a betegek egytizede alkalmas kuratív műtétre.

Célkitűzések: 2005 január és 2014 december között a PTE KK Sebészeti Klinikán májmetasztázis miatt operált betegek túlélést befolyásoló faktorainak retrospektív elemzése, valamint a sebészeti eszközök reszekciós felszínre gyakorolt hatásának modellezésére in vivo állatmodell létrehozása és hatásának vizsgálata.

Eredmények: A vizsgált időszakban 528 betegen végeztünk májműtétet, melyek közül 319 beteg esetében volt az indikáció kolorektális májmetasztázis diagnózisa. 53 páciensnél a betegség lefolyása alatt ismételt májreszekciók váltak szükségessé.

Legfontosabb eredményünk, hogy nem találtunk szignifikáns különbséget az R0 és R1 csoportok között sem a primer tumor felfedezésétől a halálig eltelt idő (p=0,370), sem az első metasztázis műtéttől a halálig eltelt idő (p=0,490), sem pedig az alkalmazott reszekció típusa (p=0,257) szerint. Mivel egyik feltételezésünk ennek magyarázatára a májreszekció során rutinszerűen alkalmazott „spray" diatermia termikus roncsoló hatása volt, a jelenség vizsgálatára állatkísérletes modellt hoztunk létre, ahol az említett „non-kontakt" koaguláció májszövetre gyakorolt hatása jól vizsgálható. Az eszköz használata során ugyanis a reszekált májszövet felszínén jól kimutatható termikus károsodás alakul ki, mely mélységét a Pringle manőver alkalmazása szignifikánsan növeli (p<0,001).

Következtetések: Modern multimodális kezelések mellett a kolorektális májmetasztázisos betegek túlélése kitolódik, egyre nagyobb eséllyel válik szükségessé ismételt májreszekció és ezáltal megnő májszövet spóroló technikák jelentősége.

Természetesen minden májműtét során R0 reszekcióra kell törekedni, azonban, ha a műtét során R1 reszekció történik az nem jelent szignifikáns túlélésbeli hátrányt a modern sebésztechnikai eszközök és kemoterapeutikumok mellett az irodalom és saját vizsgálatunk alapján.

Eredményeink alapján, amennyiben az R0 reszekció bizonytalan, javasolt „spray" diatermia alkalmazása, mely biztosíthatja a megfelelő túlélést azáltal, hogy a reszekciós felszínen a termikus károsodás következtében jelentős, több milliméteres roncsolást hoz létre, így biztosítva a tulajdonképpeni komplett „tumor clearance"-t.

Introduction: According to the data of the WHO, more than 1.4 million colorectal tumors (CRC) are registered worldwide yearly and more than 447,000 in Europe, with 9,000 to 10,000 new cases in Hungary. 25 percent of these patients develop synchronous and 40-50 percent of methacron liver metastases, while 50-70 percent of the patients develop recurrence after curative resection. Primarily, 20-25 percent of CRC liver metastases are resectable, but with multimodal treatment and liver hypertrophy this rate can be significantly improved, while in the case of recurrence, only one-tenth of these patients are suitable for curative resection with similar procedures. **Aims:** To retrospectively analyze the survival influencing factors of the patients who were operated for liver metastases at the Department of Surgery of the University of Pécs between January 2005 and December 2014, and to create and study an in vivo animal model to demonstrate the effect of surgical devices on the resection surface. **Results:** During the study period 528 liver surgery was performed, of which 319 patients had the diagnosis of CLM. In 53 patients, repeated liver resections were required during the course of the disease. Our main result was that we did not find significant difference between the R0 and R1 groups, neither the time from primary tumor discovery to death (p=0.370), nor the time from the first metastasis surgery to death (p=0.490), nor the used resection type (p=0.257). One of our hypotheses was to explain this, the thermal

destructive effect of the routinely used “spray” diathermy during liver resection. We created an animal model to study this phenomenon, where the effect of the “non-contact” coagulation on liver tissue can be well investigated. During the use of the device, a well-detectable thermal damage develops on the surface of the resected liver tissue, depth which is significantly increased in case of Pringle maneuver ($p<0.001$). **Conclusions:** With modern multimodal treatments, the survival of CLM patients is delayed, and there is an increased chance that repeated liver resection will become necessary and thus the importance of liver tissue-sparing techniques will increase. Of course, an R0 resection is still required during liver resection, however, if an R1 resection incidentally occurs - combined with the application of modern surgical instruments and adjuvant chemotherapy - no significant survival disadvantage is resulted, verified also by our study.

Based on our results, if R0 resection is uncertain, the use of “spray” diathermy is recommended, which can ensure adequate survival by creating significant, several millimeter deep destruction on the resection surface due to thermal damage, thus ensuring complete “tumor clearance”.

8. Irodalomjegyzék

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J and Jemal A: Global Cancer Statistics, 2012. Ca Cancer J Clin 2015 65: 87–108.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D and Bray F: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013 49: 1374-1403.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA and Jemal A: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018 68(6):394-424.
4. Nemzeti Rákregiszter és Biostatisztikai Központ, Nemzeti Rákregiszter. Letöltés dátuma: 2019.10.23. forrás: http://stat.nrr.hu/
5. EUROSTAT, A halálokokra vonatkozó statisztika 2015. Letöltés dátuma: 2019.10.23, forrás: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics
6. Boncz I, Zemplényi A, Horváthné KZ, Vajda R, Kovács A, Budai A and Endrei D: Health Insurance Treatment Cost of Colorectal Cancer in Hungary. Value in Health 2016 A347–A766.
7. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, Graubard BI, Hollenbeck AR and Sinha R.: Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. Cancer 2012 15;118(14):3636-44.
8. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B and Berry DA. Meta-analyses of Colorectal Cancer Risk Factors. Cancer Causes Control 2013 24(6): 1207–1222.
9. American Cancer Society, Colorectal Cancer Risk Factors. Letöltés dátuma: 2019.11.04. forrás: http://www.cancer.org
10. Swiderska M, Choromańska B, Dąbrowska E, Konarzewska-Duchnowska E, Choromańska K, Szczurko G, Myśliwiec P, Dadan J, Ladny JR, and Zwierz K: The diagnostics of colorectal cancer. Contemp Oncol (Pozn). 2014 18(1): 1–6.

11. Kolligs FT: Diagnostics and Epidemiology of Colorectal Cancer. Visceral Medicine 2016 32(3): 158–164.
12. Tong GJ, Zhang GY, Liu J, Zheng ZZ, Chen Y, Niu PP and Xu XT. Comparison of the eighth version of the American Joint Committee on Cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. World J Clin Oncol 2018 10; 9(7): 148–161.
13. Akkoca AN, Yanık S, Özdemir ZT, Cihan FG, Sayar S, Cincin TG, Cam A, and Özer C: TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma. Int J Clin Exp Med 2014 7(9): 2828–2835.
14. American Cancer Society, Cancer facts and figures 2016. Letöltés dátuma: 2019.10.23. forrás: http://www.cancer.org
15. American Cancer Society, Survival Rates for Colorectal Cancer. Letöltés dátuma: 2019.10.23. forrás: http://www.cancer.org
16. Couinaud C: The Liver. Anatomical and surgical investigations. Paris: Masson; 1957. Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales
17. Sharma M, Somani P, Rameshbabu CS, Sunkara T, and Rai P: Stepwise evaluation of liver sectors and liver segments by endoscopic ultrasound. World J Gastrointest Endosc 2018 16; 10(11): 326–339.
18. Noussios G, Dimitriou I, Chatzis I and Katsourakis A.: The Main Anatomic Variations of the Hepatic Artery and Their Importance in Surgical Practice: Review of the Literature. J Clin Med Res 2017 9(4):248-252.
19. Lowe MC and D'Angelica MI: Anatomy of Hepatic Resectional Surgery. Surg Clin North Am 2016 96(2):183-95.
20. Carneiro C, Brito J, Bilreiro C, Barros M, Bahia C, Santiago I and Caseiro-Alves F: All about portal vein: a pictorial display to anatomy, variants and physiopathology. Insights Imaging 2019 21;10(1):38.
21. Sureka B, Patidar Y, Bansal K, Rajesh S, Agrawal N and Arora A: Portal vein variations in 1000 patients: surgical and radiological importance. Br J Radiol 2015 88(1055):20150326.

22. Fang CH, You JH, Lau WY, Lai EC, Fan YF, Zhong SZ, Li KX, Chen ZX, Su ZH, Bao SS: Anatomical Variations of Hepatic Veins: Three-Dimensional Computed Tomography Scans of 200 Subjects. World J Surg 2012 36(1):120-4.
23. Ananthakrishnan A, Gogineni V and Saeian K: Epidemiology of Primary and Secondary Liver Cancers. Semin Intervent Radiol 2006 23(1): 47–63.
24. Wong MCS, Jiang JY, Goggins WB, Liang M, Fang Y, Fung FDH, Leung C, Wang HHX, Wong GLH, Wong VWS and Chan HLY: International incidence and mortality trends of liver cancer: a global profile. Scientific Reports 2017 7: 45846.
25. Azevedo AS, Follain G, Patthabhiraman S, Harlepp S, and Goetz JG: Metastasis of circulating tumor cells: Favorable soil or suitable biomechanics, or both? Cell Adh Migr 2015 9(5): 345–356.
26. Weiss L: Comments on hematogenous metastatic patterns in humans as revealed by autopsy. Clin Exp Metastasis 1992 10:191–199.
27. Liu Q, Zhang H, Jian X, Qian C, Liu Z and Luo D: Factors involved in cancer metastasis: a better understanding to “seed and soil” hypothesis. Mol Cancer 2017 16: 176.
28. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO and Gelmon K: Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2010 28:3271–3277.
29. de Ridder J, de Wilt JH, Simmer F, Overbeek L, Lemmens V, Nagtegaal I: Incidence and origin of histologically confirmed liver metastases: an explorative case-study of 23,154 patients. Oncotarget. 2016 23; 7(34): 55368–55376.
30. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA and Poston G: Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and metaanalysis of prognostic factors. Clin Epidemiol 2012 4: 283-301.
31. Donadon M, Ribero D, Morris-Stiff G, Abdalla EK and Vauthey JN: New paradigm in the management of liver-only metastases from colorectal cancer. Gastrointest Cancer Res 2007 1(1): 20-27.

32. Inoue Y, Hayashi M, Komeda K, Masubuchi S, Yamamoto M, Yamana H, Kayano H, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, Miyamoto Y, Takeshita A, Shibayama Y and Uchiyama K: Resection margin with anatomic or nonanatomic hepatectomy for liver metastasis from colorectal cancer. J Gastrointest Surg 2012 16: 1171-1180.
33. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, et al. Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. BMC Cancer 2018 15;18(1):78.
34. Makowiec F, Menzel M, Bronsert P, Holzner PA, Klock A, Lang SA, Fichtner-Feigl S and Neeff HP: Does the site of primary colorectal cancer influence the outcome after resection of isolated liver metastases? Dig Liver Dis 2018 50: 1088–1092.
35. Park MS, Yi NJ, Son SY, You T, Suh SW, Choi YR, Kim H, Hong G, KB Lee, Lee KW, Jeong SY, Park KJ, Suh KS and Park JG: Histopathologic factors affecting tumor recurrence after hepatic resection in colorectal liver metastases. Ann Surg Treat Res 2014 87(1): 14-21.
36. Adair RA, Young AL, Cockbain AJ, Malde D, Prasad KR, Lodge JP and Toogood GJ: Repeat hepatic resection for colorectal liver metastases. Br J Surg 2012 99(9): 1278-1283.
37. Bengmark S and Hafstrom L: The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. Cancer 1969 23: 198-202.
38. Simmonds PC: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ 2000 321: 531-535.
39. Saied A, Katz SC and Espat NJ: Regional hepatic therapies: an important component in the management of colorectal cancer liver metastases. Hepatobiliary Surg Nutr 2013 2(2): 97-107.
40. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, Ychou M, Rougier P and European Colorectal Metastases Treatment Group: Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. Eur J Cancer 2006 42(14): 2212-2221.

41. Xu F, Tang B, Jin TQ, and Dai CL: Current status of surgical treatment of colorectal liver metastases. World J Clin Cases 2018 26; 6(14): 716–734
42. András Cs, Magyar Hepato-Pancreatico-Biliaris (HPB) Kutatócsoport (Kollaborációs szervezet), Bartek P, Battyáni I, Bezsilla J, Bodoky G, Bogner B, Bursics A, Csőszi T, Damjanovich L and et al: Colorectalis májmetastasisok komplex kezelése. Konszenzuskonferencia. Orvosi Hetilap 2019 160: Suppl 2. pp. 2-20. 19 p.
43. Inoue Y, Suzuki Y, Fujii K, Kawaguchi N, Ishii M, Masubuchi S, Yamamoto M, Hirokawa F, Hayashi M and Uchiyama K: Laparoscopic Liver Resection Using the Lateral Approach from Intercostal Ports in Segments VI, VII, and VIII. J Gastrointest Surg 2017 21(12):2135-2143.
44. Li L, Wang HQ, Wang Q, Yang J and Yang JY: Anterior vs conventional approach hepatectomy for large liver cancer: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2014 20(45): 17235–17243.
45. Kim SH, Park SJ, Lee SA, Lee WJ, Park JW, Hong EK and Kim CM: Various Liver Resections Using Hanging Maneuver by Three Glisson's Pedicles and Three Hepatic Veins. Ann Surg. 2007 245(2): 201–205.
46. Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, Hausken J, Tønnessen TI, Abildgaard A, Barkhatov L, Yaqub S, Røsok BI, Bjørnbeth BA, Andersen MH, Flatmark K, Aas E and Edwin B: Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. Ann Surg. 2018 267(2):199-207.
47. Xie SM, Xiong JJ, Liu XT, Chen HY, Iglesia-García D, Altaf K, Bharucha S, Huang W, Nunes QM, Szatmary P and Liu XB: Laparoscopic Versus Open Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. Sci Rep. 2017 7(1):1012
48. Aragon RJ and Solomon NL: Techniques of hepatic resection. J Gastrointest Oncol 2012 3(1):28–40.
49. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Lewis WD Jr, Stone MD, McDermott WV, Jessup JM, Bothe A, Lalor P, Lovett EJ, Lavin P and Linehan DC: Surgical margin in hepatic

resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. Ann Surg 1998 227(4): 566–571.

50. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J and Bengmark S: Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. Br J Surg. 1986 73(9):727-31.
51. Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K, Maeda T, Kajiyama K and Sugimachi K: Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. Br J Surg 1997 84(8):1077-80.
52. Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Sugihara K, Mochizuki H and Yamamoto J: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. Dis Colon Rectum. 2003 46(10 Suppl):S22-31.
53. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Lassau N, Pignon JP, Ducreux M, Coyle C and Lasser P: Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. Eur J Surg Oncol. 1998 24(3):174-9.
54. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamaguchi T, Muto T and Makuuchi M: Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. Arch Surg 2002 137(7):833-40.
55. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L and Vauthey JN: Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2005 241(5):715-22, discussion 722-4.
56. Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llado L, Lopez-Ben S, Codina-Barreras A and Mojal S: Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. Ann Oncol 2007 18(7):1190-5.

57. Hamady ZZ, Cameron IC, Wyatt J, Prasad RK, Toogood GJ and Lodge JP: Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: A critical appraisal of the 1 cm rule. Eur J Surg Oncol 2006 32(5):557-63.
58. Truant S, Séquier C, Leteurtre E, Boleslawski E, Elamrani M, Huet G, Duhamel A, Hebbar M and Pruvot FR: Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens. HPB (Oxford) 2015 17(2):176-84.
59. Haas RJ,· Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D and Adam R: R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg 2008 248(4):626-37.
60. Sajid AK and Jeffrey BM: Intraoperative margin re-resection for colorectal cancer liver metastase. Hepatobiliary Surg Nutr 2013 2(2): 108–112.
61. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnemai-Azar AA, Felekouras E, Dillhoff M, Schmidt C and Pawlik TM: Parenchymal-sparing versus anatomic liver resection for colorectal liver metastases: A systematic review. J Gastrointest Surg 2017 21(6):1076-1085.
62. Donadon M, Cescon M, Cucchetti A, Cimino M, Costa G, Pesi B, Ercolani G, Pinna AD and Torzilli G: Parenchymal-sparing surgery for the surgical treatment of multiple colorectal liver metastases is a safer approach than major hepatectomy not impairing patients' prognosis: A bi-institutional propensity score-matched analysis. Dig Surg 2018 35(4):342-349.
63. Moris D, Dimitroulis D, Vernadakis S, Papalampros A, Spartalis E, Petrou A, Pawlik TM and Felekouras E: Parenchymal-sparing hepatectomy as the new doctrine in the treatment of liver-metastatic colorectal disease: Beyond oncological outcomes. Anticancer Res 2017 37(1):9-14.
64. Romano F, Garancini M, Uggeri F, Gianotti L, Nespoli L, Nespoli A and Uggeri F: The Aim of Technology During Liver Resection - A Strategy to Minimize Blood Loss During Liver Surgery. Hepatic Surgery 2013.

65. Margonis GA, Kim Y, Samaha M, Buettner S, Sasaki K, Gani F, Amini N and Pawlik TM: Blood loss and outcomes after resection of colorectal liver metastases. J Surg Res 2016 15;202(2):473-80.
66. Shiba H, Ishida Y, Haruki K, Furukawa K, Fujiwara Y, Iwase R, Ohkuma M, Ogawa M, Misawa T and Yanaga K: Negative impact of fresh-frozen plasma transfusion on prognosis after hepatic resection for liver metastases from colorectal cancer. Anticancer Res 2013 Jun;33(6):2723-8.
67. Bennett S, Baker LK, Martel G, Shorr R, Pawlik TM, Tinmouth A, McIsaac DI, Hébert PC, Karanicolas PJ, McIntyre L, Turgeon AF, Barkun J and Fergusson D: The impact of perioperative red blood cell transfusions in patients undergoing liver resection: a systematic review. HPB (Oxford) 2017 19(4):321-330.
68. Hughes MJ, Ventham NT, Harrison EM and Wigmore SJ: Central venous pressure and liver resection: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford) 2015 17(10):863–871.
69. Li Z, Sun YM, Wu FX, Yang LQ, Lu ZJ and Yu WF. Controlled low central venous pressure reduces blood loss transfusion requirements in hepatectomy. World J Gastroenterol 2014 20(1):303–309.
70. Matot I, Scheinin O, Jurim O and Eid A: Effectiveness of acute normovolemic hemodilution to minimize allogeneic blood transfusion in major liver resections. Anesthesiology 2002 97(4):794-800.
71. Jarnagin WR, Gonen M, Maithel SK, Fong Y, D'Angelica MI, Dematteo RP, Grant F, Wuest D, Kundu K, Blumgart LH and Fischer M. A prospective randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared to standard intraoperative management in patients undergoing major hepatic resection. Ann Surg 2008 Sep;248(3):360-9.
72. Pringle JH: V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma Ann Surg 1908 48(4): 541–549.
73. Gaál Csaba: Sebészet. 2012. Budapest, Medicina könyvkiadó Zrt.

74. Boyko VV, Pisetska ME, Tyshchenko OM, Skoryi DI, Kozlova TV, Gorgol NI and Volchenko IV: Role of ischemic preconditioning in hepatic ischemia-reperfusion injury. Hepatobiliary Surg Nutr 2014 3(4): 179–184
75. Chouillard EK, Gumbs AA and Cherqui D: Vascular clamping in liver surgery: physiology, indications and techniques. Ann Surg Innov Res 2010 4: 2.
76. Kang KJ, Jang JH, Lim TJ, Kang Y, Park KK, Lee IS and Clavien PA: Optimal cycle of intermittent portal triad clamping during liver resection in the murine liver. Liver Transpl 2004 10(6):794-801.
77. Elias D, Bonnet S, Honoré C, Kohneh-Shahri N, Tomasic G, Lassau N, Dromain C and Goere D: Comparison between the minimum margin defined on preoperative imaging and the final surgical margin after hepatectomy for cancer: how to manage it? Ann Surg Oncol 2008 15(3):777-81.
78. Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L and Clavien PA: How should transection of the liver be performed? A prospective randomized study in 100 consecutive patients: Comparing four different transection strategies. Ann Surg 2005 242(6):814-22.
79. Bodzin AS, Leiby BE, Ramirez CG, Frank AM and Doria C. Liver resection using cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA) versus harmonic scalpel: a retrospective cohort study. Int J Surg 2014 12(5):500-3
80. Kim J, Ahmad SA, Lowy AM, Buell JF, Pennington LJ, Soldano DA, James LE, Matthews JB and Hanto DW: Increased biliary fistulas after liver resection with the harmonic scalpel. Am Surg 2003 69(9): 815-819.
81. Alkatout I, Schollmeyer T, Hawaldar NA, Sharma N and Mettler L: Principles and Safety Measures of Electrosurgery in Laparoscopy. JSLS 2012 16(1): 130–139.
82. Gananadha S, Daniel S, Zhao J and Morris DL: An experimental evaluation of ablation devices for the local treatment of the liver resection edge. Eur J Surg Oncol 2005 31(5):528-32.
83. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, Passalacqua R, Sgroi G and Barni S: Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-

Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Jama Oncol. 2017 1;3(2):211-219.

84. Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, Petrelli N, Roth A, Schmoll HJ, Tveit KM and Gibson F: A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2015 14(1): 1-10.
85. Sasaki Y, Osada S, Matsui S, Imai H, Tanahashi T, Tanaka Y, Matsuhashi N, Okumura N, Yamaguchi K and Yoshida K: Preoperative chemotherapy can change the surgical procedure for hepatectomy in patients with liver metastasis of colorectal cancer. Anticancer Res 2015 35(10): 5485-5489.
86. Macedo FI and Makarawo T: Colorectal hepatic metastasis: Evolving therapies. World J Hepatol 214 6(7): 453-463.
87. Ayez N, Lalmahomed ZS, Eggermont AMM, Ijzermans JNM, de Jonge J, Van Montfort K and Verhoef C: Outcome of microscopic incomplete resection (R1) of colorectal liver metastases in the era of neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg Oncol 2012 19(5): 1618-1627.
88. Misiakos EP, Karidis NP and Kouraklis G: Current treatment for colorectal liver metastases. World J Gastroenterol 2011 17(36): 4067- 4075.
89. Coutinho A and Grothey A: Adjuvant therapy after resection of metastatic colorectal cancer: clear proof of principle in this setting. Oncology (Williston Park) 2016 30(1): 50-51, 53.
90. El Shobary M, Salah T, El Nakeeb A, Sultan AM, Elghawalby A, Fathy O, Wahab MA, Yassen A, Elmorshedy M, Elkashef WF, Shiha U and Elsadany M: Spray diathermy versus harmonic scalpel technique for hepatic parenchymal transection of living donor. J Gastrointest Surg 2017 21(2):321-329.
91. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D and ESMO Guidelines Working Group: Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. Ann Oncol 2014 25: iii1-9.
92. Jallo GJ: CUSA Excel ultrasonic aspiration system. Neurosurgery 2001 48(3):695-7
93. Michalopoulos GK: Liver Regeneration. J Cell Physiol 2007 213(2):286-300.

94. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A and Iacono C: How much remnant is enough in liver resection? Dig Surg 2012 29(1): 6-17.
95. Alvarez FA, Claria RS, Oggero S and de Santibańes E: Parenchymal-sparing liver surgery in patients with colorectal carcinoma liver metastases. World J Gastrointest Surg 2016 8(6): 407-423.
96. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM and White SA: Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol 2012 19(13): 4287-4299.

9. A dolgozat alapjául szolgáló publikációk

1. Palkovics A, Vereczkei A, Kalmár KN, Fincsur A, Kiss I, Németh B and Papp A: The Issue of Survival After Colorectal Liver Metastasis Surgery: Parenchyma Sparing vs. Radicality. **Anticancer Research** 2018 38(11):6431-6438. Q2, **IF:1,935**
2. Palkovics A, Vereczkei A, Fincsur A, Kiss I, Németh B, Takács I, Papp A: Short- and Long-term Histological Changes in Liver Parenchyma After Different Resection Methods and Their Potential Role in Treatment of Colorectal Liver Metastasis. **Anticancer Research** 2020 40(3):1359-1365. Q2, **IF:1,935**

Az értekezés alapját képező közlemények összesített impakt faktora: 3,57

A dolgozat alapjául szolgáló idézhető absztraktok és előadások

1. Palkovics A, Kalmár NK, Horváth ÖP, Vereczkei A, Fincsur A,Takács I, Papp A: Impact of margin status on survival after liver resection for colorectal liver metastasis. **38th Congress of European Society of Surgical Oncology** Budapest, Magyarország, 2018 oktober 12-18. **European Journal of Surgical Oncology 2019** 45(2), Pe130-e131. **Q1, IF: 3,349**
2. Palkovics A, Kalmár NK, Horváth ÖP, Vereczkei A, Fincsur A, Papp A: Prediktív faktorok colorectalis májmetasztázisok miatt végzett műtétek során: az R1 reszekció már nem jelent hátrányt? **A Magyar Sebész Társaság Sebészeti Onkológiai Szekciójának 1. Országos Kongresszusa**, Szeged, Magyarország, 2017. március 23–25. **Magyar Sebészet 2017** 70(2), pp. 159–194.
3. Palkovics A, Kalmár NK, Horváth ÖP, Vereczkei A, Papp A: Prediktív faktorok vizsgálata colorectalis májmetasztázisok miatt végzett műtétek során: az R1 reszekció már nem jelent hátrányt? **A Magyar Sebész Társaság 2016. évi Kongresszusa**, Budapest, Magyarország, 2016. június 02-04.

4. Palkovics A, Vereczkei A, Kalmár NK, Fincsur A,Takács I, Papp A: Kolorektális májmetasztázisok miatt végzett műtétek során az R1 reszekció már nem jelent túlélésbeli hátrányt? A „spray" diatermia lehetséges szerepe a májreszekciók során. **A Magyar Sebész Társaság 2018. évi Kongresszusa**, Debrecen, Magyarország, 2018. május. 24-26.
5. Palkovics A, Papp A, Fincsur A, Kustán P, Ferencz S, Jancsó G, Vereczkei A, Takács I: termikus szövetkárosodás vizsgálata szövettani modellben. **A Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebészeti Szekciójának XXVI. Kongresszusa** Herceghalom, Magyarország, 2017. szeptember 28–30. **Magyar Sebészet 2017** 70(3), pp. 255–291.
6. Palkovics A, Vereczkei A, Kalmár NK, Takács I, Fincsur A, Papp A: A „spray" diatermia szerepe a májreszekciók során – az R1 reszekció már nem jelent túlélésbeli hátrányt? **A Magyar Sebész Társaság Sebészeti Onkológiai Szekciójának II. Kongresszusa**, Szeged, Magyarország, 2019. május 24–25. **Magyar Sebészet 2019** 72(3), pp. 115–140.
7. Palkovics A, Vereczkei A, Horváth ÖP, Kalmár NK, Ferencz S, Jancsó G, Takács I, Fincsur A, Kustán P, Papp A: Az R1 reszekció már nem jelent hátrányt? Prediktív faktorok vizsgálata colorectalis májmetasztázisok miatt végzett műtétek során. **Doktoranduszok a Klinikai Kutatásokban** Pécs, Magyarország 2017. október 28. **DKK17-Doktoranduszok a Klinikai Kutatásokban absztraktkötet 2017** pp. 46.

Az értekezés alapját képező idézhető absztraktok összesített impakt faktora: 3,349

A publikációk összesített impakt faktora (2020): 6,919

Egyéb idézhető absztraktok és előadások

1. Palkovics A, Papp A: Hogyan befolyásolja a sebészeti gyakorlatban alkalmazott vágó-coaguláló eszközök hatékonyságát a thrombocyta aggregatio gátló kezelés? PTE ÁOK Tudományos Diákköri Konferencia 2014, Pécs, Magyarország, 2014.04.03.-2014.04.04 (Operatív klinikai orvostudomány I.)
2. Palkovics A, Papp A: Hogyan befolyásolja a sebészeti gyakorlatban alkalmazott vágó-coaguláló eszközök hatékonyságát a thrombocyta aggregatio gátló kezelés? Semmelweis Egyetem XXXII. Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Orvos- és Egészségtudományi Szekció 2015. Budapest, Magyarország, 2015.03.31.-2015.04.03. A Graduális és Posztgraduális képzés folyóirata 2015 90(2), pp. 506)
3. Palkovics A, Papp A, Vereczkei A: A phaeochromocytoma ritka esete. A Magyar Sebész Társaság Fiatal Sebészek Szekciójának IV. Kongresszusa, Balatonalmádi, Magyarország, 2016. április 15–16. Magyar Sebészet 2016 69(2), pp. 61–80.
4. Palkovics A, Szemes K, Kelemen D, Vereczkei A: gastrointestinalis vérzések interdiszciplináris ellátása – a sebész szemszögéből. A Magyar Sebész Társaság Fiatal Sebészek Szekciójának VI. Kongresszusa, Balatonalmádi, Magyarország, 2018. március 23–25. Magyar Sebészet 2018 71(2), pp. 63–93
5. Palkovics A, Ember Á, Kövér E, Tornóczki T, Fincsur A, Hertelendy Á, Dr. Bálint M, Hernádi G: Ritka mesenchymalis daganat szokatlan lokalizációban. PTE ÁOK Tanulságos esetek Fóruma, Pécs, Magyarország, 2017. március 20.
6. Palkovics A, Papp A, Hegedűs I, Farkas P: Egy gyakori hasi kórkép diagnosztikai nehézsége a várandósság következtében megváltozott anatómiai viszonyok miatt. PTE ÁOK Tanulságos esetek Fóruma, Pécs, Magyarország, 2019. februára 04.

10. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek Dr. Papp Andrásnak, aki mindig készségesen támogatott és szakmai iránymutatásával segítette PhD tevékenységemet. Hálával tartozom a PTE KK Sebészeti Klinika dolgozóinak, különösen Prof. Dr. Vereczkei András intézetvezetőnek, aki biztosította a kutatáshoz és a dolgozat elkészítéséhez szükséges időt és iránymutatást.

Külön köszönettel tartozom Dr. Fincsur Andrásnak a szövettani minták elkészítéséért és kielemezésükben való közreműködéséért, valamint Dr. Berényi Károlynak a statisztikai elemzés elkészítése során nyújtott segítségéért.

Köszönöm Dr. Németh Balázsnak és Köntös Mihálynak a publikációk elkészítésében és idegen nyelvi lektorálásában nyújtott segítséget.

Szeretném továbbá megköszönni Dr. Takács Ildikónak és a PTE ÁOK Sebészeti Oktató és Kutató Intézet dolgozóinak, hogy munkájukkal segítették a kísérletek végrehajtását.

Végül, de nem utolsó sorban hálás köszönettel tartozom a családomnak, akik a jelen munka elkészítésében támogattak.

ANTICANCER RESEARCH *38*: 6431-6438 (2018)
doi:10.21873/anticanres.13004

The Issue of Survival After Colorectal Liver Metastasis Surgery: Parenchyma Sparing *vs*. Radicality

ANDRÁS PALKOVICS[1], ANDRÁS VERECZKEI[1], KÁROLY NAGY KALMÁR[1], ANDRÁS FINCSUR[2], ISVÁN KISS[3], BALÁZS NÉMETH[3] and ANDRÁS PAPP[1]

[1]*Department of Surgery, Medical School University of Pécs, Pécs, Hungary;*
[2]*Department of Pathology, Medical School University of Pécs, Pécs, Hungary;*
[3]*Department of Public Health Medicine, Medical School University of Pécs, Pécs, Hungary*

Abstract. *Background/Aim: Nowadays, obtaining optimal surgical margin of the resected metastasis and the parenchyma- sparing surgical technique are a great challenge for hepatic surgeons. The aim of this follow-up study was to investigate the prognostic value of the surgical margin and the parenchyma- sparing liver resection technique. Patients and Methods: We performed a retrospective analysis of the data of 319 patients [123 (36.6%) female and 196 (61.4%) male] who had colorectal cancer and underwent surgery to treat colorectal liver metastases in our Department between 2005 and 2014. Results: The most commonly used resection type was the non-anatomic resection (43%). Multivariate analysis indicated that there was no significant difference in survival (p=0.473) between the microscopically-negative (R0) and microscopically-positive (R1) resections, as well as between the resection types (p=0.257). Conclusion: Parenchymal-sparing non-anatomic resection and spray diathermy on the resection surface of the liver should be applied not only for hemostasis, but also to destroy the area containing possible tumor cells after an R1 resection and not to have worse survival outcomes.*

According to the latest WHO data, the worldwide incidence of colorectal cancer (CRC) is over 1.4 million. With approximately 447,000 newly-diagnosed cases per year, CRC is the most common gastrointestinal malignancy in Europe (1, 2). According to the Global Burden of Cancer Study (GLOBOCAN), CRC was found to be the third most frequently occurring cancer type and the third most common cause of cancer related deaths in Europe (3).

Correspondence to: András Palkovics, Department of Surgery, University of Pécs, Ifjúság Street 13, H-7624, Pécs, Hungary. Tel: +36 72536000, e-mail: palkovics.andras@pte.hu

Key Words: Colorectal liver metastasis, parenchymal sparing liver resection, surgical margin.

The 5-year survival rate of CRC for stages I-III is estimated to be around 71%, however, it is only 13% in stage IV (4).

More than 50% of patients suffering from CRC develop liver metastases (CRLM). In 25% of the patients, synchronous hepatic metastases are present at the time of CRC diagnosis. On the other hand, about 40-50% of the patients develop metachronous liver metastases after resection of the primary CRC (5-7). According to epidemiological data a new or recrudescent hepatic metastasis is likely to develop in 50-75% of the patients even after an acceptable liver resection. However, only one-fifth of these metastases are resectable (8, 9).

In patients with untreated colorectal liver metastases the estimated median survival reaches only 5-8 months (10, 11).

Currently, the most effective therapies for patients with CRLM are: multi-modal chemotherapy, multiple ablation modalities and hepatic resection (6, 12, 13). Regarding surgical success, the current opinion is that patients with macroscopically-positive surgical margin (R2) have worse survival than patients with microscopically positive surgical margin (R1) and microscopically-negative surgical margin (R0) (14-25). However, the results of the studies investigating the effect of R1 and R0 on survival are controversial.

Recently, the surgical margin and liver parenchyma-sparing technique has become an issue among hepatic surgeons. In the case of CRLM the consensus – since the 1980s – was that the optimal surgical margin is more than 1 cm (14-17). In contrast, some studies could not reveal any negative effect on survival if the tumor free surgical margins were between 0 to 9 mm (18-23). In addition, some authors claim that CLRM patients with R1 resection do not have worse survival outcomes than patients with R0 resection (24-27).

The results of the most significant studies investigating this issue are presented in Table I.

Due to improvement in surgical and oncological therapies 5-year survival rate for CLRM patients is increasing, thus the need for repeated surgery becomes higher and higher.

Table I. *Resection margin and survival.*

Author	Year	Country	Number of patients	Neoadjuvant chemotherapy	Adjuvant chemotherapy	Resection margin	*p*-Value
Ekberg *et al.*	1986	Sweden	72	No	Yes*	Significant difference if resection margin is more than 10 mm	0.03
Elias *et al.*	1998	France	269	No	Yes*	Significant difference if resection margin is more than 9 mm	0.001
Kokodu *et al.*	2002	Japan	63	NA	NA	No significant difference if resection margin is more than 2 mm	0.9
Pawlik *et al.*	2005	Multicenter (USA, Italy, Switzerland)	557	No	Yes*	No significant difference if resection margin is more than 1 mm	0.63
Haas *et al.*	2008	France	436	Yes*	Yes*	No significant difference between R0 *vs.* R1 resection	0.27

*Not all patients.

On the other hand, in numerous cases, due to the chemotherapy-induced liver parenchyma injury and the effects of the currently used surgical techniques, patients do not have enough liver volume to provide sufficient liver function. Thus, a repeated resection is frequently contraindicated (8, 9, 28).

Nowadays, because of these factors some authors suggest to perform parenchyma-sparing surgery to keep as much liver tissue as possible. However, the use of the parenchyma sparing technique sometimes sacrifices R0 resection for keeping more liver volume.

The aim of this follow-up study was to investigate the prognostic value of the surgical margin and parenchyma-sparing on survival in patients who underwent resection of hepatic CRLM.

Patients and Methods

The present retrospective analytical study was based on the data of patients with colorectal liver metastases who underwent hepatic surgery between January 2005 and December 2014. All surgeries were performed at the Surgery Clinic of the University of Pécs, Pécs, Hungary.

Data collection was performed by using the hospital's medical database. No patients' rights were violated while acquiring data. The collected data were stored anonymously and were only used for scientific purposes.

Patients with non-CRC metastases, and patients with any other malignancies were excluded. The final database contained the following parameters: age, gender, T and N stadium of the primary tumor, type of resection, time of diagnosis of liver metastases, resection of liver metastases, diameter of the largest resected liver metastasis and the time of death.

Preoperative management. Patients were examined with liver-specific three-phase computed tomography (CT), and/or magnetic resonance imaging (MR), and/or 18(FDG)-positron emission tomography (PET-CT), and/or contrast-enhanced ultrasound, routine blood test and colonoscopy.

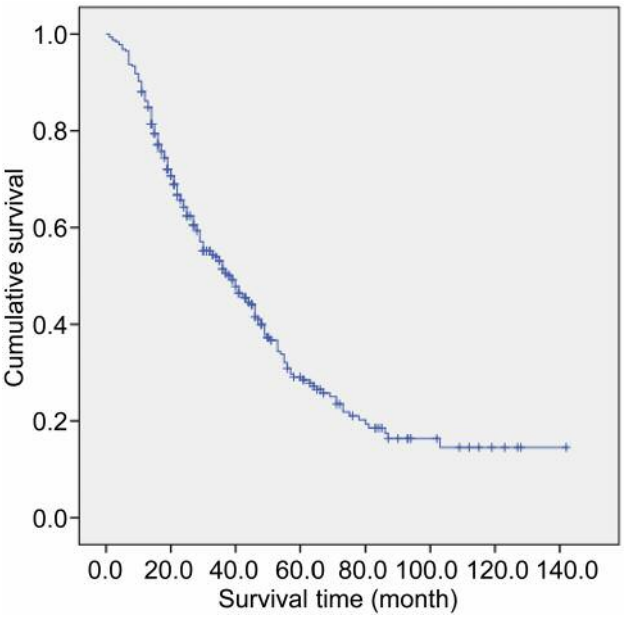


Figure 1. *Overall survival from the first liver surgery.*

All patients have been curatively treated for the primary colon neoplasm and did not have any surgical treatment for extrahepatic metastases. In the case of unresectable hepatic metastases, conversion chemotherapy was administered to allow surgical treatment.

Hepatic resection. After laparotomy abdominal exploration was performed. The number, size, localization, relation with intra-hepatic vascular structures of metastases, and the onset of additional lesions were confirmed by palpation and/or intra-operative ultrasound.

The resection types were: classic lobectomy or parenchyma sparing segmentectomy or non-anatomical metastasectomy. To perform liver parenchymal transection, Kelly clamp-crush technique, ultrasonic dissection (Harmonic Wave, Ethicon Endo-Surgery, (Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, USA), Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA), (Covidien, Dublin, Ireland) and electrosurgical pencil (Covidien, Dublin, Ireland) were used. The major portal veins and bile ducts were ligated with non-absorbable sutures. In the few cases of major bleeding, intermitted Pringle maneuver was used to reduce hemorrhage.

The cutting surface was coagulated with electrosurgical pencil in "spray mode" to prevent postoperative bleeding in all cases.

Pathological review. All resected specimens underwent histopathological examination. During this, the number, the size, the histological type of metastases, and the resection margin were documented.

Data collection. Medical records and Population Registry Office date were used to perform data collection. Gender, median age, localization of the primary tumor, T and N stadium of the primary tumor, type of the liver resection, R status of the resection surface, and the size of the largest metastases were collected. The survival time referred to the interval between the resection of the primary tumor and the date of death and on the date of hepatic resection and the date of death. Patient data safety was not violated during data collection.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed by IBM SPSS Statistics for Windows Version 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Kaplan–Meier method, log rank test, ANOVA regression test and Cox multiple regression model were used for comparing survival to possible prognostic factors. All *p*-values lower than 0.05 were considered as statistically significant.

Results

Patients. Between January 2005 and December 2014, 528 patients underwent hepatic surgery for secondary liver cancer at our Regional Surgery Center. A total of 209 patients were excluded, because of the following: primary cancer was not CRC, synchronous extra-hepatic metastases were presented, onset of other type of previous malignancies.

Finally, we analyzed the data of 319 patients [123 (36.6%) female and 196 (61.4%) male] who had colorectal cancer and underwent a surgery to treat colorectal liver metastases. Patients with both synchronous and metachronous liver metastases were included. Fifty-three (16.7%) of these patients underwent a second liver surgery and eight (2.5%) patients had a third liver surgery. The median follow-up was 47 months. The mean overall survival from the first liver surgery was 51.5 months, with a median of 39 months. The 1-, 3-, and 5-year overall survival rates from the date of hepatic surgery were 85.9%, 51.2%, and 29%, respectively. The overall survival curve is shown in Figure 1.

The mean age of the patients at the time of the operation of the primary tumor was 60±0.67 years (range=27-84 years) and 62±0.57 years (range=28-85 years) at the time of the liver resection. Mean time between the primary tumor resection and the liver operation was 18.63±0.97 months (range=1-104 months). The origin of the primary tumor was the right side of the colon in 72 cases (22.6%). The left side of the colon was found to be the origin in 114 cases (35.7%). In the remaining 133 cases (41.7%) the rectum was identified as the origin of the primary tumor. Overall, 167 patients (52.4%) were over 60 years at the time of diagnosis of the primary tumor. The clinical characteristics of the involved patients are shown in Table II.

A total of 106 patients (33.2%) had synchronous and 213 patients (66.8%) had metachronous liver metastases.

Pre- and post-operative chemotherapy. Overall, 228 patients (71.5%) received neoadjuvant chemotherapy (FOLFOX, FOLFIRI XELOX, XELIRI) before the first liver surgery. 96 (30.1%) of these patients received biological therapy (Avastin, Vectibix, Erbitux) and 152 (64.7%) patients received adjuvant chemotherapy after the first liver surgery, including the 51 (16%) patients who received biological therapy.

Clinical characteristics of the involved patients and results of the performed univariate analysis of registered clinical factors are shown in Table II.

No significant differences were found in survival between the gender (p=0.667), age (p=0.241), location of the primary tumor (p=0.566), time of diagnosis of liver metastases (p=0.298) and type of resection (p=0.257). Patients with unresectable CRC liver metastases had significantly worse (p<0.001) survival. Patients with a large tumor number and size of resected liver metastases had significantly shorter (p=0.016) survival.

The most commonly used resection type was the non-anatomic resection (43%) and during this surgery sometimes 5-6 metastases were removed. One segment resection was performed in 19.7% of the cases and two or more segment resections in 27.1%. In the remaining 10.2% of the cases hepatolobectomy was performed (Figure 2).

Multivariate analysis of clinicopathological factors. The collected factors were tested with multivariate analysis to identify independent factors of survival. Detailed results are shown in Table III.

According to the multivariate analysis there were no significant differences (p=0.473) between the R0 and R1 resection surface on survival. On the other hand, R0 and R2 (p=0.031) and R1 and R2 (p=0.042) resections showed significant differences in survival. Patients with macroscopically positive resection surface had significantly shorter survival. According to the univariate analysis, patient with unresectable colorectal liver metastases had significantly shorter (p=0.001) survival.

Age, gender, localization of primary tumor, time of diagnosis of liver metastases and diameter of the largest metastases had no significant effect on survival.

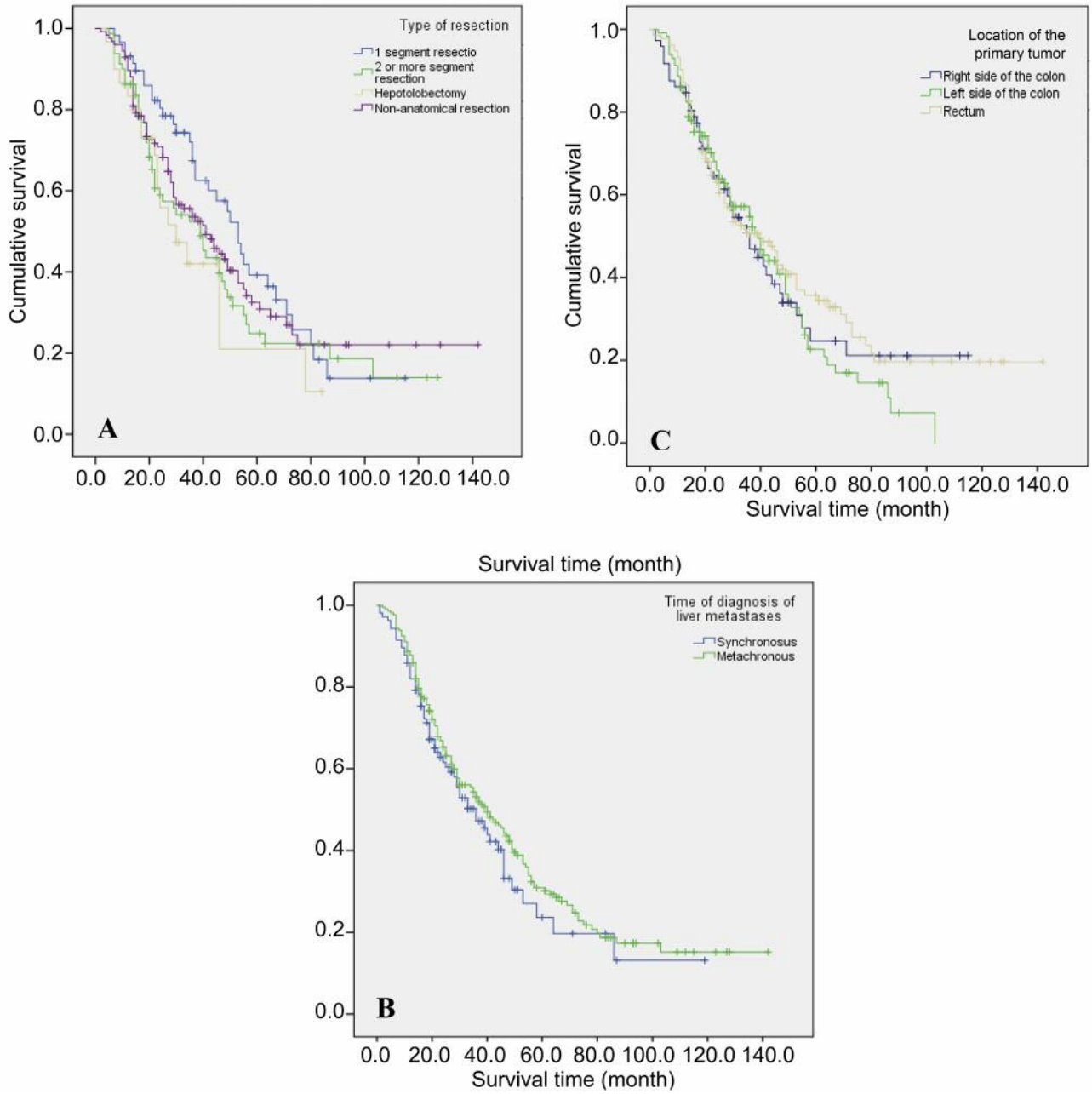


Figure 2. *Kaplan–Meier curves of survival (A: type of resection; B: time of diagnosis of liver metastases; C: location of the primary tumor).*

The resection radicality. In the case of 207 (70.2%) patients, the first liver resection margin was microscopically negative (R0), 54 (18.3%) patients' resection was microscopically positive (R1) while the remaining 34 (11.5%) patients' surgery showed macroscopically positive (R2) results.

The median and mean survival of patients with different resection types are shown in Table IV.

There was no significant difference (p=0.490) in survival between the R0 and R1 groups calculated on the interval between hepatic resection to the date of death. Comparing R0 to R1, the 1-year survival was 90.5% *vs*. 87.9%, the 2-years survival was 58.4% *vs*. 56.4% and the 5-years survival was 35.8% *vs*. 23.2%. However, comparing the survival of R1 to R2 (p=0.037) and R0 to R2 groups (p=0.002)

Table II. *Clinical characteristics of the involved patients and effects of the investigated clinical factors on survival.*

	No. of patients	Median survival (month)	Mean survival (month)	*p*-Value
Gender				
Male	196	37 (27.2-46.8)[a]	48.9 (42.6-55.3)[a]	
Female	123	40 (28.6-51.4)[a]	50.7 (41.4-60.1)[a]	0.667
Age				
<60	145	42 (31.1-52.9)[a]	55.0 (46.0-64.0)[a]	
>60	174	36 (28.8, 43.2)[a]	45.1 (38.9-51.29)[a]	0.241
Location of the primary tumor				
Right side of the colon	72	36 (24.9-47.0)[a]	47.6 (37,1-58,1)[a]	
Left side of the colon	114	39 (29.0-49.0)[a]	42.6 (36,6-48,7)[a]	0.566
Rectum	133	40 (28.3-51.7)[a]	55.9 (46.3-65.5)[a]	
Diameter of the largest resected liver metastases				
<5 cm	218	40 (34.1-45.9)[a]	52.2 (45.7-58.7)[a]	
>5 cm	77	30 (6.8-53.2)[a]	40.7 (48.7-58.7)[a]	0.147
Resection of liver metastases				
Yes	295	41 (35.1-46.9)[a]	54.4 (48.1-60.6)[a]	
No	24	12 (8.2-15.8)[a]	13.0 (1.8-16.4)[a]	<0.001
Time of diagnosis of liver metastases				
Synchronous	106	36 (26.0-46.0)[a]	44.5 (35.1-54.0)[a]	
Metachronous	213	40 (32.3-47.7)[a]	53.0 (46.1-60.0)[a]	0.298
Type of resection				
1 segment resection	58	53 (42.8-63.2)[a]	56.0 (46.4-65.6)[a]	
2 or more segment resection	80	39 (27.2-50.8)[a]	48.7 (38.5-59.0)[a]	
Hepatolobectomy	30	30 (15.9-44.1)[a]	37.8 (26.4-49.3)[a]	
Non-anatomical resection	127	41 (30.0-52.0)[a]	57.4 (47.2-67.6)[a]	0.257

[a]95% Confidence interval.

Table III. *Multivariate analysis of prognostic factors.*

	β	Wald x^2	Exp (B)	95%CI for Exp(B)		*p*-Value
Gender	0.146	0.433	1.157	0.759	1.789	0.511
Age	–0.003	0.061	0.097	0.097	1.018	0.805
Time of diagnosis of liver metastases	0.195	0.121	1.215	0.405	3.643	0.728
Liver resection	1.255	9.906	3.506	1.605	7.659	0.002
Location of primary tumor	0.176	1.446	1.192	0.895	1.587	0.229
Resection surface R0 *vs*. R1	0.141	0.514	1.152	0.783	1.694	0.473
Resection surface R0 *vs*. R2	0.264	4.641	1.302	1.024	1.656	0.031
Resection surface R1 *vs*. R2	0.533	4.135	1.704	1.019	2.850	0.042
Diameter of the largest metastases	0.002	0.395	1.002	0.996	1.007	0.530

significant differences were found (R1 *vs*. R2, p=0.037; R0 *vs*. R2, p=0.002). Seemingly, patients with R2 resection surface had significantly reduced 5-year survival compared to R0 or R1 patients.

Discussion

According to previous outcome studies, liver resection is the best treatment option for patients suffering from CRC with hepatic metastases (6, 10, 11). Approximately 50-75% of these patients develop new or recurrent CRLM after curative liver resection. Only one-fifth of these metastases can be treated surgically (8, 9). Several studies were performed to investigate the optimal surgical margin of hepatic resection. In 1986 Ekberg *et al*. suggested that the optical surgical margin should be more than 1 cm to achieve significantly higher survival (15). Twelve years later Elias *et al*. found that the sub-centimeter resection distance is significantly sufficient (22). In the early 2000s both Kokudo *et al*. and Pawlik *et al*. found that even 2-5 mm and 1-4 mm is enough to improve survival (19, 20). In 2008 Haas *et al*. were one of the first to publish a follow-up study including nearly 500

Table IV. *The median and mean survival of patients with different resection types.*

	R0	R1	R1	R2	R0	R2
Median survival (month)	46 (39.3-52.7)[a]	43 (32.1-53.9)[a]	43 (32.1-53.9)[a]	28 (20.7-35.3)[a]	46 (39.3-52.7)[a]	28 (20.7-35.3)[a]
Mean survival (month)	58.5 (50.1-66.2)[a]	51.5 (40-63)[a]	51.5 (40-63)[a]	34.1 (24.9-43.3)[a]	58.5 (50.1-66.2)[a]	34.1 (24.9-43.3)[a]
Survival						
1 year	90.5%	87.9%	87.9%	82.5%	90.5%	82.5%
2 years	58.4%	56.4%	56.4%	29.8%	58.4%	29.8%
5 years	35.8%	23.2%	23.2%	9.9%	35.8%	9.9%
p-Value	0.490		0.037		0.002	

[a]95% Confidence interval.

CRLM resected patients who did not show significant 5-year disease-free survival differences between R1 and R0 resected CRLM patients (25).

In line with Haas *et al.*, this study showed that patients who underwent R1 liver resection did not have significantly worse 5-year survival compared to patients who had R0 resection. This can be explained by the following factors:

1. Multimodal neoadjuvant chemotherapy and adjuvant chemotherapy after hepatic metastasectomy: It has been shown that preoperative chemotherapy does not only convert the initially unresectable disease to resectable (downstaging-downsizing), but is also used to improve the complete resection rate, and increase disease-free survival for resectable CRC (29, 30, 31).

The multimodal neoadjuvant therapy of CRLM is based on the following cytotoxic agents: fluoropyrimidine [intravenous 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV)], oxaliplatin (FOLFOX) and irinotecan (FOLFIRI). The therapy can be expanded with the use of biological targeted agents (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) to increase its efficiency (32-34).

There is clear evidence that the adjuvant therapy after hepatic-metastasectomy is capable of reducing cancer reoccurrence and increasing survival (28).

2. "Kelly-clamp crashing technique": with clamp transection of the liver parenchyma (with a mosquito clamp) the surgeon is capable of crushing 2-4 mm parenchyma in the resection line (35-37).

3. Ultrasonic dissectors and other modern parenchyma dissectors (such as harmonic scalpels, or CUSA) which are nowadays used, "dissolves" hepatic tissue on the resection surface as well (35, 38). In a non-randomized study by Kim *et al.* the use of Harmonic Scalpels was associated with decreased operative time and decreased blood loss and transfusion requirement. However, there was also a significant increase in the incidence of postoperative bile leaks (39). CUSA can be used in cirrhotic as well as non-cirrhotic livers, and is associated with a low blood loss and low risk of bile leak (40).

4. We routinely coagulated the resection surface in "spray mode" with maximum energy to prevent bleeding. Gananadha *et al.* published an ex vivo investigation, in which the authors presented that the spray diathermia can cause 3-4 mm deep tissue destruction in the liver (41).

In addition to the factors listed above the expected survival is increasing. 5-year survival rates for hepatic colorectal metastases patients have almost doubled since the 1990s and the need for repeated surgeries is growing too (28).

Both animal and human investigations showed that the liver is capable of remarkable self-regeneration. However, the loss of physiological function seems to be almost directly proportional to the loss of parenchyma (42-44). Furthermore, it is well known that chemotherapy is associated with high incidence of parenchymal injury (45).

Taking this into account it is obvious that the resectable volume is finite and it would be important to remove the minimum amount of useful liver tissue as possible.

Moris *et al.* published a systematic review including 2505 CRLM resected patients, which did not show significant 5-year overall survival differences between parenchymal sparing and anatomic liver resection in CRLM patients. In agreement with these findings, in our investigation/follow-up study the type of resection (non-anatomic liver resections, segment resection, or lobectomy) had no significant effect on the 5-year survival.

Vascular R1 resection could be a barrier to make parenchymal sparing liver resection, but based on an observation cohort, vascular R1 resection achieved equivalent outcomes to R0 resection in the selected cases (46, 47).

In short, the present study showed that in the era of modern chemotherapeutics and developed surgical devices the 5-year survival is similar for a patient with R0 and R1 resection, and there seems to be no significant difference between anatomic and non-anatomic liver resection.

Conclusion

We suggest that in CRC patients receiving multimodal chemotherapy, the preferred surgical technique should be a parenchymal-sparing non-anatomic resection using modern surgical devices to keep as much liver parenchyma as possible. Furthermore, the resection surface should be coagulated to prevent bleeding and to reduce the number of remaining tumor cells. Of course, the goal is to achieve microscopically-negative surgical margin, but in some cases vascular microscopically-positive surgical margin and vascular R1 resection can be an acceptable result as there seems to be no significant difference in survival.

Conflicts of Interest

The Authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Acknowledgements

The Authors would like to thank all the administrative employees of our department for their invaluable help. The present scientific contribution is dedicated to the 650th anniversary of the foundation of the University of Pécs, Hungary. Balázs Németh was supported by the ÚNKP-18-3-III New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities, Hungary (http://www.kormany.hu/hu/emberi-eroforrasok-miniszteriuma). The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the article.

The publication of this manuscript was supported by the "EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009" grant.

References

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J and Jemal A: Global Cancer Statistics, 2012. Ca Cancer J Clin *65*: 87-108, 2015.

2 Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D and Bray F: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer *49*: 1374-1403, 2013.

3 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D and Bray F: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer *136(5)*: E359-386, 2015.

4 Cancer facts and figures 2016 American Cancer Society. Atlanta, GA. http://www.cancer.org (accessed 22.02.2016)

5 Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA and Poston G: Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. Clin Epidemiol *4*: 283-301, 2012.

6 Donadon M, Ribero D, Morris-Stiff G, Abdalla EK and Vauthey JN: New paradigm in the management of liver-only metastases from colorectal cancer. Gastrointest Cancer Res *1(1)*: 20-27, 2007.

7 Inoue Y, Hayashi M, Komeda K, Masubuchi S, Yamamoto M, Yamana H, Kayano H, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, Miyamoto Y, Takeshita A, Shibayama Y and Uchiyama K: Resection margin with anatomic or nonanatomic hepatectomy for liver metastasis from colorectal cancer. J Gastrointest Surg *16*: 1171-1180, 2012.

8 Park MS, Yi NJ, Son SY, You T, Suh SW, Choi YR, Kim H, Hong G, KB Lee, Lee KW, Jeong SY, Park KJ, Suh KS and Park JG: Histopathologic factors affecting tumor recurrence after hepatic resection in colorectal liver metastases. Ann Surg Treat Res *87(1)*: 14-21, 2014.

9 Adair RA, Young AL, Cockbain AJ, Malde D, Prasad KR, Lodge JP and Toogood GJ: Repeat hepatic resection for colorectal liver metastases. Br J Surg *99(9)*: 1278-1283, 2012.

10 Bengmark S and Hafstrom L: The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. Cancer *23*: 198-202, 1969.

11 Simmonds PC: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ *321*: 531-535, 2000.

12 Saied A, Katz SC and Espat NJ: Regional hepatic therapies: an important component in the management of colorectal cancer liver metastases. Hepatobiliary Surg Nutr *2(2)*: 97-107, 2013.

13 Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne, CH, Pozzo C, Poston G, Ychou M, Rougier P and European Colorectal Metastases Treatment Group: Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. Eur J Cancer *42(14)*: 2212-2221, 2006.

14 Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Lewis WD Jr, Stone MD, McDermott WV, Jessup JM, Bothe A, Lalor P, Lovett EJ, Lavin P and Linehan DC: Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. Ann Surg *227(4)*: 566-571, 1998.

15 Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J and Bengmark S: Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. Br J Surg *73(9)*: 727-731, 1986.

16 Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K, Maeda T, Kajiyama K and Sugimachi K: Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. Br J Surg *84(8)*: 1077-1080, 1997.

17 Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Sugihara K, Mochizuki H and Yamamoto J: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. Dis Colon Rectum *46*: S22-31, 2003.

18 Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH and D'Angelica M: The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. Ann Surg *246(2)*: 295-300, 2007.

19 Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamaguchi T, Muto T and Makuuchi M: Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. Arch Surg *137(7)*: 833-840, 2002.

20 Timothy M, Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L and Vauthey JN: Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg *241(5)*: 715-722, discussion 722-724, 2005.

21 Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llado L, Lopez-Ben S, Codina-Barreras A and Mojal S: Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. Ann Oncol *18(7)*: 1190-1195, 2007.

22 Hamady ZZ, Cameron IC, Wyatt J, Prasad RK, Toogood GJ and Lodge JP: Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: A critical appraisal of the 1 cm rule. Eur J Surg Oncol *32(5)*: 557-563, 2006.

23 Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Lassau N, Pignon JP, Ducreux M, Coyle C and Lasser P: Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. Eur J Surg Oncol *24(3)*: 174-179, 1998.

24 Truant S, Séquier C, Leteurtre E, Boleslawski E, Elamrani M, Huet G, Duhamel A, Hebbar M and Pruvot FR: Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens. HPB (Oxford) *17(2)*: 176-184, 2015.

25 De Haas RJ. Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D and Adam R: R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg *248(4)*: 626-637, 2008.

26 Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K, Plank C, Schima W and Gruenberger T: Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases. Br J Surg *94(9)*: 1133-1138, 2007.

27 Khan SA and Matthews JB: Intraoperative margin re-resection for colorectal cancer liver metastase. Hepatobiliary Surg Nutr *2(2)*: 108-112, 2013.

28 Misiakos EP, Karidis NP and Kouraklis G: Current treatment for colorectal liver metastases. World J Gastroenterol *17(36)*: 4067-4075, 2011.

29 Gustavsson B, Carlsson G, Machover D, Petrelli N, Roth A, Schmoll HJ, Tveit KM and Gibson F: A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer *14(1)*: 1-10, 2015.

30 Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, Harihara Y, Hui AM, Sano K, Ijichi M and Hasegawa K: Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. Arch Surg *136(8)*: 922-928, 2001.

31 Sasaki Y, Osada S, Matsui S, Imai H, Tanahashi T, Tanaka Y, Matsuhashi N, Okumura N, Yamaguchi K and Yoshida K: Preoperative chemotherapy can change the surgical procedure for hepatectomy in patients with liver metastasis of colorectal cancer. Anticancer Res *35(10)*: 5485-5489, 2015.

32 Macedo FI and Makarawo T: Colorectal hepatic metastasis: Evolving therapies. World J Hepatol *6(7)*: 453-463, 2014.

33 Ayez N, Lalmahomed ZS, Eggermont AMM, Ijzermans JNM, de Jonge J, Van Montfort K and Verhoef C: Outcome of microscopic incomplete resection (R1) of colorectal liver metastases in the era of neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg Oncol *19(5)*: 1618-1627, 2012.

34 Coutinho A and Grothey A: Adjuvant therapy after resection of metastatic colorectal cancer: clear proof of principle in this setting. Oncology (Williston Park) *30(1)*: 50-51, 53, 2016.

35 Elias D, Bonnet S, Honoré C, Kohneh-Shahri N, Tomasic G, Lassau N, Dromain C and Goere D: Comparison between the minimum margin defined on preoperative imaging and the final surgical margin after hepatectomy for cancer: how to manage it? Ann Surg Oncol *15(3)*: 777-781, 2008.

36 Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L and Clavien PA: How should transection of the liver be performed? A prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies. Ann Surg *242(6)*: 814-822, 2005.

37 Kim J, Ahmad SA, Lowy AM, Buell JF, Pennington LJ, Soldano DA, James LE, Matthews JB and Hanto DW: Increased biliary fistulas after liver resection with the harmonic scalpel. Am Surg *69(9)*: 815-819, 2003.

38 Aragon RJ and Naveenraj L: Solomon: Techniques of hepatic resection. J Gastrointest Oncol *3(1)*: 28-40, 2012.

39 Poon RT: Current techniques of liver transection. HPB (Oxford) *9(3)*: 166-173, 2007.

40 Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D and ESMO Guidelines Working Group: Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol *25*: iii1-9, 2014.

41 Gananadha S, Daniel S, Zhao J and Morris DL: An experimental evaluation of ablation devices for the local treatment of the liver resection edge. Eur J Surg Oncol *31(5)*: 528-532, 2005.

42 Michalopoulos GK: Liver Regeneration J Cell Physiol *213(2)*: 286-300, 2007.

43 Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A and Iacono C: How much remnant is enough in liver resection? Dig Surg *29(1)*: 6-17, 2012.

44 Alvarez FA, Claria RS, Oggero S and de Santibañes E: Parenchymal-sparing liver surgery in patients with colorectal carcinoma liver metastases. World J Gastrointest Surg *8(6)*: 407-423, 2016.

45 Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM and White SA: Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol *19(13)*: 4287-4299, 2012.

46 Viganò L, Procopio F, Cimino MM, Donadon M, Gatti A, Costa G, Del Fabbro D and Torzilli G: Is tumor detachment from vascular structures equivalent to R0 resection in surgery for colorectal liver metastases? An observational cohort. Ann Surg Oncol *23(4)*: 1352-1360, 2016.

47 Torzilli G, Adam R, Viganò L, Imai K, Goransky J, Fontana A, Toso C, Majno P and de Santibañes E: Surgery of colorectal liver metastases: pushing the limits. Liver Cancer *6(1)*: 80-89, 2016.

Received September 27, 2018
Revised October 10, 2018
Accepted October 12, 2018

ANTICANCER RESEARCH *40*: 1359-1365 (2020)
doi:10.21873/anticanres.14077

Short- and Long-term Histological Changes in Liver Parenchyma After Different Resection Methods and Their Potential Role in Treatment of Colorectal Liver Metastasis

ANDRÁS PALKOVICS[1], ANDRÁS VERECZKEI[1], ANDRÁS FINCSUR[2], ISTVÁN KISS[3], BALÁZS NÉMETH[3], ILDIKÓ TAKÁCS[4] and ANDRÁS PAPP[1]

[1]*Department of Surgery, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary;*
[2]*Department of Pathology, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary;*
[3]*Department of Public Health Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary;*
[4]*Department of Surgical Research and Techniques, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary*

Abstract. *Background/Aim: Optimal surgical margins, parenchymal-sparing technique and the effect of the surgical devices on the liver resection surface are currently hot topics. The aim of this study was to set up a surviving animal model to detect histological changes on the resection surface induced by the resection method and the thermal effect of monopolar electrocautery in 'spray mode'. Materials and Methods: Eighteen male Wistar rats were used; all rats were subjected to standardized liver resection and resection surface coagulation. Resection surface samples were collected immediately after the operation from the first group, and at 1 week and 3 weeks after the operation from the second and third groups, respectively. The samples were histologically investigated. Results: Spray diathermy was shown to cause parenchymaI destruction of varying depth on the resection surface due to immediate coagulation and consequent necrosis. Conclusion: Spray diathermy on the resection surface can also destroy the area that contains possible tumor cells after R1 resection and increases the tumor clearance without worse survival outcomes.*

Colorectal cancer (CRC) is the third most common malignancy according to the Global Burden of Cancer Study (GLOBOCAN), and the fourth most common cause of cancer-related deaths in the world (1). In the locoregional stage, the 5-year survival rate is around 71%, but in stage IV, when distant metastases are present, the survival rate is only 13% (2, 3). The most common first site of distant spread of colorectal cancer (CRC) is the liver. Half of all patients develop liver metastases during their illness. Approximately 25% of patients have synchronous liver metastases at the time of CRC diagnosis. Almost 40-50% of patients who undergo CRC resection develop metachronous liver metastases (4-6). Finally, 50-75% of patients develop new or recurrent metastasis after curative liver resection, but only one-fifth are suitable for repeated surgical resection (7-9).

The life expectancy of patients with CRC liver metastasis (CRLM) without any treatment is less than 8 months. Nowadays, the commonly used therapies are multi-modal chemotherapy, multiple ablative modalities and surgical hepatic resection, which is the most effective therapy (10-14).

Investigating the changes of the liver surface after CRLM resection is a popular research topic. According to previous publications, patients with a macroscopically positive (R2) resection margin have significantly worse survival chances. Some authors suggest that a microscopically negative (R0) surgical margin is significantly better than a microscopically positive one (R1). However, in the past few years, new evidence has made these findings ambiguous. According to the consensus in the 1980s, the best survival rate can be achieved by a surgical margin which is more than 1 cm (15-18). In contrast, in the past two decades, several publications revealed that a subcentimeter free resection margin has no significant effect on survival (19-23). In 2008, Haas *et al.* pointed out that in the era of modern customized multimodal therapy and modern surgical devices, R1 resection has no negative effect on the survival of patients with CRLM (24-26).

Whether parenchymal-sparing surgery (which is often achievable by vascular R1 resection) is oncologically acceptable or not is another controversial topic related to CRLM resection (27). The remnant liver volume and liver function can be frequent modifiers of resection radicality.

Correspondence to: András Palkovics, Department of Surgery, University of Pécs Medical School, Ifjúság Street 13, H-7624, Pécs, Hungary. Tel: +36 72536000, e-mail: palkovics.andras@pte.hu

Key Words: Colorectal liver metastasis, parenchymal-sparing liver resection, surgical margin, spray diathermy.

These ideas form the basis for the reduction of the surgical margin and parenchymal-sparing non-anatomical resection. According to a systematic review investigating 2,500 patients with CRLM, the safety and efficacy profile of parenchymal-sparing surgery are comparable to those of anatomical resection with an acceptable oncological outcome (28-30).

The resection margin status is defined by the resected specimen, but R1 does not necessarily mean that the surface of the remnant organ itself is microscopically positive because there is a distance between the surface of the resected specimen and the resection surface of the remnant organ. This distance is determined by the surgical technique used. The Kelly-clamp crashing technique is a gold-standard liver transection technique to expose and isolate small vessels and the biliary duct, which can be ligated or cut with bipolar electrocautery or modern vessel-sealing devices. During the Kelly-clamp crashing technique, the parenchyma is transected with a mosquito clamp. Nowadays, this technique can also be executed with sealing devices [*e.g.* Harmonic Scalpel (Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, OH, USA) or The Ligasure Vessel Sealing System (Covidien, Mansfield, MA, USA)] (31, 32). After using one of these tools, 2-4 mm of the parenchyma is destroyed on the resection line (33, 34).

Finally, the resected surface can be coagulated with a monopolar electrocautery device in 'spray mode' to prevent bleeding. This procedure can increase the distance between the two surfaces on the resection line, providing a higher tumor clearance. According to an *ex vivo* animal investigation performed on a sheep liver, spray diathermia causes 3-4 mm deep tissue destruction (35).

The aim of our study was to set up a surviving animal model to demonstrate and investigate the effect of monopolar electrocautery in spray mode.

Materials and Methods

Animals, housing and diet. Eighteen male Wistar rats (Charles River Breeding Laboratories, Isaszeg, Hungary) weighing between 510 and 690 g were used in our study. The animals were housed in a light-controlled and air-filtered room in individual cages. They were kept at room temperature and with free access to food and water. The food was withdrawn 12 hours before the experiment. The present study conformed to the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals published by the US National Institutes of Health and was approved by the local Institutional Committee on Animal Research of the University of Pécs (BA02/2000-29/2001) (36).

Liver resection model. The animals were anesthetized by an intraperitoneal injection of ketamine hydrochloride and diazepam on a heated pad. The ratio was 1:1. The skin was disinfected and a middle laparotomy through the *linea alba* was performed; 2 ml warm saline was injected into the abdominal cavity to maintain fluid balance.

The intermittent Pringle maneuver was performed with a soft rubber loop after fine preparation of the hepatic artery and the portal vein.

During the next step, we isolated the right and left medial lobes of the liver. The left medial lobes of all the rats were resected and coagulated without Pringle maneuver and the right medial lobes were resected and coagulated during Pringle maneuver. The resection was a standardized one, which meant that a 1-centimeter wide cut was made on the top of the lobes in all cases. After the resection, the resection surface was coagulated with monopolar electrocautery in spray mode with 120 W energy settings. Finally, the abdominal cavity was rinsed with warm saline and the abdominal wall was closed in two layers with absorbable suture.

Experimental groups. The rats were divided into three groups with six rats in each group. All rats were subjected to standardized liver resection and resection surface coagulation. In the first group, liver resection surface samples were collected immediately after the operation, in the second group they were collected 1 week after the operation, and in the third group, samples were collected 3 weeks after the operation; afterwards the animals were sacrificed by overdosing with ketamine hydrochloride and diazepam. All harvested liver tissue samples were between 1 and 2 cm, and these blocks were stored in 10% formaldehyde until histological examination.

Histological examination. The aim of the histological examination was to detect histological changes induced by the thermal effect and to compare these changes between the groups. The histological samples were made using the following method. The fresh tissue was fixed in 10% neutral buffered formalin for 24 h after the harvesting. After the fixation, the samples were dehydrated in a series of ethanolic solutions of increasing concentration. Ethanol was then displaced with xylene before the samples were infiltrated with histological wax (blocking). Sectioning was performed with a sledge microtome from the wax-embedded blocks, and after dewaxing with xylene and rehydrating with a series of ethanolic solutions of decreasing concentration, staining with hematoxylin and eosin was carried out with a carousel-type slide stainer at the Department of Pathology, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary. Ten slices were created from every model. To evaluate the histological slices, Pannoramic Viewer software was used and a magnification of 200× was applied to identify and measure layers histologically. Twenty measurements were performed per slide. We measured the thickness of the coagulation, the necrotic and the different fibrotic zones. To rule out interobserver error, measurements were performed by the same investigator.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed by IBM SPSS Statistics for Windows Version 22 (IBM, Armonk, NY, USA). All values are presented as means±SEM. Differences during the follow-up were investigated by paired-sample *t*-test. Independent sample *t*-test was used to compare parameters between groups. All differences with *p*-values lower than 0.05 were considered statistically significant.

Results

Group 1 – day zero. As a direct thermal effect, a coagulation zone appeared on the liver resection surface (Figure 1A). In the coagulation zone, the whole liver tissue had been destroyed. Between this completely destroyed zone and the residual structured liver tissue, towards the deeper tissue, spotty coagulation damage was found among living liver

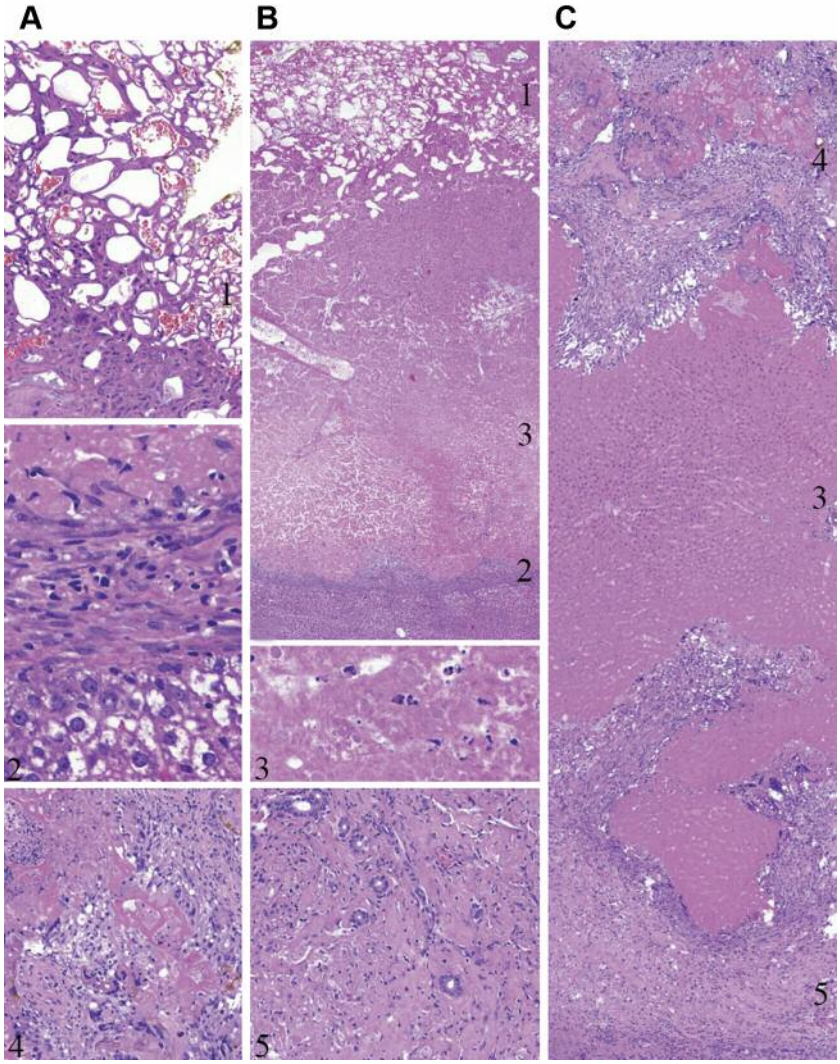


Figure 1. *Histological examination with hematoxylin and eosin immediately after (A), and 1 week (B) and 3 weeks (C) after resection. 1: Necrotic zone; 2: reparative hypercellular fibrotic zone with newly developed tissue elements and granulation tissue (200×). 3: Incomplete and complete coagulatory necrosis, with reduced nuclear staining and with disintegrated parenchymal structure in the deeper parts of the zone (200×). 4: Hypercellular low collagen content young fibrotic zone with polypoid newly formed tissue (150×). 5: Old fibrotic zone, a hypercellular, high collagen content zone with newly formed bile ducts, vessels, and mild chronic inflammatory infiltration (150×).*

cells. The mean depth of these zones was significantly ($p<0.001$) higher in the Pringle right lobe compared to that of the non-Pringle left lobe (Table I).

Group 2 – 1 week after resection. In group two, 1 week after the operation, three different zones were found in both non-Pringle and Pringle cases (Figure 1B). The coagulation zone in which the whole liver tissue was destroyed was the first zone. This zone was significantly ($p<0.001$) wider in Pringle cases than in non-Pringle cases. Moreover, the coagulation zone was significantly ($p<0.001$) wider 1 week after the operation compared to measurements performed immediately after the operation for both forms of resection.

The second zone was a necrotic zone. In this zone, uncompleted coagulatory necrosis was found. The physiological microscopic structure was recognizable, but the contours gradually became blurred. Overall, the staining of the effected hepatic cells was less than that of living tissue. A decrease in nuclear staining was conspicuous and loss of staining is a sign of completed necrosis. There were also completely necrotic areas, with the parenchymal structure having disintegrated in the deeper parts of the zone.

Table I. *Mean and median depth of thermal injury at 0 day, and 2 and 3 weeks after resection in non-Pringle and Pringle groups. Values are presented with the 95% confidence interval.*

	Non-Pringle			
Time after resection	Zone 1	Zone 2	Zone 3	∑ Zone
0 Day				
Mean (μm)	558 (548.63-568.41)			558 (548.63-568.41)
Median (μm)	553.65 (543.63-565.61)			553.65 (543.63-565.61)
1 Week				
Mean (μm)	893.76 (826.62-967.62)	3238.45 (3047-3408.04)	96.22 (89.62-102.25)	4228.43 (4001.27-4444.29)
Median (μm)	844.88 (781.35-938.58)	3250.50 (3072.39-3558.98)	93.03 (88.77-103.90)	4306.18 (4039.23-4463.20)
3 Weeks				
Mean (μm)	954.18 (848.23-1063.33)	1462.53 (1364.40-1572.80)	765.55 (671.85-860.90)	3182.27 (2996.06-3378.93)
Median (μm)	857.84 (755.02-933.23)	1306.05 (1238.05-1460.23)	638.24 (552.25-731.97)	2965.74 (2733.84-3254.10)
	Pringle			
Time after resection	Zone 1	Zone 2	Zone 3	∑ Zone
0 Day				
Mean (μm)	680.04 (643.70-716.30)			680.04 (643.70-716.30)
Median (μm)	664.94 (613.05-717.19)			664.94 (613.05-717.19)
1 Week				
Mean (μm)	1303.08 (1204.56-394.94)	3531.42 (3412.98-652.51)	111.96 (104.15-119.99)	4946.45 (4771.63-5108.35)
Median (μm)	664.94 (613.05-717.19)	3459.36 (3308.13-3745.94)	108.39 (96.222-119.49)	4880.34 (4670.97-5283.83)
3 Weeks				
Mean (μm)	1272.06 (1154.13-384.92)	1841.39 (1729.18-1954.99)	570.62 (543.26-596.37)	3684.07 (3553.21-3820.47)
Median (μm)	1213.08 (1066.54-345.06)	1940.04 (1805.81-2029.54)	588.49 (552.84-625.23)	3699.61 (3596.11-3824.88)

This zone was significantly (p=0.034) wider in Pringle cases than in non-Pringle cases.

The third zone identified was a reparative zone or fibrotic zone. In this zone, there were newly developed tissue elements, hypercellular connective tissue, and granulation tissue. Infiltration of inflammatory cells and bile duct reaction also appeared, and fibrocytes had grown into the necrotic tissue, suggesting regeneration of the liver tissue. This fibrotic zone was also significantly (p=0.003) wider in Pringle cases than in non-Pringle cases.

Finally, considering the three zones, in the case of the Pringle maneuver, the total damage induced by the thermal effect was significantly (p<0.001) thicker compared to that in the non-Pringle cases.

Under these three zones, normal structured, living liver tissue was identified (Table I).

Group 3 – 3 weeks after resection. Three weeks after the operation, three different zones were identified (Figure 1C). However, these zones were different from the zones described in the previous two groups. The first zone was a young fibrotic zone. From the plane of the liver capsule, polypoid newly formed tissue appeared, which surrounded the former necrosis and divided it into an insular form. This was a hypercellular zone with low collagen content. This zone was significantly (p<0.001) wider in Pringle cases than in non-Pringle cases. The second zone was a necrotic zone which was thickly encircled by the young granulation tissue. Deep in this zone, necrotic areas with disintegrated liver structures were seen. This zone was significantly (p<0.001) wider in Pringle cases than in non-Pringle cases. However, these zones were significantly (p<0.001) narrower after 3 weeks than after 1 week. The third zone was an old fibrotic zone, a hypercellular zone with high collagen content with newly formed bile ducts, vessels, and mild chronic inflammatory infiltration. This was significantly (p=0.034) wider in non-Pringle cases than in Pringle cases. After 3 weeks, these zones were significantly (p<0.001) wider than those at 1 week in both non-Pringle and Pringle cases (Table I).

Discussion

CRC is the most common cause of liver metastasis (4-6). Liver resection is the gold standard treatment of CRLM (10-14). Over the past decades, the surgical margin during CRLM resection has been a widely examined topic. In the light of recent evidence, the general consensus made in 1986 by Ekberg *et al*., namely that the optimal surgical margin for

better survival should be more than 1 cm, is changing (16). Some Authors suggest that even 2-5 mm and 1-4 mm is a sufficient surgical margin (14-18). Moreover, there is growing evidence that there are no disease-free survival differences between patients who underwent R1 and R0 CRLM resection (24-26). Finally, in 2014 Truant *et al*. suggested that in the era of modern chemotherapy, tumor biology is a more important factor in survival than surgical margin (24).

During liver resection, the technique for parenchymal transection is one of the most important and investigated factors (34).

In 2017, El Shobary *et al*. showed that spray diathermy with the Kelly-clamp crushing technique during liver parenchymaI transection is rapid, safe, and inexpensive. Furthermore, it results in less blood loss and less cost than modern parenchymal dissectors, with no increased morbidity (37).

It is well known that if this technique is used, 2-4 mm of the parenchyma can be destroyed at the resection surface as a result of the clamp transection of the liver parenchyma (33, 34).

Modern parenchyma dissectors (such as ultrasonic dissectors, harmonic scalpels or cavitron ultrasonic surgical aspirator) can destroy 2-4 mm parenchyma on the resection line. Moreover, cavitron ultrasonic surgical aspirator destroys liver cells and cancer cells on the resection surface, which are aspirated during the transection (31, 34).

These techniques and consequential parenchymal destruction on the resection line can explain how the surface of the remaining liver tissue can be tumor-free, even in the case of R1 resection and result in no survival differences being found between those who undergo R1 and R0 CRLM resection.

Finally, the most important factor, which is the foundation of our investigation, is that the routinely used resection surface coagulation is also capable of preventing bleeding.

After a comprehensive search, we were able to find only one article which investigated the effect of spray diathermy on the liver resection surface. In 2005, Gananadha *et al*. found spray diathermy caused 3- to 4-mm-deep liver tissue destruction in an *ex vivo* model (35). The main result of our study is that we also found spray diathermy can cause 3- to 4-mm-deep liver tissue destruction in an in vivo model and this destruction was significantly deeper in the case of resection under Pringle maneuver. As an immediate effect, one coagulation zone appeared on the liver resection surface due to the thermal effect. In the chronic model, after a few days, a wide necrotic zone developed below the coagulation zone, which was significantly deeper when the Pringle maneuver was performed.

As a result of the Pringle maneuver, the intermittent and reversible blockage of the portal vein and hepatic artery reduces bleeding during parenchymal transection (38). The Pringle maneuver has another positive effect, as it reduces the so called 'heat-sink' effect. The pathophysiological background of this cooling is perfusion-mediated cooling provided by local blood vessels. This is the same effect as that which reduces the effectivity of thermal ablation of liver tumors (39, 40). If the heat-sink effect is blocked, spray diathermy can increase tumor clearance during parenchymal-sparing liver resection.

On the other hand, it must be noted that approximately 50-75% of patients with CRLM develop new or recurrent metastases after curative liver resection but only one-fifth of these metastases are suitable for further resection, often because there would not be enough liver parenchyma left after the resection (7-9).

Although liver tissue can regenerate, functional regeneration is not as extensive as volume regeneration. Factors that can attenuate the regeneration are surgical time, intraoperative blood loss, blood flow blocking time, the patient's own pathological status, and finally, one of the most important factors is chemotherapy. Chemotherapy can cause serious liver parenchymaI injury (41-43).

The expected survival of patients with CRLM is increasing, so too is the chance of having a second surgery. Consequently, parenchymal-sparing techniques are becoming more and more important. Many publications concluded that parenchymal-sparing liver resection is not an oncological compromise, and while there may be no difference in 5-year overall survival, it may give the opportunity for repeated resection (44, 45).

Based on the previous findings and our investigation, using spray diathermy for resection surface coagulation can increase the oncologically acceptable tumor clearance during parenchymal-sparing liver resection.

Conclusion

In the era of multimodal chemotherapy and advanced surgical techniques, parenchymal-sparing non-anatomic liver resection seems to be without any oncological disadvantages. During liver resection, coagulation of the resection surface prevents bleeding and enhances tumor clearance, resulting in higher oncological acceptable. Of course, the goal is to achieve a microscopically negative surgical margin, but if this is questionable, we suggest that the resection surface should be coagulated.

Conflicts of Interest

The Authors declare that there are no conflicts of interests regarding the publication of this article.

Authors' Contributions

Conceptualization: AP, AP. Statistical analysis: AP. Methodology and histological investigation: IT, AF. Operation of animals: IT, AP, AP. Resources: IK, AV. Software: AF. Supervision: AV. Visualization: BN, PA. Writing - original draft: AP, AP. Writing, review and editing: NB.

Acknowledgements

The Authors would like to thank all the administrative employees of the Department of the Department of the Surgery and the Department of Surgical Research and Techniques for their invaluable help.

The research was funded by EFOP 3.6.1-16.2016.00004, University of Pécs. The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the article.

References

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J and Jemal A: Global Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin *65*: 87-108, 2015. PMID: 25651787. DOI: 10.3322/caac.21262

2 Cancer Facts and Figures 2016. American Cancer Society. Atlanta, GA Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/ index2.html. (Last accessed on 3rd January 2018)

3 Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T, Takahashi A, Arai Y, Yamada M, Kakuta M, Yamaguchi K, Akagi Y, Nishimura Y, Sakamoto H and Akagi K: Metastatic pattern of stage IV colorectal cancer with high-frequency microsatellite instability as a prognostic factor. Anticancer Res *37(1)*: 239-247, 2017. PMID: 28011498. DOI: 10.21873/anticanres.11313

4 Donadon M, Ribero D, Morris-Stiff G, Abdalla EK and Vauthey JN: New paradigm in the management of liver-only metastases from colorectal cancer. Gastrointest Cancer Res *1(1)*: 20-27, 2007. PMID: 19262699.

5 Inoue Y, Hayashi M, Komeda K, Masubuchi S, Yamamoto M, Yamana H, Kayano H, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, Miyamoto Y, Takeshita A, Shibayama Y and Uchiyama K: Resection margin with anatomic or nonanatomic hepatectomy for liver metastasis from colorectal cancer. J Gastrointest Surg *16*: 1171-1180, 2012. PMID: 22370732. DOI: 10.1007/s11605-012-1840-7

6 Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA and Poston G: Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. Clin Epidemiol *4*: 283-301, 2012. PMID: 23152705. DOI: 10.2147/CLEP.S34285

7 Min-Su P, Nam-Joon Y, Sang-Yong S, Tae Y, Suk-Won S, Young Rok C, Hyeyoung K, Geun H, Kyoung Bun L, Kwang-Woong L, Seung-Yong J, Kyu Joo P, Kyung-Suk S, and Jae-Gahb P: Histopathologic factors affecting tumor recurrence after hepatic resection in colorectal liver metastases. Ann Surg Treat Res *87(1)*: 14-21, 2014. PMID: 25025022. DOI: 10.4174/astr.2014.87.1.14

8 Adair RA, Young AL, Cockbain AJ, Malde D, Prasad KR, Lodge JP and Toogood GJ: Repeat hepatic resection for colorectal liver metastases. Br J Surg *99(9)*: 1278-1283, 2012. PMID: 22864889. DOI: 10.1002/bjs.8845

9 Yamauchi K, Kokuryo T, Yokoyama Y, Uehara K, Yamaguchi J and Nagino M: Prediction of early recurrence after curative resection of colorectal liver metastasis and subsequent S-1 chemotherapy. Anticancer Res *36(5)*: 2175-2179, 2016. PMID: 27127120.

10 Bengmark S and Hafstrom L: The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. Cancer *23*: 198-202, 1969. PMID: 5763253. DOI: 10.1002/1097-0142(196901)23:1<198::aid-cncr2820230126>3.0.co;2-j

11 Simmonds PC: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ *321(7260)*: 531-535, 2000. PMID: 10968812. DOI: 10.1136/bmj.321.7260.531

12 Saied A, Katz SC and Espat NJ: Regional hepatic therapies: an important component in the management of colorectal cancer liver metastases. Hepatobiliary Surg Nutr *2(2)*: 97-107, 2013. PMID: 24570923. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2012.12.07

13 Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne, CH, Pozzo C, Poston G, Ychou M, Rougier P and European Colorectal Metastases Treatment Group: Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. Eur J Cancer *42(14)*: 2212-2221, 2006. PMID: 16904315. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.04.012

14 Masuda T, Margonis GA, Andreatos N, Wang J, Warner S, Mirza MB, Angelou A, Damaskos C, Garmpis N, Sasaki K, He J, Imai K, Yamashita YI, Wolfgang CL, Baba H and Weiss MJ: Colorectal cancer liver metastasis: A viable option for patients with a large number of tumors. Anticancer Res *38(11)*: 6353-6360, 2018. PMID: 29201802. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1241

15 Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Lewis WD Jr, Stone MD, McDermott WV, Jessup JM, Bothe A, Lalor P, Lovett EJ, Lavin P and Linehan DC: Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. Ann Surg *227(4)*: 566-571, 1998. PMID: 9563547. DOI: 10.1097/00000658-199804000-00019

16 Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J and Bengmark S: Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. Br J Surg *73(9)*: 727-731, 1986. PMID: 3756436. DOI: 10.1002/bjs.1800730917

17 Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K, Maeda T, Kajiyama K and Sugimachi K: Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. Br J Surg *84(8)*: 1077-1080, 1997. PMID: 9278644.

18 Kato T, Yasui K, Hirai T, Kanemitsu Y, Mori T, Sugihara K, Mochizuki H and Yamamoto J: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy: Analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. Dis Colon Rectum *46(10 Suppl)*: S22-31, 2003. PMID: 14530655. DOI: 10.1097/01.DCR.0000089106.71914.00

19 Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Lassau N, Pignon JP, Ducreux M, Coyle C and Lasser P: Resection of liver metastases from colorectal cancer: The real impact of the surgical margin. Eur J Surg Oncol *24(3)*: 174-179, 1998. PMID: 9630855. DOI: 10.1016/s0748-7983(98)92878-5

20 Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamaguchi T, Muto T and Makuuchi M: Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. Arch Surg *137(7)*: 833-840, 2002. PMID: 12093342. DOI: 10.1001/archsurg.137.7.833

21 Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L and Vauthey JN: Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg *241(5)*: 715-22, discussion 722-724, 2005. PMID: 15849507. DOI: 10.1097/01.sla.0000160703.75808.7d

22 Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llado L, Lopez-Ben S, Codina-Barreras A and Mojal S: Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. Ann Oncol *18(7)*: 1190-1195, 2007. PMID: 17434896. DOI: 10.1093/annonc/mdm106
23 Hamady ZZ, Cameron IC, Wyatt J, Prasad RK, Toogood GJ and Lodge JP: Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: A critical appraisal of the 1 cm rule. Eur J Surg Oncol *32(5)*: 557-563, 2006. PMID: 16580811. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.02.001
24 Truant S, Séquier C, Leteurtre E, Boleslawski E, Elamrani M, Huet G, Duhamel A, Hebbar M and Pruvot FR: Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens. HPB 17(2): 176-184, 2015. PMID: 25041611. DOI: 10.1111/hpb.12316
25 Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D and Adam R: R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: Is it still a contraindication to surgery? Ann Surg *248(4)*: 626-637, 2008. PMID: 18936576. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31818a07f1
26 Sajid AK and Jeffrey BM: Intraoperative margin re-resection for colorectal cancer liver metastases. Hepatobiliary Surg Nutr *2(2)*: 108-112, 2013. PMID: 24570924. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2012.10.16
27 Palkovics A, Vereczkei A, Kalmár KN, Fincsur A, Kiss I, Németh B and Papp A: The issue of survival after colorectal liver metastasis surgery: Parenchyma-sparing *vs*. radicality. Anticancer Res *38(11)*: 6431-6438, 2018. PMID: 30396968. DOI: 10.21873/anticanres.13004
28 Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnemai-Azar AA, Felekouras E, Dillhoff M, Schmidt C and Pawlik TM: Parenchymal-sparing *versus* anatomic liver resection for colorectal liver metastases: A systematic review. J Gastrointest Surg *21(6)*: 1076-1085, 2017. PMID: 28364212. DOI: 10.1007/s11605-017-3397-y
29 Donadon M, Cescon M, Cucchetti A, Cimino M, Costa G, Pesi B, Ercolani G, Pinna AD and Torzilli G: Parenchymal-sparing surgery for the surgical treatment of multiple colorectal liver metastases is a safer approach than major hepatectomy not impairing patients' prognosis: A bi-institutional propensity score-matched analysis. Dig Surg *35(4)*: 342-349, 2018. PMID: 29032372. DOI: 10.1159/000479336
30 Moris D, Dimitroulis D, Vernadakis S, Papalampros A, Spartalis E, Petrou A, Pawlik TM and Felekouras E: Parenchymal-sparing hepatectomy as the new doctrine in the treatment of liver-metastatic colorectal disease: Beyond oncological outcomes. Anticancer Res *37(1)*: 9-14, 2017. PMID: 28011468. DOI: 10.21873/anticanres.11283
31 Robert JA and Naveenraj LS: Techniques of hepatic resection. J Gastrointest Oncol *3(1)*: 28-40, 2012. PMID: 22811867. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.006
32 Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, Harihara Y, Hui AM, Sano K, Ijichi M and Hasegawa K: Randomized comparison of ultrasonic *vs*. clamp transection of the liver. Arch Surg *136(8)*: 922-928, 2001. PMID: 11485528. DOI: 10.1001/archsurg.136.8.922
33 Elias D, Bonnet S, Honoré C, Kohneh-Shahri N, Tomasic G, Lassau N, Dromain C and Goere D: Comparison between the minimum margin defined on preoperative imaging and the final surgical margin after hepatectomy for cancer: How to manage it. Ann Surg Oncol *15(3)*: 777-781, 2008. PMID: 18165883. DOI: 10.1245/s10434-007-9697-9
34 Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L and Clavien PA: How should transection of the liver be performed? A prospective randomized study in 100 consecutive patients: Comparing four different transection strategies. Ann Surg *242(6)*: 814-822, 2005. PMID: 16327491. DOI: 10.1097/01.sla.0000189121.35617.d7
35 Gananadha S, Daniel S, Zhao J and Morris DL: An experimental evaluation of ablation devices for the local treatment of the liver resection edge. Eur J Surg Oncol *31(5)*: 528-532, 2005. PMID: 15878257. DOI: 10.1016/j.ejso.2005.02.022
36 National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th edition. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 21595115.
37 El Shobary M, Salah T, El Nakeeb A, Sultan AM, Elghawalby A, Fathy O, Wahab MA, Yassen A, Elmorshedy M, Elkashef WF, Shiha U and Elsadany M: Spray diathermy *versus* harmonic scalpel technique for hepatic parenchymal transection of living donor. J Gastrointest Surg *21(2)*: 321-329, 2017. PMID: 27798785. DOI: 10.1007/s11605-016-3312-y
38 Ferrero A, Russolillo N, Viganò L, Lo Tesoriere R, Muratore A and Capussotti L: Does Pringle maneuver affect survival in patients with colorectal liver metastases? World J Surg *34(10)*: 2418-2425, 2010. PMID: 20559637. DOI: 10.1007/s00268-010-0682-2
39 Pillai K, Akhter J, Chua TC, Shehata M, Alzahrani N, Al-Alem I and Morris DL: Heat sink effect on tumor ablation characteristics as observed in monopolar radiofrequency, bipolar radiofrequency, and microwave, using *ex vivo* calf liver model. Medicine *94(9)*: e580, 2015. PMID: 25738477. DOI: 10.1097/MD.0000000000000580
40 Kim C: Understanding the nuances of microwave ablation for more accurate post-treatment assessment. Future Oncol *14(17)*: 1755-1764, 2018. PMID: 29441813. DOI: 10.2217/fon-2017-0736
41 Ouyang G, Liu J, Wang P, Ren Y, Yi P, Zhou Q, Chen J, Xiang B, Zhang Y, Zhang Z and Li L: Multiple factors affect the regeneration of liver. Rev Assoc Med *64(9)*: 791-798, 2018. PMID: 30672999. DOI:10.1590/1806-9282.64.09.791
42 Michalopoulos GK: Liver regeneration. J Cell Physiol *213(2)*: 286-300, 2007. PMID: 17559071. DOI: 10.1002/jcp.21172
43 Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A and Iacono C: How much remnant is enough in liver resection? Dig Surg *29(1)*: 6-17, 2012. PMID: 22441614. DOI:10.1159/000335713
44 Deng G, Li H, Jia GQ, Fang D, Tang YY, Xie J, Chen KF and Chen ZY: Parenchymal-sparing *versus* extended hepatectomy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. Cancer Med *8(14)*: 6165-6175, 2019. PMID: 31464101. DOI: 10.1002/cam4.2515
45 Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, Schwarz L, Vauthey JN and Conrad C: Parenchymal-sparing hepatectomy in colorectal liver metastasis improves salvageability and survival. Ann Surg *263(1)*: 146-152, 2016. PMID: 25775068. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001194

Received January 11, 2020
Revised January 23, 2020
Accepted January 27, 2020