

UNIVEZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Nikica M. Grubor

**EVALUACIJA HIRURŠKE METODE
ABLACIJE TUMORA KAO OPTIMALNOG
NAČINA LEČENJA BILIJARNIH
MUCINOZNIH CISTADENOMA JETRE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2013

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Nikica M. Grubor

**EVALUATION OF A SURGICAL METHOD
OF TUMOR ABLATION AS AN OPTIMAL
TREATMENT OF BILIARY MUCINOUS
CYSTADENOMA OF THE LIVER**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2013

PODACI O MENTORIMA I ČLANOVIMA KOMISIJE

Mentor: **Akademik Prof. dr Radoje Čolović**

Univerzitet u Beogradu

Medicinski fakultet

SANU

Komentor: **Prof. dr Dragoljub Bilanović**

Univerzitet u Beogradu

Medicinski fakultet

Članovi Komisije: **Akademik Prof. dr Predrag Peško**

Univerzitet u Beogradu

Medicinski fakultet

SANU

Prof. Dr Miroslav Milićević

Univerzitet u Beogradu

Medicinski fakultet

Prof. Dr Pavle Milošević

Univerzitet u Novom Sadu

Medicinski fakultet

Datum odbrane:

*Za moje sinove
Nikolu, Luku i Petra*

PODACI O DOKTORSKOJ DISERTACIJI

Naslov doktorske disertacije:

Evaluacija hirurške metode ablacije tumora kao optimalnog načina lečenja bilijarnih mucinoznih cistadenoma jetre

REZIME

Uvod: Bilijarni cistadenom (BCA) i njegova maligna strana bilijarni cistadenokarcinom (BCACa) retki su cistični tumori poreklom iz bilijarnog sistema. Oni praktično predstavljaju dva lica jedne bolesti. Iako nisu brojne, tokom poslednjih nekoliko godina serije koje su objavljene dovoljne su da bi se BCA/BCACa razmotrili kao nozološka celina među tumorima jetre. Njihova histologija, prirodna istorija, forma i kliničke prezentacije, kao i dokazi o malignoj transformaciji, pouzdano su utvrđeni i čine ih različitim od drugih. Najčešće se pojavljuju kao multilokularne intrahepatične ciste, obložene benignim kubičnim ili cilindričnim epitelom, sa ćelijama koje proizvode mucin. Ako epitel pokazuje neoplastičnu degeneraciju, definiše se kao BCACa. Učestalost BCA procenjuje se na oko 5% od svih cističnih neoplazmi jetre i oko 20 puta je ređi od prostih cisti jetre. Javljaju se u svako životno doba, mada dominantno u srednjim godinama. Daleko češće su zastupljeni kod žena, čak u 85-95% slučajeva. Osnovni problem je što mnogi prođu neopaženo, zamenjeni sa drugim cistama jetre, ili je njihova dijagnoza postavljena sa zakašnjenjem. Operacija u drugom aktu ponekad je neophodna zbog pogrešnog dijagnostikovanja bolesti. S obzirom na njihov maligni potencijal i sklonost ka recidivu, smatra se da je kompletna resekcija tumora idealna jer može da ponudi najbolje šanse za izlečenje i može da bude jedina i definitivna terapija.

Cilj rada: Je da se prikaže naše iskustvo, zasnovano na analizi serije od 46 bolesnika prikupljene tokom 20 godina, kako bismo rasvetlili diferencijalno-dijagnostičke mogućnosti, predložili algoritam lečenja, kao i adekvatan hirurški tretman. Pri tom je neophodno utvrditi da li je resekcija parenhima jetre uvek potrebna i da li štedljiva ablacija tumora do parenhima jetre predstavlja optimalan i dovoljno radikalna način hirurškog lečenja. Namera je i da se prikaže i analizira u kojoj meri su prisutne displastične promene u tumoru, da li su one u vezi sa dužinom evolucije bolesti i da li postoji razlika u malignom potencijalu bilijarnih mucinoznih cistadenoma sa i bez mezenhimske „ovarijalne strome“. Pored svega, želimo da pokažemo da BCA spadaju u ređe tumore jetre, ali da se javljaju ipak znatno češće nego što se ranije mislilo. **Materijal i metode:** U pitanju je kohortna studija, u koju su uključeni bolesnici koji su se poslednjih 20 godina javili zbog sumnje na BCA jetre, a kod kojih je

nakon operacije dijagnoza potvrđena histološkim i, po potrebi, imunohistochemijskim ispitivanjem. Pored toga, izvršen je i ukupan, delom retrospektivni pregled pacijenata koji su bili podvrgnuti operaciji u periodu od januara 1994. do maja 2013. godine u tri hirurške ustanove: Klinici za digestivnu hirurgiju i Urgentnom centru Kliničkog centra Srbije (40+4 bolesnika) i Kliničko-bolničkom centru „Bežanijska Kosa“ (2 bolesnika). Svi klinički podaci su prikupljeni pregledom bolničkih istorija bolesti, redovnim kontrolnim pregledima i adekvatnim praćenjem toka bolesti. Kod svih ispitivanih osoba radili smo ultrasonografski pregled, CT, ređe MR i MRCP i ukoliko su bile neophodne, i druge dijagnostičke procedure. Naročito smo pažnju posvetili radiološkim nalazima: lokalizaciji tumora (intra- i ekstrahepatična), potom segmentnoj zastupljenosti, multilokularnoj građi, intracističnim internim septama, pojavi papilarnih izraštaja, zidnih kvržica, kalcifikacija, snabdevanju krvlju, kao i poboljšanju prikaza zida ciste i septi nakon aplikacije kontrasta tokom pregleda (CT ili MR). Posebno smo analizirali vrste i dužinu trajanja simptoma, odnos veličine tumora i dužine evolucije bolesti, odnos eventualnih displastičnih promena i maligne alteracije prema dužini evolucije i veličine tumora. Kod većine bolesnika smo, pre- i postoperativno, određivali vrednosti tumorskih markera (AFP, CA 19-9, CEA i CA 72-4). Preoperativno, a zatim prvog, trećeg i sedmog postoperativnog dana, rađeni su uobičajeni bolnički laboratorijski testovi, kao pokazatelji jetrene funkcije, koji su obuhvatali vrednosti bilirubina, AST, ALT, GGT, AF, protrombinsko vreme, albumine u serumu, kompletnu krvnu sliku. Intraoperativno smo kod svakog pacijenta radili biopsiju „ex tempore“ dela zida ciste, kako bi se utvrdilo postojanje epitela, mezenhimske strome i time potvrdilo postojanje BCA, odnosno BCACa. Naročito je bila važna diferencijacija u odnosu na „prostu“ cistu jetre ili neke druge cistične tumore. Na osnovu ovog nalaza bila bi doneta definitivna odluka o adekvatnoj operaciji. Pored toga, analizirali smo intracističnu tečnost na vrednosti tumorskih markera (CEA, CA19.9, AFP, CA72-4), citologiju i bakteriologiju, a potom vrednosti poredili između BCA i BCACa i prostih cisti. Na osnovu svih navedenih parametara određeni su prediktori za pojavu maligniteta kod BCA. Posebno smo analizirali hirurške tehnike: kompletnu ablaciju tumora, resekciju i fenestraciju, u odnosu na recidiv i pojavu maligne transformacije. Prve dve smo smatrali radikalnim, dok je fenestracija za ovu vrstu tumora bila palijativna metoda, koja je vrlo brzo dovodila do recidiva. Ablacija je podrazumevala praktično „odlublivanje“ tumora i njegovo odvajanje od parenhima jetre, čime se u stvari štedilo tkivo jetre, smanjilo krvarenje i potrebe za transfuzijom, sam oporavak ubrzao, a u pojedinim slučajevima izbegla bi se transplantacija jetre (centralno lokalizovani BCA). Što se tiče resekcionih procedura, primenjivane su uglavnom dve metode resekcije jetre: „klasična“

(*clamp-crush*) i radiofrekventna (RF) metoda. „Klasična“ podrazumeva resekciju uz privremeno smanjenje, pa čak i zaustavljanje krvotoka kroz jetru. RF-A (Radiofrequency Liver Ablation) tehnika koristi termalno oštećenje tkiva jetre oko izvora elektromagnetne energije, uz maksimalnu poštedu zdravog tkiva. Terminologija postupaka resekcije jetre izvršenih u ovoj studiji standardizovana je u skladu sa Brizbejn terminologijom. Dijagnoza BCA i BCACa praktično je bila moguća i potpuno sigurna tek nakon definitivne patohistološke analize. Ovaj nalaz je dopunjavan imunohistochemijskom analizom, gde je pažnja posvećena analizi epitela i strome. Epitel cistadenoma pokazuje jako i difuzno citoplazmičko bojenje sa antitelima citokeratina CK7, CK8, CK18 i CK19, tipičnih za bilijarni epitel. Vretenaste ćelije u stromi pokazuju snažnu difuznu obojenost citoplazme vimentinom i alfa-aktinom glatkog mišića (SMA), koji je specifičan za aktin, prisutan kod glatkih mišićnih ćelija, miofibroblasta i mioepitelnih ćelija. Detektovana je takođe stopa displazije i maligne alteracije u odnosu na patohistološki nalaz operacije recidiva, uz određivanje prediktora pojave recidiva. U radu su korišćene metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Prognostički značaj ispitivanih faktora koji utiču na pojavu maligniteta analiziran je univarijantnom i multivarijantnom logističkom regresionom analizom. Za analizu preživljavanja bolesnika sa cistadenomom jetre, opštu i do pojave recidiva, korišćena je Kaplan Meierova analiza, sa Log Rank testom za poređenje preživljavanja između ispitivanih grupa. Prognostički značaj ispitivanih faktora koji utiču na pojavu recidiva i ukupni mortalitet analiziran je univarijantnom i multivarijantnom Coxovom regresionom analizom. Pod statistički značajnom podrazumevana je vrednost verovatnoće $<0,05$. **Rezultati:** Tokom 20 godina zbog BCA jetre u ove tri hirurške ustanove operisano je ukupno 46 bolesnika - 42 žene i 4 muškarca, prosečne starosti $56,5 \pm 13,0$ godina (opseg 27-79). Izbor hirurške tehnike određivao je i pojavu recidiva. Najčešće rađena operacija je kompletna ablacija tumora (59%), potom fenestracija (28%) i resekcija (13%). Zabeležena je visoka statistička značajnost između pacijenata kojima je urađena operacija ablacije sa znatno ređom pojavom recidiva (11%), u odnosu na bolesnike kojima je urađena fenestracija, gde je recidiv zabeležen kod 77% ispitanika. Kao najčešće mesto lokalizacije recidiva istaknut je desni lobus jetre. Za pojavu recidiva prisustvo ovarijalne strome nije bilo od statističkog značaja. Istaknuta je visoko statistički značajna razlika u vremenu preživljavanja do pojave recidiva (za ablaciju 201 ± 13 meseci, za fenestraciju 43 ± 15 meseci) između različitih operativnih tehnika, kao i između bolesnika sa komplikacijama, gde se recidiv javljao znatno češće u odnosu na bolesnike bez komplikacija. Operacija fenestracije ciste (parcijalna resekcija) istaknuta je kao nezavisan prediktor pojave recidiva. Kao značajni

prediktori maligniteta kod ispitivane populacije izdvojeni su muški pol, prisustvo ikterusa, multilokularnost, preoperativne vrednosti AST, ALT, CA19-9, a kao najznačajniji prediktor izdvojen je marker CA 19-9. Iako nije uočena statistička značajnost (mali broj BCACa), trajanje simptoma kod pojave maligniteta je znatno kraće, sa medijanom 1,0 (0,4), za razliku od BCA, gde ona iznosi 5,0 (11) meseci. Medijana dužine evolucije bolesti značajno je duža kod BCACa i iznosi 78,0 meseci, za razliku od BCA (48,0 meseci). BCACa se javljao podjednako u oba lobusa jetre (najčešće u IV segmentu jetre, 40%), ali je učestaliji bio kod ekstrahepatične lokalizacije (40%). Pored toga, nismo zabeležili statističku značajnost u odnosu na prisustvo ovarijalne strome (OS) i pojave maligniteta. Kao značajni **prediktori preživljavanja** identifikovani su, pre svega, starost pacijenata, pol, prisustvo ikterusa, preoperativne vrednosti AST, ALT, AF, GGT, kao i postoperativne vrednosti PT, dok su kao najznačajni prediktori izdvojeni pol i preoperativna vrednost AF. Prisustvo mezenhimske ovarijalne strome („ovarian like“ strome) i zastupljenost displazije/maligne alteracije nije pokazalo statističku značajnost u odnosu na ukupan mortalitet.

Zaključak: Svaki recidiv neparazitarnе ciste jetre posle operacije ili nekog drugog tretmana treba da vodi sumnji na BCA. Nije bilo moguće preoperativno postaviti sigurnu dijagnostičku razliku između BCA i BCACa. Ona je bila moguća jedino definitivnim patohistološkim pregledom. Najveći broj cistadenoma jetre može se uspešno odstraniti ablacijom do zdravog tkiva jetre. Ova resekcija je kurativna i nudi relativno dobre prognoze. Obimnije resekcije su retko potrebne. Operacija fenestracije ciste (parcijalna resekcija) istaknuta je kao nezavisan prediktor pojave recidiva. Displatične promene u tumoru, kao i maligna alteracija, rastu sa dužinom evolucije bolesti. CA 19-9 je nezavisan prediktor pojave maligniteta. Pacijenti sa mezenhimskom „ovarijalnom stromom“ imaju manju sklonost ka malignoj transformaciji i indolentniji tok bolesti, za razliku od onih gde prisustvo ove strome nije potvrđeno. U toku sedam postoperativnih dana svi praćeni parametri jetrene funkcije vraćaju se na preoperativne vrednosti. Visok rizik lokalnog recidiva, tendencija maligne transformacije i moguće metastaze naglašavaju veliki značaj onkološkog praćenja svih pacijenata do kraja života, kako sa cistadenomom, tako i onih sa cistadenokarcinomom.

Ključne reči: cistadenom, jetra, maligna alteracija, ablacija, parcijalna ekscizija, recidiv

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Hirurgija

UDK broj:

DATA ON DOCTORAL DISSERTATION

The Doctoral thesis title:

Evaluation of a surgical method of tumor ablation as an optimal treatment of biliary mucinous cystadenoma of the liver

ABSTRACT

Introduction: Biliary cystadenoma (BCA) and its malignant side, biliary cystadenocarcinoma (BCACa), are rare cystic tumors originating from the biliary system. They are practically two sides of the same disease. Although not numerous, the recent years series that have been reported on are sufficient to consider BCA/BCACa as a nosological entity among tumors of the liver. Their histology, natural history, form and clinical presentations as well as evidences of malignant transformation have been reliably determined and make them different from others. They most often appear as multilocular intrahepatic cysts lined with benign cubic or columnar (cylindrical) epithelium with mucin-producing cells. If epithelium shows neoplastic degeneration, it is defined as BCACa. The incidence of BCA is estimated at about 5% of all cystic neoplasm of the liver, and it is about 20 times less common than simple cysts of the liver. It occurs at any age, although predominately in middle age. It is far more common in women, even in 85-95% of cases. The main problem is that many of them imperceptibly pass as other hepatic cysts or their diagnosis is delayed. A surgery in the second act is sometimes necessary due to the wrong diagnosis of the disease. Given their malignant potential and tendency to relapse, it is considered that the complete resection of the tumor is ideal because it can offer the best chance of cure and may be the only and definitive therapy.

Objective: To demonstrate our experience based on the analysis of a series of 46 patients gained during 20 years of work, in order to elucidate differential diagnostic possibilities, suggest the treatment algorithm, as well as an adequate surgical treatment. At the same time, it is necessary to determine whether the resection of liver parenchyma is always necessary and whether a sparing tumor ablation to the liver parenchyma is the optimal and sufficiently radical way of surgical treatment. To present and analyze the extent to which dysplastic changes are present in the tumor, whether they are related to the length of disease evolution and whether there is a difference in malignant potential of mucinous biliary cystadenoma with and without mesenchymal "ovarian stroma"? In addition, we want to show that BCA

belong to less frequent liver tumors, but that they still occur more frequently than it was previously thought.

Material and methods: The cohort study which involves patients who have approached us in the last 20 years due to the suspicion of liver BCA and in whom the diagnosis after surgery was confirmed by histological and immunohistochemical examination. Besides, a total, partly retrospective, review of patients who underwent surgery between January 1994 and May 2013 in three surgical facilities was performed: the First Surgical Clinic and the Emergency Centre of the Clinical Centre of Serbia (40+4 patients) and the Clinical Centre "Bežanijska kosa", 2 patients. All clinical data were collected by reviewing the hospital medical history, regular checkups and adequate monitoring of the disease. In all the examined persons we did the ultrasonic examination, CT, less often MRI and MRCP, and if they were necessary, other diagnostic procedures. Particular attention was paid to radiological findings: tumor localization (intra and extra-hepatic), then segmental representation, multilocular structure, intracystic internal septas, the occurrence of papillary growths, mural nodules, calcifications, blood supply and as well as the improvement of wall cysts and septa display after administering of contrast during the examination (CT or MRI). In particular, we analyzed the types and duration of symptoms, the relation of the size of tumor and the length of disease evolution, and the possible relation of dysplastic changes and a malignant alteration to the evolution length and the size of tumor. In most cases, pre-and post-operatively, we determined the value of tumor markers (AFP, CA 19-9, CEA and CA 72-4). As indicators of liver function, preoperatively and on the first, third and seventh day postoperatively, the usual clinical laboratory tests were performed which included: bilirubin values, AST, ALT, GGT, AF, the prothrombin time, albumin levels, the complete blood count. Intraoperatively in each patient the biopsy "ex tempore" of a section of the cyst wall was performed in order to determine the existence of epithelial, mesenchymal stroma, thus confirming the existence of BCA or BCACa. Differentiation in relation to a "simple" cyst of the liver or other cystic tumors was of a particular importance. Based on this finding, a final decision on the appropriate surgery would be made. In addition, we analyzed intracystic liquid on the value of tumor markers (CEA, CA19.9, AFP, CA72 -4), cytology and bacteriology, and then compared the values of BCA and BCACa and simple cysts. On the basis of all above parameters the predictors for the occurrence of malignancy in the BCA were determined. In particular, we analyzed the surgical techniques: a complete tumor ablation, resection and fenestrations with respect to the recurrence and the occurrence of malignant transformation.

The first two were regarded as radical, while the fenestration of this type of tumor was a palliative method that quickly led to relapse. The ablation implied practically a "detachment" of the tumor and its separation from the liver parenchyma, which in fact spared the liver tissue, reduced bleeding and transfusion requirements, and speeded up the recovery itself, and in some cases liver transplantation would be avoided (centrally localized BCA). As for resection procedures, generally two methods of liver resection were applied: the "classical" (*clamp-crush*) and the radiofrequency (RF) method. The "classical" method is a resection with a temporary decrease or even halt of the blood flow through the liver, whilst the RF-A (Radiofrequency Liver Ablation) technique uses thermal damage to the liver tissue surrounding the source of electromagnetic energy with maximum sparing of the healthy tissue. The terminology of liver resection procedures performed in this study was standardized in accordance with the Brisbane terminology. Diagnosis of BCA and BCACa was practically possible and completely reliable only after the definitive histopathological analysis. This finding was supplemented by immunohistochemical analysis, where the attention is paid to the analysis of epithelium and stroma. The cystadenoma epithelium shows strong and diffuse cytoplasmic staining with antibodies of cytokeratin CK7, CK8, CK18 and CK19, typical of biliary epithelium. Spindle cells in the stroma showed strong diffuse cytoplasmic staining by vimentin and alpha-actine of the smooth muscle (SMA), which is specific for the actin present in smooth muscle cells, myofibroblasts and myoepithelial cells. Also, a rate of dysplasia and malignant alterations with respect to the pathohistological finding of relapse surgeries was detected, with determining the predictors of recurrence. The paper used the methods of descriptive and inferential statistics. The prognostic significance of the studied factors that influence the occurrence of malignancies was analyzed by univariate and multivariate logistic regression analysis. For the analysis of survival, overall and up to the recurrence, of the patients with liver cystadenoma the Kaplan - Meier's analysis was used, with the Log Rank test to compare survival between the studied groups. The prognostic significance of the studied factors affecting recurrence and the overall mortality was analyzed by the univariate and multivariate Cox 's regression analysis. The probability value of < 0.05 was implied as statistically significant.

Results: During the 20 years, for liver BCA in these three surgical institutions the total of 46 patients, 42 women and 4 men, of an average age of 56.5 ± 13.0 years (range 27-79) were operated on. The choice of a surgical technique determined the recurrence. The most frequently performed surgery was the complete tumor ablation (59 %), then fenestration

(28%) and resection (13%). A high statistical significance was noticed between patients who underwent the ablation surgery with a much less frequent occurrence of relapse (11%), compared to the patients who underwent fenestration, where the recurrence was noted in 77 % of patients. As the most common site of localization of recurrence, the right lobe of the liver was highlighted. For the occurrence of relapse (recurrence) the presence of ovarian stroma was of no statistical significance. A statistically significant difference in the survival time to relapse was highlighted (for ablation 201 ± 13 months, for fenestration 43 ± 15 months) between different surgical techniques, and also between the patients with complications where the relapse occurred more frequently compared to the patients without complications. The cyst fenestration surgery (partial resection) was highlighted as an independent predictor of recurrence. As significant predictors of malignancy in the studied population the male sex, the presence of jaundice, multilocularity, preoperative values of AST, ALT, CA19 -9 were singled out, and as the most significant predictor, the marker CA 19-9. Although no statistical significance was noticed (a small number of BCACa) at the malignancy occurrence the duration of symptoms was significantly shorter, the median 1.0 (0.4) than at the BCA where it is 5.0 (11) months, and the median length of disease evolution is significantly longer and is 78.0 months long as opposed to the BCA (48.0 months). BCACa also appeared equally in both lobes of the liver (usually in the fourth segment of the liver, 40 %), but was more common in extra hepatic localization (40%). Apart from this, no statistically significant presence with respect to ovarian stroma (OS) and malignancy was noticed. As significant predictors of survival were primarily identified: the patient's age, gender, the presence of jaundice, the preoperative values of AST, ALT, AF, GGT and the postoperative values of PT, while the most important predictor was the sex and the preoperative value of AF. The presence of mesenchymal ovarian stroma ("ovarian like" stroma) and the presence of dysplasia/malignant alteration did not show any statistical significance with respect to the total mortality.

Conclusion: Each relapse of a nonparasitic liver cyst after surgery or any other treatment should lead to the suspicion of BCA. It was not possible to set up a reliable preoperative diagnostic difference between BCA and BCACa and it was possible only by definitive histopathological examination. The majority of liver cystadenoma can be successfully removed by ablation to the healthy liver tissue. This resection is curative and has a relatively good prognosis. Extensive resections are rarely necessary. The cyst fenestration surgery (partial resection) was emphasised as an independent predictor of recurrence. Dysplastic

changes in the tumor as well as a malignant alteration increase with the length of disease evolution. CA 19-9 is an independent predictor of malignancy. Patients with mesenchymal "ovarian stroma" have a lower incidence of malignant transformation and a more indolent course of disease, as opposed to those where the presence of stroma was not identified. During seven postoperative days all the monitored parameters of liver function returned to the preoperative values. The high risk of local recurrence, the tendency of malignant transformation and possible metastases emphasise the high importance of oncologic follow-up of all patients for life, both of those with cystadenoma and those with cystadenocarcinoma.

Keywords: cystadenoma, liver, malignant transformation, ablation, partial excision, recurrence

Research area: Medical sciences

Specific research area: Surgery

UDK number:

Sadržaj

1. Uvod	1
1.1. Istorijat hirurgije jetre.....	1
1.2. Embriologija jetre i žučnih vodova.....	8
1.3. Anatomija jetre.....	15
1.3.1. Morfološka anatomija jetre.....	15
1.3.2. Krvni sudovi jetre.....	17
1.3.3. Žučni vodovi jetre.....	22
1.4. Funkcionalna anatomija jetre.....	25
1.4.1. Klasifikacija po Heley and Schroy-u.....	26
1.4.2. Klasifikacija po Goldsmithu i Woodbourne-u (segmenti+subsegmenti).....	27
1.4.3. Klasifikacija po Couinaud-u (sektori+segmenti).....	28
1.4.4. Klasifikacija po Bismuth-u (sektori+segmenti).....	30
1.4.5. Klasifikacija po Takasaki-u (segmenti).....	31
1.4.6. FCAT klasifikacija.....	32
1.4.7. IHPBA-terminologija anatomije i resekcije jetre.....	33
1.4.8. Ryo A. i Cho A. reklasifikacija jetre.....	34
1.5. Laboratorijska ispitivanja, funkcionalne klasifikacije i testovi.....	40
1.5.1. Oštećenje jetrenog tkiva i funkcije jetre.....	40
1.5.2. Procena sintetske funkcije jetre.....	43
1.5.3. Parametri ekskretorne funkcije jetre.....	44
1.5.4. Parametri metaboličke funkcije jetre.....	45
1.5.5. Funkcionalne klasifikacije i testovi.....	46
1.5.6. Tumorski markeri.....	47
1.6. Dijagnostičke procedure.....	48
1.7. Klasifikacija tumora jetre.....	50
1.7.1. Klasifikacija cističnih i cistama nalik lezija jetre.....	52
1.8. Kratke karakteristike cistadenoma i cistadenokarcinoma jetre.....	54
1.8.1. Uvod i istorijat.....	54
1.8.2. Etiologija.....	56
1.8.3. Klinička prezentacija.....	57
1.8.4. Dijagnoza.....	59
1.8.5. Tretman bilijarnih mucinoznih cistadenoma.....	63
1.8.6. Patologija.....	64
1.8.7. Imunohistohemijska analiza.....	68
1.8.8. Prognoza.....	69
2. Ciljevi istraživanja i radna hipoteza	70
3. Materijal i metode	71
3.1. Pacijenti.....	71
3.2. Tehnika operativnog rada.....	72
3.3. Histopatološka analiza BCA.....	77
3.4. Praćenje i kontrola ispitanika.....	79
3.5. Statistička analiza.....	79

4. Rezultati istraživanja	81
4.1. Ispitivana populacija.....	81
4.2. Operativne tehnike.....	95
4.3. Malignitet	115
4.3.1. Prediktori maligniteta.....	124
4.4. Recidiv.....	125
4.4.1. Hirurško lečenje recidiva	131
4.4.2. Vreme do pojave recidiva.....	133
4.4.3. Prediktori pojave recidiva.....	134
4.5. Mortalitet.....	136
4.5.1. Vreme i prediktori preživljavanja.....	145
5. Diskusija	147
5.1. Algoritam postupaka u lečenju BCA.....	186
6. Zaključci	194
7. Literatura	197

1. Uvod

„Kralj Vavilona stoji na početku puta, na raskrsnici dva puta, da obavi proricanje; da pita znamenja-meša strele, da se savetuje sa odrazima, gleda u jetru.”

Biblija, Jezekilj 21:26

1.1. Istorijat hirurgije jetre

Tokom poslednjeg milenijuma, u vremenu koje je donelo gotovo neverovatne promene, napor u istraživanju jetre i bavljenje samom jetrom bilo je uvek veće nego interesovanje koje je pokazivano za bilo koji drugi organ. Smatralo se da je jetra sedište duše. Opisani su razni procesi u jetri, karakteristike bolesti opisane su preciznije nego u drugim slučajevima, a moderna medicina je u više navrata dala veliku potvrdu i potporu tim drevnim zapažanjima.

U to vreme su sveštenici i oni koji su se bavili okultizmom pridavali jetri vrlo veliki značaj, pre svega religijski. Za vreme Vavilonaca i Asiraca, pregled utrobe, u stvari pregled jetre, bio je najvažniji način proricanja budućnosti. Sveštenici stare Mesopotamije, koji su obavljali ritualna žrtvovanja životinja, stekli su precizna saznanja o veličini, boji i spoljašnjoj strukturi životinjske jetre. Vavilonski sveštenici su usavršavali svoju veštinu žrtvovanja i proricanja na posebno napravljenim modelima jetre. Nema sumnje da je najstariji glineni model jetra ovce iz vavilonskog hrama i datira oko 2000 godina pre nove ere. Svaka anatomska varijacija organa žrtvovane životinje beležena je na ovom modelu jetre stavljanjem drvenih klinova u odgovarajuće otvore, u oko 40 kvadratnih polja (slika 1).



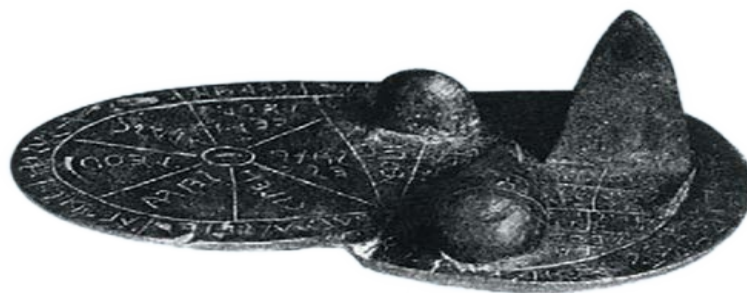
Slika 1. Vavilonski glineni model jetre ovce sa prikazom processus papillarisa (strelica), oko 2000. p.n.e. (British Museum, London)

Sumerska kultura takođe je dala više od 30 takvih glinenih modela jetre s klinastim natpisima koji datiraju iz 17. veka p.n.e. Nađeni su tokom iskopavanja u Mari (današnja Sirija) [1]. Neki glineni modeli s klinastim natpisima datiraju iz 13. ili 12. veka pre nove ere i otkriveni su tokom iskopavanja u Bogazköy (1933-1934) (današnja centralna Turska) [2].



Slika 2. Sumerski glineni model i jetre, 1700-1600. p.n.e. (iskopavanja u Mari) i 1260. p.n.e. (iskopavanje Bogazköy)

Etrurci su takođe usvojili ove metode proricanja, tako da jedini u to vreme imaju pravo verskih obreda i inspekcije jetre. Sačuvani su model jetre ovce izliven u bronzi i glineni model jetre (2. vek p.n.e).



Slika 3. Etrurski model jetre ovce u bronzi, 300-200. p.n.e.? (Muzej “Civico, Piacenza”) [3].

Aristotel od Stagire (384-322. p.n.e.) uveo je novu epohu u istraživanju jetre osnivanjem uporednog pristupa koji su činili anatomija i fiziologija. On je prvi opisao ekstrahepatične žučne vodove, a potom i osporio Hipokratov koncept po kome je žuč uzročnik bolesti u telu. Prvi je napravio razliku između jetrenih arterija i vena i razlikovao portnu venu unutar venskog sistema. Uveo je u upotrebu pojam aorta. Aristotel je smatrao da su osnovni zadaci jetre varenje hrane i čišćenje krvi, gde se dopunjuje sa funkcijom pluća. Po njemu, jetra i pluća su koncipirani kao komplementarni ekskretorni organi u telu. Iz “Aleksandrijske

medicinske škole” potiču prvi relevantni opisi anatomije jetre. **Herophilus** (334-280. p.n.e.) razlikuje dva lobusa jetre. On je, zahvaljujući opštem prihvatanju obdukcije u tadašnjem društvu, bio prvi koji je detaljno proučavao unutrašnju anatomiju čoveka i prvi otkrio mezenterijalne limfne čvorove i limfne sudove.

Erasistratus (300-250. p.n.e.) je uveo pojam „parenhim“ (tj. „izlio pored”) za jetreno tkivo, u uverenju da nastaje koagulacijom krvi iz jetrenih sudova. Prvi je pretpostavio prirodu intrahepatične mreže kapilara [4]. Interesantno je napomenuti da je parenhim jetre smatrao potpuno beskorisnom strukturom. Takođe je opisao po prvi put „Choledochos“, za koji je verovao da apsorbuje suvišnu i štetnu žuč, odvođeći je daleko od jetre. Smatrao je da zaustavljanje tog toka žuči može da dovede do žutice (opstruktivna žutica!) i upale jetre.

Celsus (30. p.n.e-50. n.e.), kao predstavnik „Rimske medicinske škole”, dobro je poznat po svojim osam tomova „De Medicina“, koji su sačuvani do danas. Celsus se bavio razmatranjem celokupnog područja medicine tog vremena i uveo je preciznu latinsku terminologiju. Takođe je dao vrlo impresivne i precizne opise operacija na jetri.

Galen (130-200.) je, izučavajući anatomiju, stvorio fenomenalan, samostalni medicinski sistem koji je bio dominantan i čiji su se spisi izučavali više od 1500 godina. On je opisao anatomiju jetre bolje i preciznije nego bilo ko pre njega. Slezinu, žučnu kesu i bubrege smatrao je ekskretornim organima, odgovornim za „čišćenje” jetre. Uvideo je da su oboljenja bilijarnog trakta poseban klinički entitet. Tvrdio je da je jetra superiornija u odnosu na sve ostale trbušne organe i da je izvor životne snage. On je, u cilju istraživanja, prvi ligirao jetrenu venu kod živih životinja. Koristeći pažljivu disekcionu tehniku opisao je morfologiju, unutrašnju građu jetre mnogih životinjskih vrsta i uveo podelu jetre na pet lobusa. Sledeći ranije zapise Rufusa iz Efesa, izdiferencirao je nekoliko vrsta nastanka ikterusa, a same ideje su identične modernim patogenim konceptima mehaničkog, toksičnog ili hemolitički indukovano ikterusa. On se može opravdano smatrati utemeljiteljem naučno orijentisane hepatologije [5].

Nakon ovih otkrića sledi stagnacija u istraživanju; nije bilo nekih značajnih novina na polju morfologije i fiziologije jetre. Prekretnica je napravljena objavljivanjem udžbenika „*Anatomia Mundini*” (**Mondino de Luzzi**, Bologna 1316), gde su zabeleženi svi dotadašnji opisi anatomije jetre, a rad je utemeljen na prvim javnim obdukcijama koje su izvedene 1306. i 1315. godine. Ovaj udžbenik je gotovo dva veka bio neprikosnoven u izučavanju anatomije jetre.

Paracelsus (1493-1541) je označio kraj prve epohe istraživanja jetre, smatrajući je mestom raznih hemijskih procesa, intenzivnog metabolizma i transformacija raznih hranljivih materija. Theophrastus Bombastus of Hohenheim (Paracelsus) pretrpeo je mnoge teške napade dovodeći u pitanje do tada neprikosnovenu Galenovu doktrinu.

Prava crta razgraničenja između antičkog shvatanja anatomije jetre i moderne naučne doktrine povučena je 1543, objavljivanjem dela „*De corporis humani fabrica libri septem*“ **A. Vesaliosa**, koji je time postao osnivač savremene anatomije. On je uveo i uniformnu latinsku nomenklaturu. Na osnovu pažljivo sprovedenih istraživanja, morfologija jetre i njeni krvni sudovi prvi put su predstavljeni u sedam knjiga. Ovim delom, prethodno dugo održavano uverenje da se jetra sastoji od četiri ili pet različitih režnjeva, kao i Galenova dogma da je jetra poreklo kompletnog venskog sistema, potpuno su diskreditovani i odbačeni.

Segmentnu anatomiju jetre prvi je opisao **Francis Glisson** iz Cambridgea u svojoj knjizi „*Anatomia hepatis*“, objavljenoj 1654. godine [6]. Ovo kapitalno delo predstavljalo je veliki rad iz oblasti hepatologije. Prikazani su precizni opisi sa ilustracijama odnosa između hepatičnih arterija, hepatičnih vena i vene porte. Glison je predvideo postojanje sitnih vaskularnih kanala koji povezuju portni i hepatični venski sistem, iako nije imao mikroskop. Dao je ogroman doprinos proučavanju hepatičnih krvnih sudova i njihove topografije. Njegov rad je, i pored svega toga, ostao zaboravljen tokom narednih 300 godina.

Uprkos tome što je sistematizovana i elektivna resekciona hirurgija jetre kao grana digestivne hirurgije relativno mlada, istorijat zahvata na jetri datira dosta davno i prilično je bogat. Početkom 17. veka **Fabricius Hildanus** je uradio debridman malog dela jetre zbog povrede koja je nanesena nožem. Više hirurga tokom 18. veka referisalo je slične slučajeve. Prvi neuspešni pokušaj resekcije jetre zbog tumora učinio je **Luis** novembra 1886. godine, kada je ekscidirao solidan tumor, uz ligiranje „na slepo“ preostalog parenhima jetre. Pacijent je egzistirao 6 sati nakon operacije zbog obilnog krarenja [7]. Prateći razvoj hirurgije jetre, paralelno se razvijala i anestezija. Otkrića na tom polju i, kao i na polju asepsa, omogućila su dalje intenzivnije i obimnije hirurške procedure na jetri. Osim toga, naučnici su sagledali i ponudili nove činjenice u pogledu funkcionalne rezerve i mogućnosti regeneracije jetre koje su, opet, ohrabrujuće delovale opravdavajući dalji razvoj resekcione hirurgije. Prvu uspešnu elektivnu resekciju jetre (levu lobektomiju) zbog tumora levog lobusa, nastalog usled kompresije steznikom koji se u to vreme nosio, izveo je **Carl Langenbuch** iz Berlina, 18. januara 1887. godine [8]. Resecirani lobus bio je težak 370 grama. Langenbuch je nekoliko

sati posle operacije bio prinuđen da uradi reintervenciju zbog jakog krvarenja iz preostalog parenhima, kad je dodatno učinio ligiranje krvnih sudova hilusa jetre. Pacijentkinja se, uprkos obimnosti zahvata i komplikacijama, oporavila i preživela. Od tada je veliki broj hirurga dao svoj doprinos rešavanju bitnih problema vezanih za resekciju jetre (preoperativna priprema, tolerancija jetre na ishemiju, izbor operativne metode-obima resekcije, kontrola hemostaze).

Vrlo važnim, praktično revolucionarnim otkrićem, smatraju se rezultati koje su referisali najpre **Gluck** 1883, a potom **Ponflick** 1889. god., a zasnovani su na eksperimentalnim istraživanjima na životinjama sa zaključkom i tvrdnjom da je moguće resecirati 70-80% tkiva jetre a da njena funkcija bude sačuvana.

Prvi američki hirurg **McLane Tiffany** iz Baltimora 1890. godine radi parcijalnu resekciju jetre zbog benignog tumora [9], a naredne godine uspešnu resekciju jetre zbog karcinoma izvodi i **Lucke** [10]. Već 1892. godine u literaturi je bilo objavljeno 20 slučajeva resekcije jetre [11]. **Keen** 1899. godine u literaturi nalazi 76 slučajeva resekcije jetre (smrtnost je iznosila 17%), kojima pridodaje i svoja 4, opisujući ih kao levu lobektomiju (danas se smatra da su to ipak bile prve lateralne segmentektomije) [12]. Samouverenost u ovoj hirurgiji pokazao je već nakon svoje treće elektivne resekcije jetre (urađene 23. aprila 1899. god.), tvrdeći u svom izveštaju da bez oklevanja može da resecira gotovo svaki tumor jetre, bez obzira na njegovu veličinu. On je i svojim stavovima nagovestio razvoj elektivne hirurgije jetre. **Wendel** je 1911. godine saopštio prvi slučaj desne lobektomije zbog primarnog tumora [13], a prvo uspešno uklanjanje metastaze kolorektalnog karcinoma publikovao je **Cattell** 1940. godine [14]. **Wangensteen** je izveo „slučajnu“ parcijalnu hepatektomiju prilikom izvođenja gastrektomije zbog karcinoma želuca sa direktnom infiltracijom levog lobusa jetre [15]. Prvi anatomski korektan opis leve lateralne segmentektomije dao je **Raven** 1948. godine, zbog metastatskog tumora karcinoma kolona [16]. **Lortat-Jacob** i **Robert** su 1952. godine dali detaljan opis desne lobektomije [17].

Prvu transplantaciju ljudske jetre uradio je **Thomas Starzl** sa saradnicima aprila 1963. godine u Americi. Pacijent je umro na operacionom stolu zbog masivne hemoragije, čiji je uzrok bila fibrinoliza. Prva uspešna transplantacija istog tima bila je 1967. godine. Najveći problem toga vremena bila je vrlo skromna imunosupresivna terapija. Jednogodišnje preživljavanje do 1979. godine dostiglo je 50% pacijenata [18].

Kontrola hemostaze. Hirurzi su vrlo brzo uvideli da nema uspešne hirurgije jetre bez dobrog poznavanja same anatomije, usavršavanja tehnike, a naročito kontrole krvarenja. To je i dalje

bio najveći problem i bilo je više pokušaja da se on reši. Napori su činjeni u rasponu od korišćenja tupe igle pri postavljanju hemostatskih šavova, korišćenja vrelog vazduha, tečnog gasa, posipanja resekcione površine adrenalinom, do tamponade i raznih drugih mera [4]. Interesantno je napomenuti dovitljivost hirurga u radu, o čemu su pisali **Kousnetzoff i Pensky** 1896. godine. Oni su koristili savitljivu iglu za šavove na jetri, uveli su postavljanje demarkacionih šavova pre resekcije jetre, a samu reseciranu površinu tamponirali su gazom koju su izvodili kroz rez u spoljnu sredinu. Kod klinastih resekcija preko gaze (natopljene jodoformom) kojom su tamponirali ranu, stavljali su šavove, gazu izvodili spolja i vadili je nakon 10 dana [19]. Veliki broj autora je nakon toga nastojao da da svoj doprinos ovom velikom problemu, tako da se pojavila široka lepeza hemostatskih rešenja sa različitim tehnikama i vrstama sutura, koja nisu dala ohrabrujući rezultat. Prekretnica je bila u radu **Garrea**, objavljenom 1907. godine, koji je prepuručio identifikaciju intrahepatičnih krvnih sudova i njihovo pojedinačno ligiranje svilom, kao i dodatne šavove jetre [20]. Pored toga, on je prikazao i 6 pacijenata kojima je uradio resekciju jetre bez smrtnog ishoda. Njegov metod je bio uglavnom prihvaćen. **Madding i Peniston** su 1957. godine sistematizovali do tada poznate načine hemostaze, istovremeno kritikujući i odbacujući mnoge od njih [21].

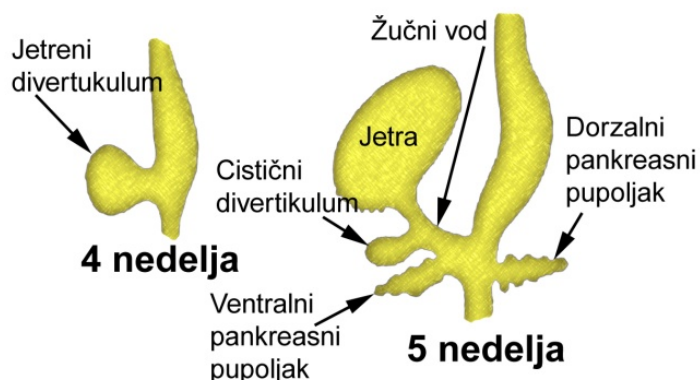
Pored potrebe za definitivnom hemostazom, ukazala se i potreba za privremenom kontrolom intraoperativnog krvarenja radi lakšeg, bržeg i preciznijeg izvođenja hirurških zahvata na jetri. U tu svrhu korišćene su razne kleme, tamponada, turnike, manuelna kompresija. Najznačajnije promene doneo je 1908. godine **J. Hoggart Pringl**, objavljivanjem svojih iskustava u zbrinjavanju krvarenja nastalih povredom jetre [22]. On je kontrolu krvarenja u toku operacije uspostavljao primenom digitalne kompresije hepatoduodenalnog ligamenta, odnosno dolaznih (aferentnih) krvnih sudova jetre, smanjujući dotok krvi u jetru i reseciranu ili povređenu površinu. Iako nijedan od 4 prikazana pacijenta nije preživeo operaciju, pravilno je shvaćena korisnost ove metode. Ovaj postupak, danas poznat kao „Pringlov manevar”, široko je prihvaćen u hirurškoj praksi. Daljim razvojem hirurgije obavljani su brojni eksperimentalni radovi na životinjama u smislu testiranja izdržljivosti i reaktivnosti tkiva jetre na primenu ove privremene ishemije, kao i pronalaženja idealnog načina hemostaze, što podrazumeva minimalan gubitak krvi i što bolju toleranciju jetre na sve veće, obimnije i zahtevnije resekcione procedure. Rezultat takvog razmišljanja su brojne modifikacije Pringlovog manevra, ne samo u pogledu trajanja (pomeranja vremenskih granica izdržljivosti tkiva jetre na ishemiju) već i u pogledu samog načina izvođenja.

Stalnim razvojem i usavršavanjem hirurške tehnike, anestezije i reanimacije, kao i tehnološkim unapređenjem neophodne prateće opreme i imunosupresivne terapije, došlo je ne samo do značajnih poboljšanja rezultata već i do mogućnosti uvođenja novih vrsta operacija i transplantacija, a potom i do transplantacije redukovanog grafta kod dece, transplantacije podeljene jetre itd.

Analizirajući istorijat hirurgije jetre i bolesti jetre uopšte, današnja epoha istraživanja može se sa pravom nazvati „vreme biomolekularne hepatologije“. Ne samo tehnike, utemeljene na osnovama biohemije, histologije, genetike, koje se koriste u ispitivanju, već i terapija bolesti jetre, sve će više biti određena ovim biomolekularnim istraživanjima. Ostaje da se vidi kakav i koliki će benefit imati hirurgija od ovog velikog civilizacijskog iskoraka i napretka.

1.2. Embriologija jetre

Hepatobilijarni sistem se razvija tokom druge polovine osme nedelje embrionalnog razvoja. Taj period je poznat kao organogenetsko razdoblje (organogeneza) [23]. Mnoge anatomske varijacije bilijarnog sistema nastaju kao posledica pojava tokom ovog perioda [24]. Jetra se u embrionu razvija među prvim organima i brzo postaje jedan od najvećih organa u fetusu [25]. Približno 22. dana u endodermu sluznice kaudalnog dela prednjeg creva, u neposrednoj blizini poprečnog septuma, pojavljuje se malo endodermalno zadebljanje, jetrena ploča [26]. Oko 25-26. dana nastaje proliferacija ove jetrene ploče i njena invaginacija u predelu kaudalne regije septum transversum, pri čemu se formira jetreni divertikulum (slika 4). On dalje nastavlja nagli rast u mezoderm poprečnog septuma, deleći se pri tom na dva dela, kranijalni i kaudalni. Veći, gornji deo divertikuluma daje ćelije za primordijum kao osnovu za parenhim jetre, dok se njen vrat izdužuje da bi postao ekstrahepatična porcija hepatičnog voda [23, 27]. Ova dva pupoljka peteljkom od koje će se formirati duktus choledochus ostaju povezana sa ventralnim zidom budućeg duodenuma.

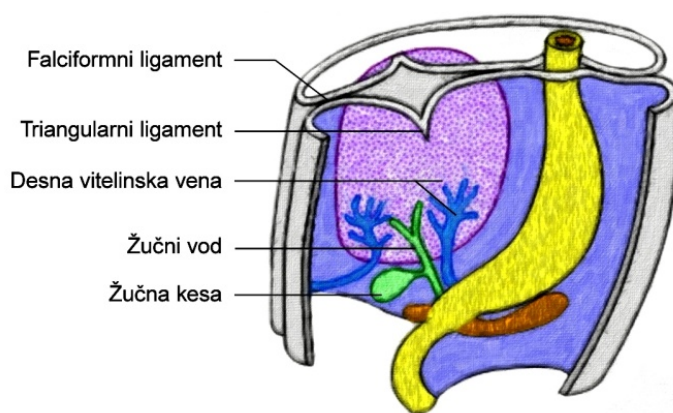


Slika 4. Formiranje jetrenog pupoljka (4. nedelja) i bilijarnog stabla (5. nedelja)

Do pete nedelje svi elementi bilijarnog stabla su prepoznatljivi [28,29]. U međuvremenu, žučni kanalići počinju da se razlikuju od jetrenih ćelija. Tokom pete nedelje jetreni mezoderm indukuje i stimuliše endodermalne ćelije divertikuluma da se dele i razvijaju u hepatocite ili epitelni sloj intrahepatičnih bilijarnih vodova, a razvoj endodermalnih hepatocita stimuliše jetreni mezoderm da se diferencira u endotelne ćelije jetrenih sinusoida. Vezivno hemopoetično tkivo jetre i Kupfferove ćelije su mezenhinskog porekla, iz dva izvora, septum transversum i ćelija nastalih iz mezenhinskog sloja celomske šupljine, koje aktivno urastaju u septum transversum.

Manji kaudalni deo jetrenog divertikuluma formira žučnu kesu i cistični kanal [30]. Čelije koje formiraju žučnu kesu i ductus cysticus su iz histološki različite populacije endodermalnih ćelija. Varijacije u razvoju žučne kese i ekstrahepatičnog žučnog voda nastaju od razvojnih anomalija koje se javljaju u toku 4. nedelje.

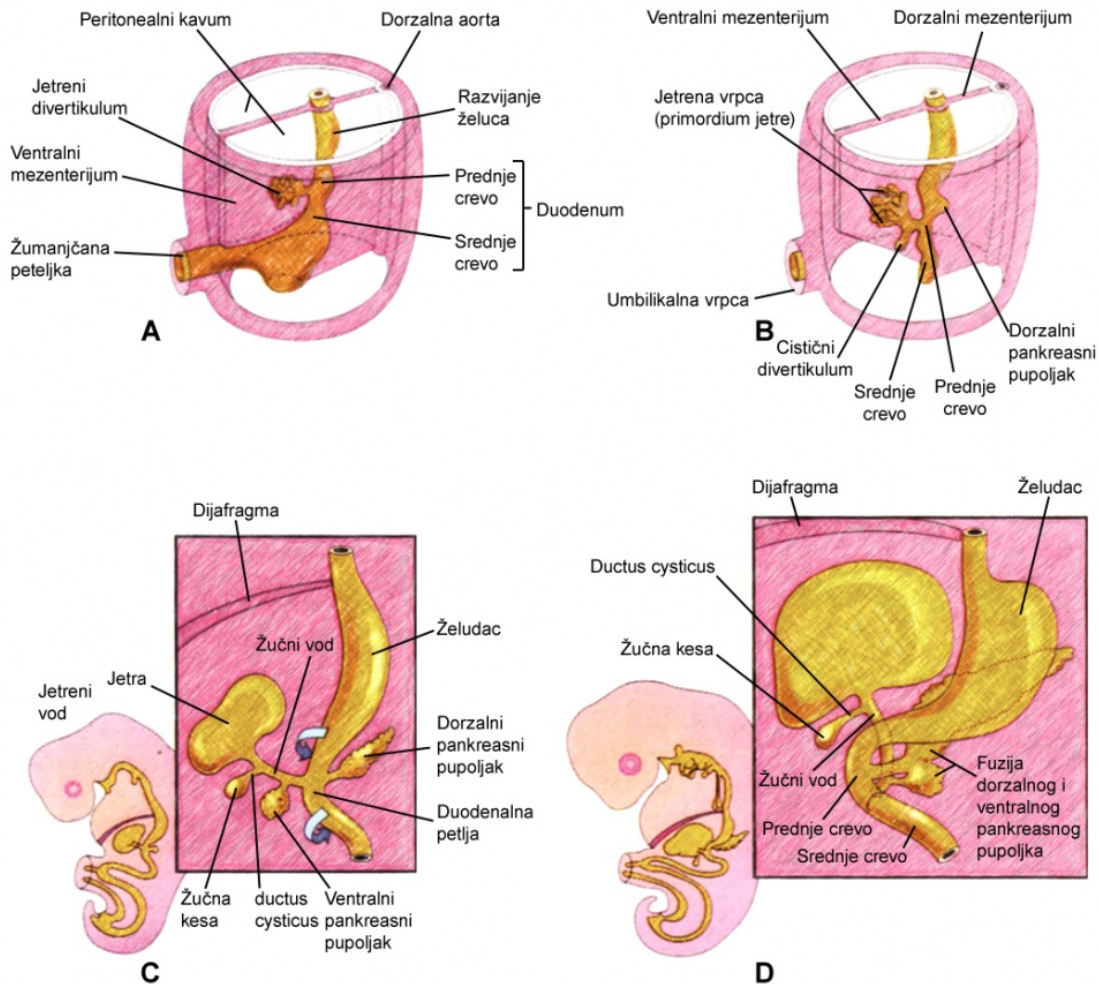
Tokom 5. nedelje nastaje bujna proliferacija u jetrenim ćelijama, koja koincidira sa elongacijom ekstrahepatične duktalne strukture. Formira se dvanaestopalačno crevo, a do kraja 5. nedelje se popunjava i biva okludiran epitelnim ćelijama lumen creva i ekstrahepatičnog bilijarnog aparata.



Slika 5. Formiranje jetre iz jetrenog pupoljka – embrion star 5 nedelja

Na početku 6. nedelje rastuća masa jetre se svojim ispupčenjem odvaja od srednjeg sloja (dijafragmalni deo) septum transversuma, zauzimajući poziciju kao prava abdominalna struktura između slojeva ventralnog mezenterijuma, formiranih zatvaranjem creva i njegovog zida. Tokom 6. nedelje dolazi do rekanalizacije ekstrahepatičnih žučnih vodova kroz proces „vakuolizacije”, koji nastaje degeneracijom ćelija koje “okludiraju” lumen, počinjući od duodenalnog kraja. Rezultat nepotpune rekanalizacije je kasnije stvaranje septiranog ductus hepaticus communisa. Duktalna atrezija jedna je od najozbiljnijih nevolja neonatalnog bilijarnog sistema. Javlja se u jednom slučaju na 10-15.000 rođenih i ranije je smatrana kao jedan od neuspeha potpune rekanalizacije. Danas se, međutim, smatra da je sekundarni fenomen nastao kao posledica upalnog procesa koji vodi do sklerozacije rekanalisanog voda, a kao glavni uzrok smatra se virusna infekcija [25]. Razvoj ventralnog i dorzalnog dela pankreasa unutar dorzalnog mezenterijuma dovešće pri kraju ove nedelje do njihove potpune fuzije i formiranja definitivnog pankreasa.

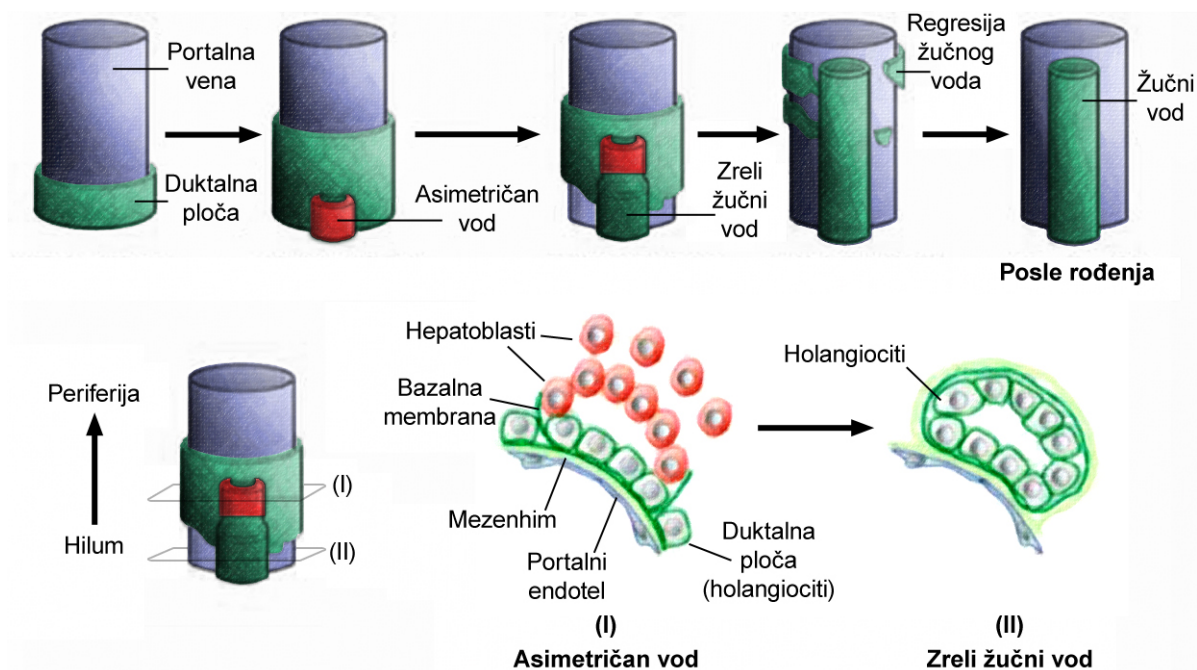
Intrahepatični bilijarni sistem je formiran već u 10. nedelji [29]. Do 6. nedelje zajednički žučni vod i ventralni pankreasni pupoljak rotiraju se oko duodenuma za 180° u smeru kazaljke na satu. Nakon završetka ove rotacije ulaz zajedničkog žučnog voda je postavljen u predelu leve zadnje strane dvanaestopalačnog creva. Tako da se već na početku 7. nedelje žučni i pankreasni vod završavaju u zatvorenom kavitetu duodenuma.



Slika 6. Progressivne faze u razvoju duodenuma, jetre, ekstrahepatičnog bilijarnog sistema i pankreasa, **A** 4. nedelja; **B-C** 5. nedelja; **D** 6. nedelja. Treba imati na umu da se položaj žučnog voda i ulaz u duodenum polako rotiraju od svog početnog ventralnog položaja (**C**) na dorzalni (**D**). To objašnjava zašto žučni vod prolazi posteriorno na prvi deo duodenuma i glavu pankreasa i kako se ventralni pupoljak pankreasa spaja sa dorzalnim pupoljkom.

Godine 1906. Moschcowitz je sugerisao da neparazitarne jetrene ciste i cistični tumori nastaju iz aberantnih žučnih vodova, formiranih tokom intrauterinog života [31]. Jedan važan korak u tom procesu, o kome je malo šta poznato, jeste mehanizam odgovoran za određivanje lokacije u duktalnoj ploči u kojoj će se formirati zreli žučni kanali. Malo je verovatno da je to

slučajni proces, jer da jeste, rezultat bi bilo formiranje bilijarnih struktura na različitim lokacijama unutar duktalnih ploča (u odnosu na proksimalno-distalnu osu), što bi rezultiralo isprekidanošću bilijarnog stabla. Primamljiva je spekulacija da je mesto formiranja žučnog voda unutar duktalne ploče pod uticajem prisutnosti bilijarnih struktura, koje se nalaze više proksimalno u jetri, ali nije bilo značajnijih studija za procenu ovog pitanja. Tu bi eventualno mogla da budu predodređena mesta u duktalnoj ploči gde se žučni vodovi formiraju, možda i zbog lokalnih signala koji potiču iz portne vene ili mezenhima portne vene. To bi značilo da postoji heterogenost u ekspresiji signalnih molekula u portnom mezenhimu i to takvih da samo specifične i unapred određene lokacije unutar mezenhima portne vene izazvaju signale koji indukuju formacije žučnih vodova. Međutim, mehanizam kojim se vodovi izdužuju u svojoj uzdužnoj osi ostaje nejasan. Sve do nedavno vrlo malo se znalo o kontroli transkripcije morfogeneze žučnih vodova i formiranja bilijarnih cista. Više studija objavljenih poslednjih nekoliko godina počelo je da rasvetljava mrežu faktora koji su neophodni za bilijarnu morfogenezu. Zanimljivo je da mnogi geni igraju važnu ulogu i u bilijarnoj morfogenezi i u diferencijaciji hepatoblasta. Često je teško utvrditi da li se aberantni vod stvara zbog uloge određenih gena u regulisanju formiranja žučnih vodova ili kao posledica abnormalne hepatoblastne diferencijacije, ili pak oboje. Morfologija intrahepatičnih bilijarnih vodova počinje holangiocitima koji oko portne vene prave jedan kontinuirani sloj ćelija koji se zove duktalna ploča. Ubrzo nakon toga središnja područja duktalnih ploča postaju dvoslojna i razvijaju luminalne strukture koje čine zreli žučni vodovi. Primitivne jetrene ćelije rastu, stvarajući listiće ćelija. U šestoj nedelji će se unutar tih listova ćelija pojaviti prvi žučni kanalići. Tokom 9-10. nedelje razvoja pojavljuju se intrahepatični žučni kanalići, kao jedan sloj primitivnih epitelnih ćelija koje okružuju portne puteve. Trinaeste nedelje pojavljuje se drugi sloj ili list ćelija. Rezultat toga je stvaranje dvoslojnih cilindara, s prorezom poput lumena između slojeva (slika 7). Ovaj dvoslojni cilindar predstavlja duktalnu ploču [26], kako ju je nazvao Hammar 1926 [32]. Nakon trinaest nedelja ta cilindrična ploča menja svoj oblik u mrežu kanalića, koji predstavljaju viši stepen embrionalnih žučnih vodova, ali se još uvek nalazi periportno.



Slika 7. Tokom razvoja žučnih vodova holangiociti najpre formiraju prsten od ćelija, čineći tako „duktalnu ploču” oko grana vene porte. Hepatoblasti dolaze u kontakt sa duktalnom pločom i ocrtavaju lumen prolaznih asimetričnih vodova. Kada se hepatoblasti na parenhimskoj strani asimetričnih kanala diferenciraju od holangiocita, vodovi koji postaju simetrični (potpuno se definišu holangiociti) okružuju se mezenhimom portne vene. Vodovi rastu iz hiluma prema periferiji lobusa jetre, a taj rast omogućava da se na različitim nivoima duž razvojne ose hilum-periferija mogu otkriti različiti nivoi sazrevanja žučnih vodova.

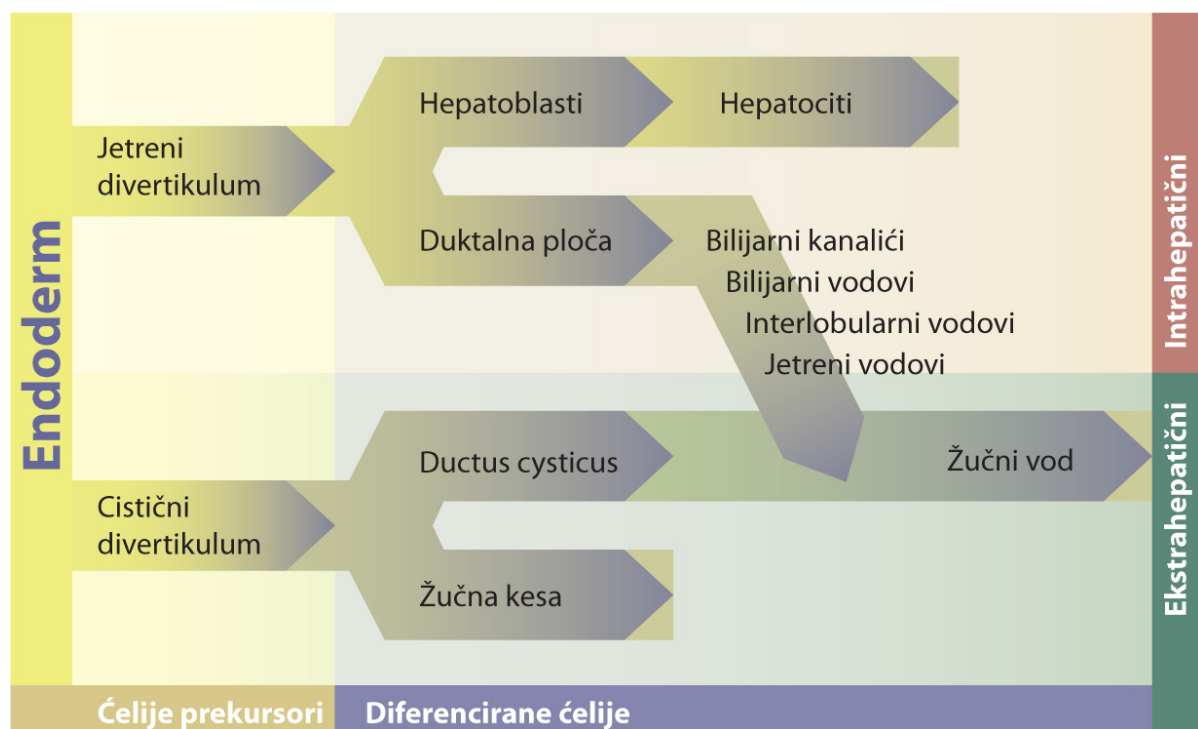
Malformacije duktalne ploče postoje kada ima ili premalo ili previše ovih dvoslojnih cilindara [33]. Jetrene ciste, cistični tumori i druge manifestacije fibropolicistične bolesti jetre rezultat su viška duktalnih pločica. S druge strane, kod intrahepatičnih žučnih atrezija ima premalo žučnih vodova jer su sve duktalne pločice uništene [33]. Clotman i saradnici su u eksperimentima na miševima uverljivo pokazali da oni koji imaju malformacije duktalnih ploča, razvijaju bilijarne ciste i imaju ageneziju žučne kese [34]. Inicijalne duktalne ploče su primećene u središnjem delu jetre. Kako se jetra razvija, nove duktalne ploče pojavljuju se prema njenoj periferiji. Kao rezultat toga, duktalne ploče u ranim fazama razvoja prisutne su prema periferiji jetre, dok su u zrelijem stadijumu locirane u sredini.

Proučavanjem jetre fetusa u svim fazama uočeno je da se primitivni (nerazvijeniji) intrahepatični žučni vodovi nalaze uglavnom periferno. Dakle, kod oboljenja organa, povezanost fibroze i zahvaćenosti stepena žučnog kanala pokazaće različite varijante fibropolicistične bolesti, ciste jetre, cistadenome, Carolievu bolest, ciste hloedohusa itd.

Proizvodnja žuči počinje u 12. nedelji. „Odrasle”, zrele bilijarne duktalne ćelije karakteriše **citokeratin 19**. Fetalne bilijarne duktalne ćelije sadrže ovu supstancu od 9-10. nedelje. Isto tako, ovaj se citokeratin nalazi i u zidovima jetrenih cista, što može da sugeriše njihovu etiologiju [35,36].

Tabela 1. Glavni događaji koji se javljaju u razvoju jetre i odgovarajuća starost embriona u kojoj se te promene dešavaju

Starost embriona	Razvojna manifestacija
18. dan embriona	Zadebljanje endodermalnog epitela na prednjem crevu
23. dan embriona	Endodermalni kord hepatoblasta čini invaziju mezenhima
8-12. nedelja	Periportni hepatoblasti produkuju citokeratin i formira se duktalna ploča
12. nedelja	Duktalna ploča započinje remodeliranje (pregradnju)
25. nedelja	Duktalna ploča postaje diskontinuirana, započinje formiranje žučnih vodova
35. nedelja	Većina portnih puteva ima 1-2 žučna voda
Rođenje - 4 nedelje posle porođaja	Sazrevanje bilijarnog stabla do >7 generacije, potpuna regresija duktalne ploče



Definitivna jetrena struktura determinisana je sa dva vodeća principa. Prvi princip je postizanje simetrije u rasporedu aferentnih i eferentnih sudova, kao i njihovog relativno ujednačenog rasporeda unutar same jetre. Drugi važan princip jeste okruženost sinusoida sa jednim slojem hepatocita na taj način da svaki hepatocit ima najmanje dve sinusoidne površine. Kao rezultat ovog prvog principa omogućena je podela jetre u pravu desnu i levu jetru na temelju sekundarnog grananja (levo i desno) krvnih sudova, kao i formiranje osam

jetrenih segmenata, na osnovu tercijarnog i 4. nivoa grananja [37]. S druge strane, maksimalnu veličinu u odnosu na telo jetra dostiže u 9. nedelji razvoja. Ona raste ubrzano i uskoro ispunjava najveći deo abdominalne duplje. Lobulacija jetre zapaža se krajem embrionalnog i početkom fetalnog perioda razvitka, kada su u njoj formirane centralne venule i portni prostori. Prvobitno su desni i levi lobus iste veličine, a zatim desni postaje veći. Lobus caudatus i lobus quadratus razvijaju se kao delovi levog lobusa.

Hemopoeza počinje tokom 6. nedelje i uglavnom je odgovorna za ubrzan rad i relativno velike dimenzije ovog organa tokom drugog meseca [37]. Oko 9. nedelje ovaj brzi rast dovodi do toga da jetra čini 10% ukupne težine fetusa. Za ovu hepatomegaliju najverovatnije su odgovorne hematopoetska funkcija i brojne sinusoidne. Interesantno je ovde napomenuti da jetra po rođenju teži oko 5% od ukupne telesne težine deteta.

Posebna specifičnost jetre jeste, između ostalog, i u njenom vaskularnom razvoju. Umesto da dobija svoje krvne sudove, ona inkorporira dve grupe bilateralnih longitudinalnih vena - vitelinske (ili omfalomezenterične) i umblikalne vene [38]. Jetreni pupoljak postepeno obuhvata vitelinske vene koje vode krv iz zida žumanjčane kese u sinus venosus. Srednji deo im postaje kapilarizovan, kaudalni delovi funkcionišu kao vena porta, a kranijalni kao hepatične vene. Nalaze se unutar jetre, izuzev njihovih krajeva. Jetra prečišćava krv iz vena, a takođe koristi vene da bi vratila krv u srce. Inkorporiranje leve i desne vitelinske vene u jetru ima za posledicu podelu jetre na levu i desnu stranu, zasnovanu na vaskularnom koritu. Krajnji ishod je formiranje podeljene leve i desne intrahepatične portne cirkulacije [38].

Ukratko, mnogo je postignuto nedavnim napretkom u razjašnjenju genetskih faktora i puteva koji igraju ključnu ulogu u ranom formiranju pupoljka jetre, hepatoblastne diferencijacije i morfogeneze žučnih vodova. Ove informacije omogućavaju nam da počinjemo da razumevamo molekularnu kontrolu nad ključnim razvojnim događajima u formiranju jetre, a takođe predstavljaju dobar temelj za objašnjenje mnogih oblika fibrocistične bolesti jetre. Ali, ova slika je daleko od potpune. Mi se nadamo da će buduća istraživanja, usmerena na rani hepatobilijarni razvoj, osigurati biološku platformu na kojoj možemo da gradimo nove dijagnostičke i terapijske pristupe u borbi protiv mnogih bolesti jetre.

1.3. Anatomija jetre

“Dobro poznavanje anatomije jetre osnovni je preduslov za modernu hirurgiju jetre“.

Henri Bismuth

Ispod nežne, sjajne Glissonove kapsule, koja obavija jetru, skriva se začuđujuće mnoštvo funkcionalnih i strukturnih detalja koji i dan danas pobuđuju veliko interesovanje naučnika. Jetra je jedan od organa koji najčešće biva oštećen i zaista je srećna okolnost da poseduje izvanrednu funkcionalnu rezervu. Na nekim eksperimentalnim životinjama pokazano je da je potrebno samo 10% jetrenog parenhima za održavanje normalne funkcije jetre [39]. Shodno tome, kod čoveka postoji verovatno jednako velika rezerva, tako da može doći do opsežnih oštećenja pre nego što se klinički manifestuju znaci insuficijencije jetre.

Jetra je, pre svega, najveći parenhimatozni organ, težine oko 1400-1800 g kod odraslih muškaraca, odnosno 1200-1400 g kod žena [40] i čini oko 2-3% ukupne telesne težine kod odraslih osoba [41,42]. S obzirom na ukupnu težinu tela, jetra novorođenčeta je teža jer po rođenju iznosi oko 150 g, a u fetusu je još teža jer čini oko osminu težine tela.

Smeštena je i fiksirana u prirodnom položaju, neposredno ispod dijafragme u nadmezokoličnom spratu trbušne duplje, zauzimajući ceo desni subdijafragmalni prostor i deo levog hipohondrijuma do leve medioklavikularne linije. Odgovornost za fiksaciju jetre u tom položaju snose, pre svega, anatomske faktori (vena kava inferior, suprahepatične vene, ligamenti jetre i koronarni ligament, peritonealni folds) i pozitivni intraabdominalni pritisak kao neanatomski faktor [43]. Njena dužina iznosi oko 30 cm, najveća širina oko 15, a visina 8 cm (transverzalni dijametar jetre iznosi oko 20-23 cm, dok je anteroposteriorni oko 10-12.5 cm).

1.3.1 Morfološka anatomija jetre

Na jetri se opisuju dve strane: gornja, ispupčena strana koja odgovara dijafragmi i verni je otisak kupole dijafragme te se naziva dijafragmalna strana (facies diafragmatica) i donja, lako izdubljena strana, koja naleže na organe nadmezokoličnog sprata, a naziva se visceralna strana (facies visceralis). Gornja strana jetre je konveksna, obložena visceralnim peritoneumom, dok je donja strana pokrivena parietalnim peritoneumom. Ova dva peritoneuma čine kapilarni prostor u vidu pukotine, koji je nazvan supfreničnim prostorom. Negativni pritisak, koji postoji u ovom prostoru, kao i intraabdominalni pritisak, održavaju jetru u položaju. Dijafragmalnu površinu jetre možemo podeliti na deo koji je slobodan i

obložen peritoneumom (pars libera faciei diaphragmaticae) i na stražnji deo, bez peritoneuma prirastao za krake dijafragme (pars afixa faciei diaphragmaticae). Ova gornja dijafragmatična površina jetre u oštrom rubu gotovo svugde unaokolo, osim pozadi, prelazi u donju visceralnu površinu.

Donja strana jetre (facies visceralis hepatis) okrenuta je prema dole i straga, a u kontaktu je sa brojnim organima trbušne duplje, ostavljajući na njoj karakteristične otiske. Najupadljivija na toj strani jeste formacija koju u obliku slova H čine tri brazde, od kojih dve dublje idu sagitalno, a kraća povezuje dve brazde poprečno. Poprečna brazda je porta hepatis. To su glavna vrata jetre. Kroz njih u jetru ulaze portna vena, ogranci jetrene arterije i jetreni živci, a iz jetre izlaze žučni i limfni vodovi. Sve navedene formacije čine donju jetrenu peteljku. Položaj koji ovi elementi zauzimaju u jetrenim vratima je sledeći: spređa i u desnom delu porte nalaze se ductus hepaticus communis i njegovi koreni. U dubljem sloju, iza žučnih vodova, nalaze se leva, desna i srednja grana vlastite jetrene arterije (a. hepatica propria), a straga v. portae i njezine grane.

Desnu sagitalnu brazdu oblikuju dva plitka, široka žleba. Prednji je **fossa vesicae felleae** i sadrži žučnu kesicu, a stražnji žleb naziva se **sulcus venae cavae**, u kojoj leži donja šuplja vena. Oba ova žleba mogu da budu neznatne dubine, ali i veoma dobro izraženi. Na mestu gde donja šuplja vena napušta sulcus venae cavae u nju ulaze jetrene vene i čine gornju peteljku, a mesto gde one izlaze iz jetre nazivamo gornjim jetrenim hilusom.

Leva sagitalna brazda sastoji se takođe od dva dela: ispred jetrenih vrata nalazi se **fissura lig. teretis** (sadržava **lig. teres hepatis**), obliterated zaostatak embrionalne pupčane vene (v. umbilicalis). Ova fisura se produžuje i preko prednjeg ruba jetre gde čini urez (incisura ligamentum teretis). Mostić jetrenog parenhima može delom da premosti spomenutu fisuru. Iza levog kraja jetrenih vrata nalazi se stražnji deo leve sagitalne brazde, **fissura lig. venosi**, u kojoj se nalazi **ligamentum venosum**, obliterated zaostatak venskog voda, što u fetalno doba vodi krv iz pupčane vene direktno u donju šuplju venu.

Leva sagitalna pukotina nalazi se približno u središnjoj ravni tela, te zajedno sa ligamentum falciforme hepatis deli jetru na veći desni i manji levi režanj jetre. Područje između leve i desne sagitalne brazde podeljeno je jetrenim vratima takođe na dva dela. Ispred jetrenih vrata, a omeđen sa fissura lig. teretis i fossa vesicae felleae, nalazi se **lobus quadratus**. Pozadi se nalazi lobus caudatus, omeđen sa fissure ligamentum venosi i sulcus vene cavae. Na levoj strani prednjeg ruba lobus caudatusa nalazi se izbočina parenhima jetre, **processus**

papillaris. Drugi nastavak, **processus caudatus**, odlazi desno i provlači se između donje šuplje vene i jetrenih vrata, omeđujući pritom odozgo Winslowljev epiploični otvor. Ovakva podela jetre na režnjeve zasnovana je samo na spoljnom obliku, a ne i na unutrašnjoj građi, načinu grananja krvnih sudova i drenaži žuči. Jetra je kod čoveka kompaktan organ, iako se i ona sastoji od nekoliko manjih, međusobno nezavisnih jedinica, od kojih svaka ima posebno snabdevanje krvlju i posebnu drenažu žuči.

Jetra je obavijena peritoneumom. Ona se razvila između listova ventralnog mezogastrijuma i mezoduodenuma i svojom masom deli ventralni mezenterium u tri dela: mali opornjak (omentum minus), peritonealna duplikatura četvrtastog oblika, razapet je između želuca, duodenuma i jetre [44], čine ga ligamentum hepatogastricum i ligamentum hepatoduodenale. Na jetri se uz rubove učvršćuju porte hepatis i fisure lig. venozni. Na tim mestima se razmiču listovi peritoneuma i prelaze u serozu visceralne površine jetre, gde ostaje nepokriven samo zadnji deo gornje strane jetre koji je pričvršćen za dijafragmu čvrstim vezivnim tkivom (pars affixa faciei diaphragmaticae - area nuda).

Ligamentum falciforme hepatis, ligamentum coronarium hepatis i omentum minus su peritonealne duplikature koje, pored ostalog, stabilizuju jetru i fiksiraju je za prednji trbušni zid, dijafragmu, duodenum i želudac. **Ligamentum falciforme hepatis** je sagitalno postavljena duplikatura, fiksirana je za dijafragmu i prednji trbušni zid do pupka. Slobodnim rubom te veze između pupka i incizure lig. teretis teku ligamentum teres hepatis i paraumbilikalne vene. Na prelazu gornje površine jetre u stražnju listovi falciformnog ligamenta se razilaze, čineći prednji list ligamanteum coronarium hepatis. Stražnji deo **ligamentum coronarium hepatis** čini list peritoneuma koji prelazi sa stražnjeg trbušnog zida, razmaknut je u odnosu na prednji list, omeđavajući zajedno sa njim pars affixa faciei diaphragmaticae, da bi se listovi bočno obostrano međusobno približavali, čineći desnu i levu trouglastu vezu jetre (**ligamentum triangularae dextrum et sinistrum**). Leva trouglasta veza je značajnija od desne jer među svojim listovima i u području vezivnog nastavka jetre neretko nalazimo aberantne žučne vodove.

1.3.2. Krvni sudovi jetre

Vaskularizacija jetre je jedinstvena. Jetri dovode krv dva krvotoka, funkcionalni i nutritivni. Funkcionalni krvotok (vasa publica) čini **vena portae**, dovodeći krv iz slezine i resorbovane materije iz digestivnog sistema (oko 70%). Nutritivni krvotok (vasa privata) čini **arteria hepatica**, koja dovodi jetri arterijsku krv i u ukupnoj cirkulaciji jetre učestvuje samo sa oko

30%. Ovo su dovodni ili aferentni krvni sudovi jetre. Odvodne (eferentne) krvne sudove jetre sačinjavaju **vv. hepaticae**.

Arterije jetre

Arteria hepatica propria je nutritivni dovodni krvni sud jetre i predstavlja gornju završnu granu arteriae hepaticae communis (u više od 86 % slučajeva je grana truncus coeliacusa). Od nje se odvaja pod pravim uglom iza pilorusa i penje uspravno kroz desnu slobodnu ivicu ligamentum hepatoduodenale do portae hepatis. U svega 2,9% slučajeva polazi od gornje mezenterične arterije, retko (1,1%) neposredno iz abdominalne aorte, [45,46] a vrlo retko iz leve gastične arterije. [47] Između dva peritonealna lista ligamenta arterija je postavljena ispred leve ivice vene porte, ulevo od glavnog žučnog voda. Dijametra je oko 4-5 mm, dužine oko 2 cm, u svom početnom delu daje granu a. gastrica dextra, a sa njene leve strane polazi a. pylorica. Ispred portae hepatis deli se u svoje dve završne grane, desnu i levu (a.hepatica dextra et sinistra) [48]. Ove grane su promera oko 3-4 mm i intrahepatično imaju segmentni raspored (segmentne grane široke su oko 1-2 mm). U oko 50% slučajeva postoji srednja jetrena grana (a.hepatica media), pa se smatra da se javlja gotovo podjednako sa levom i desnom granom hepatične arterije.

Desna završna grana (a. hepatica dextra) kraća je po pravilu jačeg kalibra i u oko 17% slučajeva nastaje iz gornje mezenterične arterije (a. mesenterica superior) [49, 50].] Grana se u desnom režnju jetre ili ekstrahepatično u anteriorne i posteriorne segmentne arterije. Pre nego što uđe u jetru daje a. cystica, granu koja vaskularizuje žučnu kesu, lociranu između ductus cysticususa i zajedničkog žučnog voda (d. hepaticus communis). Arterija za lobus caudatus takođe dolazi iz desne jetrene arterije i snabdeva processus caudatus i desnu stranu lobus caudatusa.

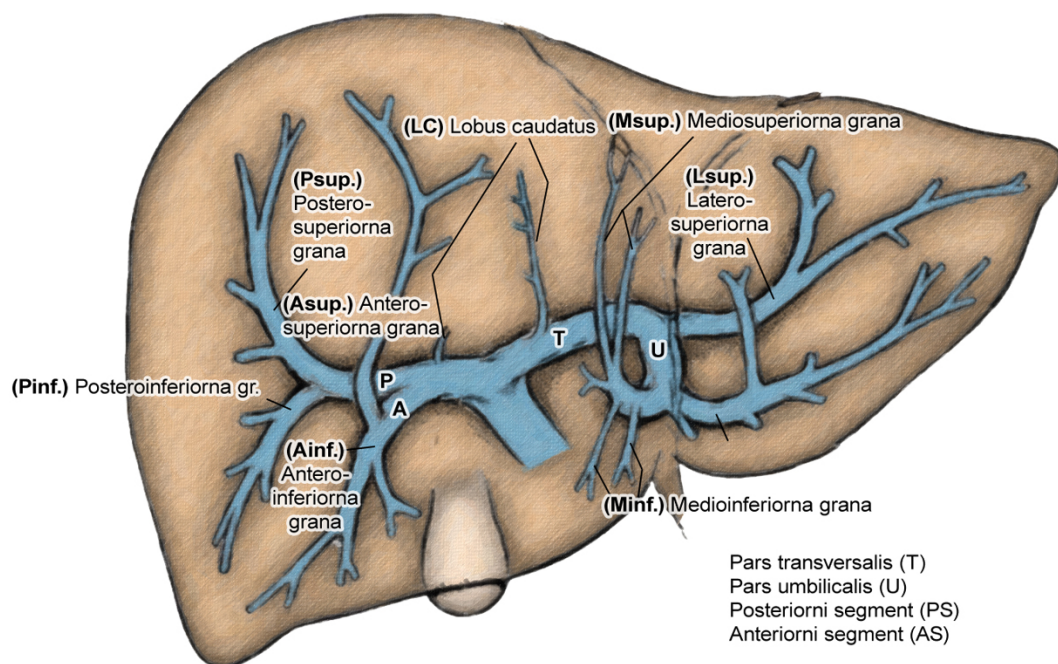
Leva završna grana (a. hepatica sinistra) u 25-30% slučajeva nastaje iz leve gastične arterije (a. gastricae sinistrae), [49,47] a u 40% slučajeva grana se na medijalne i lateralne segmentne arterije. Medijalne segmentne arterije snabdevaju lobus quadratus. Lateralne segmentne arterije dele se, po Bismuthovoj klasifikaciji, na superiorne i inferiorne arterije za dotične subsegmente. Pored toga, leva hepatična arterija daje granu za lobus caudatus, snabdevajući njegovu levu stranu. U parenhimu jetre ove grane se završavaju u Kiernanovim interlobularnim prostorima jetre, dajući aa. interlobulares. Kapilari ovih interlobularnih arterija ulaze u unutrašnjost jetrenih režnjića, nastavljajući se kapilarima v. centralis lobuli, početnom granom odvodne jetrine vene, vv. hepaticae.

Katkad ne postoji arteria hepatica propria, tj. zajednička jetrena arterija se podeli poput buketa u grane za jetru. Desna grana jetrene arterije ili neka od segmentnih ili još manjih arterija može da ima i aberantno i vrlo neuobičajeno polazište, najčešće iz gornje mezenterične arterije, iz same aorte ili direktno iz celijačnog trunkusa. Aberantne hepatične arterije opisane su u oko 45% slučajeva [51]. Takva akcesorna (dodatna) desna jetrena arterija teče iza portne vene. Leva jetrena arterija takođe može da ima aberantno polazište i tok. U tom slučaju ona najčešće polazi zajedno sa levom želudačnom arterijom, a do levog reznja dolazi prolazeći između listova hepatogastričnog ligamenta. Važno je napomenuti da hepatična arterija stvara brojne komunikacije, pleksuse sa ekstrahepatičnim arterijama, a desnu i levu hepatičnu arteriju međusobno mogu da povezuju i tzv. supkapsularne anastomoze (ispod Glisonove kapsule), čime je praktično omogućeno očuvanje krvotoka jetre i posle podvezivanja jedne hepatične arterije ili njenih grana. Ligatura hepatične arterije distalno od odvajanja a. gastroduodenalis može da izazove nekrozu, ali često bez ozbiljnih posledica zbog mogućeg formiranja mnogobrojnih kolaterala, dok podvezivanje desne ili leve hepatične arterije skoro nikad ne dovodi do značajnog oštećenja jetre.

Vene jetre

Dovodni funkcionalni krvni sud jetre, **vena portae**, donosi krv iz slezine i digestivnog trakta i znatno je jačeg kalibra od hepatične arterije. Ona u gotovo 90% slučajeva nastaje iza glave pankreasa, spajanjem tri venska krvna suda: **venae mesentericae superior**, **venae lienalis** i **venae mesentericae inferior**. Ova poslednja se najčešće uliva odozdo, direktno u lijenalnu venu, na 2-3 cm od konfluensa ili sleva u gornju mezenteričnu venu ili u sam ugao njihovog spoja. Isto tako pojavljuje se i kao četvrti venski koren, **vena gastrica sinistra**, koja se uliva sa gornje strane ili u završni deo lijenalne vene ili u početak portne vene. Glavno stablo portne vene dugo je između 5 i 10 cm (prosek oko 7 cm), a široko 2 cm, do hilusa jetre stiže između dva lista hepatoduodenalnog ligamenta. U tom putu sa horizontalnom ravni čini ugao najčešće između 45 i 65°. U predelu porte hepatis račva se na dve grane (retko u tri): desnu (**ramus dexter**), koja je kraća i šira, vaskularizuje desni lobus, lobus caudatus i quadratus jetre, i levu (**ramus sinister**), koja je duža i užeg kalibra, a vaskularizuje levi lobus jetre. Razlike između njih su vrlo značajne. Dijametar leve i desne završne grane portne vene kreće se između 5 i 15 mm. Na desnoj strani postoje obično dve sektorske (teritorijalne) grane, anteriorna i posteriorna, a svaka od njih daje dve segmentne vene desnog reznja. Leva grana dolazi do leve sagitalne brazde, zavija prema nazad, deli se na ogranke za oba leva lateralna

segmenta i za lobus quadratus. Lobus caudatus prima ogranke direktno iz leve grane ili iz same bifurkacije portne vene.



Slika 8. Intrahepatična distribucija grana portne vene

Venae hepaticae predstavljaju odvodni sistem koji krv iz jetre drenira u donju šuplju venu. Rodni Smith ovaj drenažni sistem sa pravom naziva gornji hilum [51]. Sublobularne (prelazne) vene sakupljaju krv iz centralnih vena jetrenih režnjića (vv.centrales lobuli), iz njih dalje krv sakupljaju sabirne vene, koje konačno međusobnim spajanjem oblikuju jetrene vene. U pravilu, postoje tri hepatične vene, desna, leva i srednja (**v. hepatica dextra, sinistra et media**), od kojih je desna najveća. Ove tri glavne vene i između 10-50 manjih vena odvođe krv iz jetre u venu kavu inferior [52]. Leva hepatična vena drenira anatomski levi lobus, a medijalna i desna dreniraju desni lobus. Vrlo često medijalna i leva hepatična vena imaju zajedničko stablo. Lobus caudatus jetre ima svoju nezavisnu drenažu - ona se ne obavlja preko hepatičnih vena već se odvija direktno u donju šuplju venu. Protok krvi kroz jetru odrasle zdrave osobe kreće se oko 130 ml/kg/min, obezbeđuje se preko venae portae (70-75%), arteriae hepaticae propriae (25-30%) i/ili njenih kolaterala (5-10%). Smatra se da, bez obzira na razlike u količini krvi koju donose jetri, v. portae i a. hepatica propria obezbeđuju podjednake količine kiseonika, zbog čega bi prekid arterijskog dovoda krvi u jetru za 50% smanjio dotok kiseonika jetri. Preostali portni dovod kiseonika u jetru može da bude dovoljan da se izbegne ishemija, a da normalna funkcija jetre bude održana.

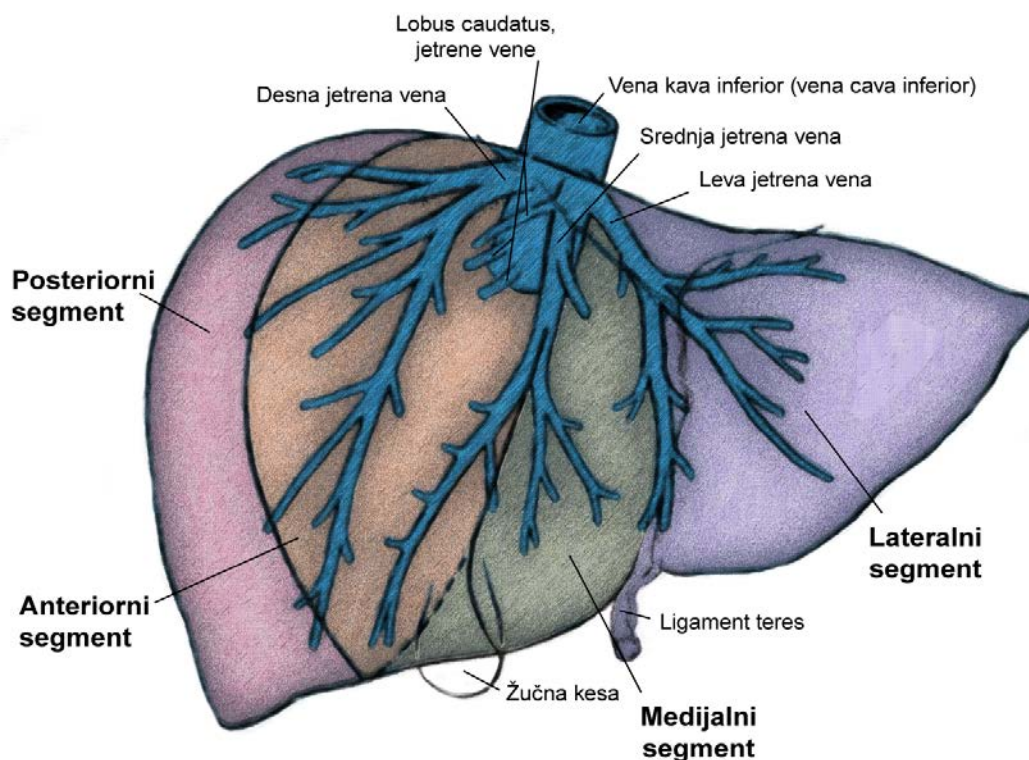
Desne hepatične vene smeštene su ispod gornje desne hepatične vene i dreniraju VI i VII segment. Često postoji više od jedne hepatične vene. Desne donje hepatične vene dreniraju konstantno VI i VII segment, kao i različite delove V i VIII segmenta, zavisno od broja i kalibra dužine ovih vena. **Gornja desna hepatična vena** je smeštena duboko u tkivu desnog lobusa jetre, njen pravac pružanja određuje desnu portnu fisuru, tj. granicu između desnog posteriornog i anteriornog sektora. Drenira celi posteriorni segment (superiorni i inferiorni supsegment) i superiorni supsegment anteriornog segmenta desnog lobusa, tj. drenira V, VI, VII i deo VIII segmenta jetre. Ako postoje dve jake desne hepatične vene, gornja je konstantna, a druga je srednja desna ili donja desna hepatična vena. Ako su prisutne tri desne hepatične vene većeg dijametra (gornja, srednja i donja), poslednje dve se ulivaju u donju šuplju venu blizu jedna drugoj[53].

Srednja hepatična vena. Njen pravac pružanja određuje glavnu portnu fisuru, a sama projekcija na površini jetre je poznata kao Cantlieva linija, granica između leve i desne jetre. Drenira inferiorni supsegment anteriornog segmenta desnog lobusa i inferiorno polje medijalnog supsegmenta levog lobusa, tj. drenira najčešće veći deo segmenta IV, V i varijabilno veliki deo VIII (u 60-70% slučajeva postoji veća grana) [54]. Srednja hepatična vena se u 60% slučajeva sa levom hepatičnom venom spaja u zajedničko stablo [50]. Vrlo je važno napomenuti činjenicu da stablo ove vene uvek nastaje spajanjem grana V i IVb segmenta.

Leva hepatična vena svojim glavnim stablom određuje levu portnu fisuru. Drenira superiorno polje medijalnog supsegmenta (segment IV, u jednoj šestini slučajeva), zatim segmente II i III. Ima više varijacija njenog grananja koje se moraju uzeti u obzir prilikom izvođenja segmentnih resekcija ovog dela jetre. Najčešće postoji samo jedna leva hepatična vena i obično formira zajedničko stablo sa srednjom hepatičnom venom. Ukoliko postoje dve grane, prva ili transversalna (lateralna) drenira segment II a druga ili sagitalna (medijalna) drenira segment III. Zajedničko stablo leve hepatične vene dužine je oko 4 cm i bez dodatnih značajnijih pritoka i javlja se u oko 32% slučajeva. što je značajno za mogućnost selektivne vaskularne kontrole ove vene.

Kratke retrohepatične vene konstantno su prisutne i odvođe krv iz lobus caudatus (segment I) i delom iz desne parakavalne regije (IX segment po Couinaudu), tako da imaju praktično nezavisnu vensku drenažu od hepatičnih vena. To je vrlo značajno kod razvoja pojedinih patoloških stanja (Sy. Budd Chiary). Lobus caudatus najčešće dreniraju dve do tri

kratke vene, mada ih može biti do 8, retko i više. Kod skoro 20% slučajeva uz ove vene su prisutne i vene koje ulaze iz caudatusa direktno u zajedničko stablo ili hepatične vene [55, 56]. Parakavalna regija se najčešće drenira kratkim venama koje se ulivaju u desne vene ili ponekad u srednju venu jetre. Manji je broj retrohepatičnih vena koje se ulivaju direktno u donju šuplju venu, ali je njihov položaj, generalno, izuzetno važan prilikom izvođenja “hanging manevra”, kada može da dođe do njihove povrede i neugodnog krvarenja.



Slika 9. Intrahepatična distribucija hepatičnih vena

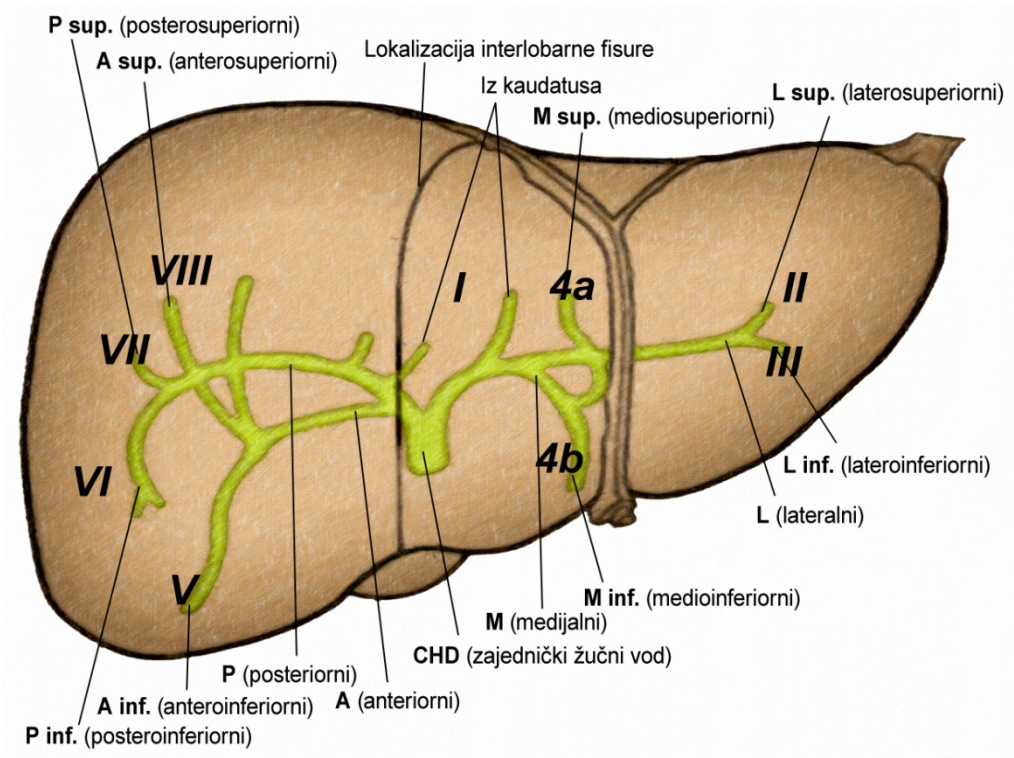
1.3.3. Žučni vodovi

Razumevanje hirurške anatomije bilijarnog duktalnog sistema, uključujući i žučnu kesu, od velike je koristi u proučavanju anatomije jetre. Žučni vodovi čine ekskretorni sistem jetre, omogućavajući izlučivanje žuči iz jetre u dvanaestopalačno crevo. Delimo ih na intrahepatične i ekstrahepatične žučne vodove. Raspored grananja intrahepatičnih žučnih vodova odgovara grananju hepatične arterije i portnog venskog sistema unutar jetre, čineći portne pedikle, koji se od predela hilusa prostiru do supsegmentnih delova jetre [57]. Postoje, međutim, izvesna odstupanja, što se posebno odnosi na levu jetru, gde bilijarni sistem ne ide uvek sasvim paralelno sa portnim sistemom. Zbog toga se češće dešavaju povrede žučnih

vodova prilikom resekcionih procedura. U skladu sa tim, jednu od najčešćih i najsloženijih komplikacija u hirurgiji jetre još uvek predstavlja bilijarna fistula.

Intrahepatični žučni vodovi započinju žučnim kapilarima između jetrenih ćelija. Interlobularni žučni kanalići skupljaju žuč između režnjića i oni već poseduju vlastiti epitelni zid. Spajajući se čine najpre subsegmentne, segmentne, zatim teritorijalne žučne vodove i konačno formiraju desni i levi hepaticni vod. Oni se potom u samom hilusu jetre spajaju, čineći **ductus hepaticus communis**, koji ide duž ivice hepatoduodenalnog ligamenta, ispred portne vene, a desno od hepaticne arterije, prelazi u **ductus choledochus** nakon spajanja sa **ductus cysticusom** koji izvodi žuč iz žučne kese. Svoj put nastavlja naniže i udesno, prolazi ispred pars superior duodenuma, iza glave pankreasa, dospevajući do descendentnog dela duodenuma, gde se u njegovom medijalnom zidu spaja sa završnim delom ductus pancreaticusa, čineći pri tom Vaterovu ampulu. Poznavanje anatomskih varijacija žučnih vodova je veoma važno, a gotovo uobičajena varijacija je postojanje "Hjortsjo crooka". On čini desni posteriorni sekcijski žučni vod, koji ide oko anteriorne desne portne grane i udesno, a posledica je izuzetno kratak desni duktus hepaticus. Ukoliko je ova varijacija prisutna, praktično ne postoji desni hepaticni vod već se obrazuje trojni konfluens, sastavljen iz levog hepaticusa, desnog posteriornog i anteriornog žučnog voda.

Najvažnije je da se ove i druge bilijarne varijacije na vreme prepoznaju, po mogućstvu preoperativnim imaging tehnikama kao što su ERCP, MSCT, MR i MRCP, ili u toku same operacije, kada je obavezna intraoperativna holangiografija.



Slika 10. Intrahepatična distribucija žučnih vodova

1.4. Funkcionalna anatomija jetre

(Zašto je hirurgiji jetre neophodna jetrena segmentacija?)

Ranije, kada je religija bila jaka, a nauka slaba, ljudi su magiju greškom smatrali medicinom, danas, kada je nauka jaka, a religija slaba, ljudi medicinu greškom smatraju magijom.

Thomas Szasz, Drugi greh, 1973.

Intenzivno proučavanje intrahepatične strukture jetre, njenih krvnih sudova i žučnih puteva pokazalo je da klasična morfološka anatomija jetre sa podelom na lobuse ne odgovara stvarnosti i ne dozvoljava usvajanje jasnih hirurških principa resektabilnosti. Anatomski lobusi ne odgovaraju funkcionalnim lobusima, jer je funkcionalna podela zasnovana na grananju elemenata koji čine portnu trijadu unutar jetrenog tkiva.

Proučavanje i uvođenje tehnike korozivnih preparata, koja je omogućila saznanje da jetra ima segmentnu građu, nalik plućima, bili su začeci stvaranja tzv. segmentne ili hirurške anatomije jetre. Moderna segmentna deskripcija jetre omogućila je postavljanje novih indikacija za resekciju hirurgiju jetre i razvoj efikasnih hirurških tehnika. Ipak, segmentna građa jetre ne može u potpunosti da omogući dobijanje bezbednog plana resekcije, s obzirom na to da segmentne granice u jetri nisu striktno avaskularne usled postojanja mnogobrojnih intrahepatičnih kolaterala. Uslov za uspešno izvođenje anatomskih resekcija jetre jeste dobro poznavanje graničnih linija i segmentne intrahepatične arhitektonike žučnih puteva i krvnih sudova sa fibroznim duplikaturama Glisonove kapsule oko njih, čime je omogućena beskrvna preparacija biliovaskularnih elemenata (**Johannis Walaeus** je 1640. godine objavio otkriće biliovaskularnih omotača koji okružuju portne trijade, što je kasnije pogrešno pripisivano Glissonu).

Prvi opis segmentne anatomije jetre dao je Francis Glisson iz Kembridža 1654. godine. Njegov rad biva zaboravljen sve do 1888. godine, kada Rex saopštava nova saznanja u građi levog i desnog lobusa jetre, dajući svoj doprinos razumevanju lobarne anatomije jetre [58].

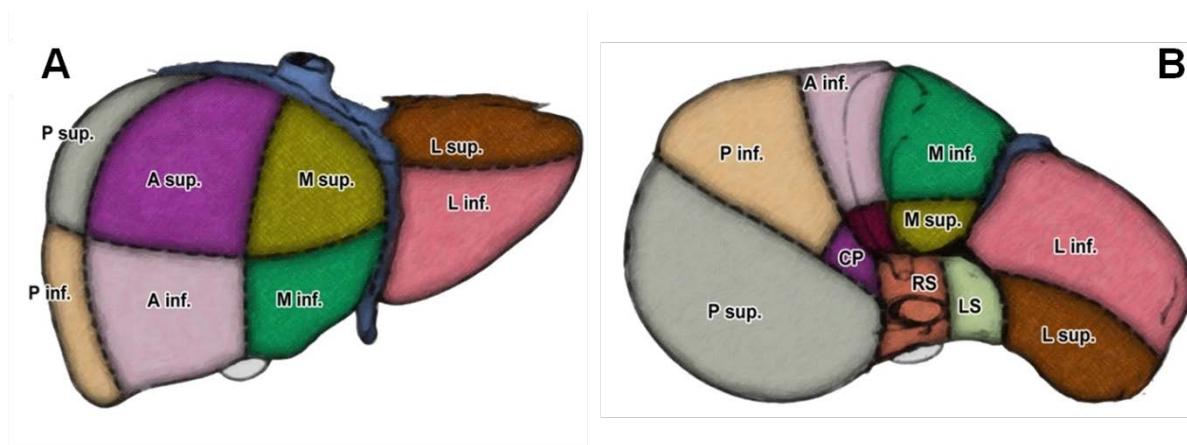
Prvi moderni pokušaj u definisanju funkcionalne anatomije jetre dali su James Cantlie (1897) i Bradley (1909), napravivši podelu jetre na dva lobusa približno iste veličine [59,60]. Ova podela je zasnovana na grananju portnog venskog sistema. Oni su razvili korozivnu tehniku pravljenja vaskularnih preparata jetre, pokazavši da je glavna međurežanjska fisura jetre koso položena sa desna nalevo, pod uglom od 70°. Istraživanja funkcionalne podele jetre bila su tema brojnih istraživača, **Mc Indoea** i **Counsellora** i **Hjortsjoa**. **Ton That Tung** je 1939.

godine opisao ulogu venske drenaže jetre u odnosu na njenu lobalnu anatomiju, a potom su usledili radovi J. Healey i P. Schroya, N. Goldsmitha i R. Woodburnea, C. Couinauda, H. Bismutha, K. Takasakia, a potom i M. Ryua i A. Choa.

1.4.1. Klasifikacija po Heley i Schroyu (segmenti; 1953)

John E Healey i Paul C. Schroy (1953) bili su prvi koji su podelili jetru u funkcionalne delove [61]. Klasifikacija koju su predložili nastala je proučavanjem rezultata koje su dobili korišćenjem kombinacije injekciono-korozivnih preparata i radiografija. Njihova osnova za podelu jetre u prvom objavljenom radu bila je zasnovana na grananju bilijarnih vodova. Podelili su jetru na desni i levi lobus, četiri segmenta i lobus caudatus. Četiri segmenta su određena kao lateralni, medijalni, anteriorni i posteriorni, a longitudinalno su bili razdeljeni sa tri fisure: desnom segmentnom, lobarnom i levom segmentnom fisurom. Jetra je bila podeljena lobarnom fisurom u pravi levi i desni lobus, tako da glavno stablo srednje hepatične vene ide duž ove fisure, prateći liniju podele. Konstatovano je da spolja na površini jetre nema vidljivih oznaka koje bi nam ukazale na položaj fisure, odnosno vene. Levi lobus je bio podeljen levom segmentnom fisurom u medijalni i lateralni segment. Desni lobus je bio podeljen desnom segmentnom fisurom u anteriorni i posteriorni segment. Svaki od ova četiri segmenta dalje je bio podeljen na superiorni i inferiorni supsegment na osnovu bilijarne drenaže i vaskularizacije. Healey je takođe podelio lobus caudatus u tri dela, uključujući desni deo lobus caudatusa, levu porciju lobus caudatusa i processus caudatus (slika 11. B). Desna segmentna i lobarna fisura su definisane putanjom desne i srednje hepatične vene. Leva hepatična vena leži u gornjem delu leve segmentne fisure koja je definisana falciformnim ligamentom. U svom drugom radu težište su stavili na ramifikaciju hepatične arterije, ali su i dalje isticali segmentni pristup u anatomiji jetre, kome je osnova intrahepatična ramifikacija arterije i žučnih vodova.

Portna vena. Healey i Schroy spominju da se desna portna vena deli na anteriornu i posteriornu, koje se dalje dele na superiorne i inferiorne grane. Postoje dva dela leve portne vene: pars transversus, koji leži u hilusu jetre i pars umbilicalis, koji leži u fossi umbilicalis. Takođe postoje dve portne grane lateralnog segmenta. Portna vena lateralno superiorne regije (area) izdiže se sa leve strane krivine leve portne vene, dok se portna vena lateralno inferiorne regije (area) izdiže sa leve strane pars umbilicusa. Portna vena medijalnog segmenta izdiže se sa desne strane pars umbilicusa.



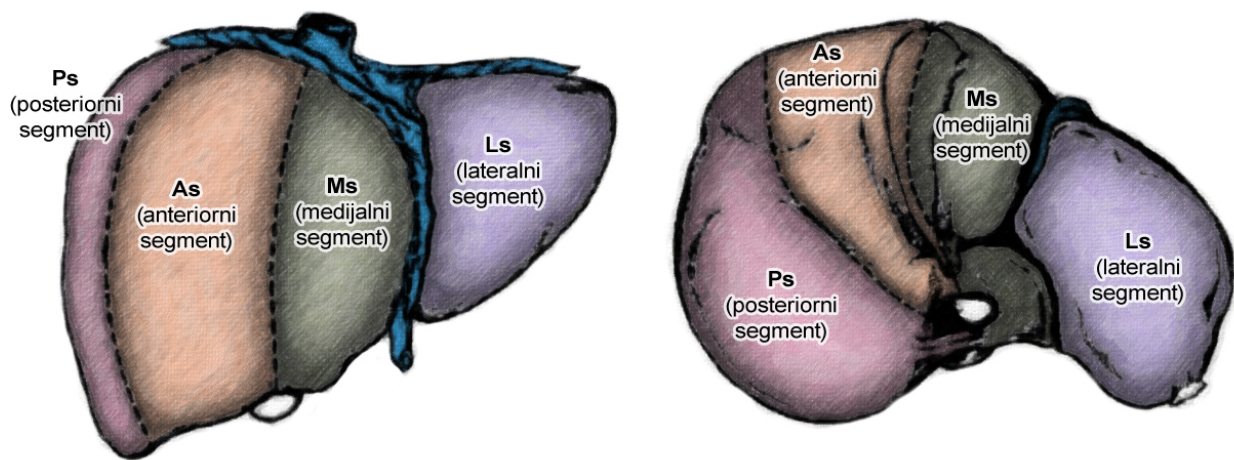
Slika 11. Terminologija J.E. Healey i P. Schroy klasifikacije (1953). **(A)** P sup. (posteriorni superiorni supsegment); P inf. (posteriorni inferiorni supsegment); A sup. (anteriorni superiorni supsegment); A inf. (anteriorni inferiorni supsegment); M sup. (medijalni superiorni supsegment); M inf. (medijalni inferiorni supsegment); L sup. (lateralni superiorni supsegment); L inf. (lateralni inferiorni supsegment). **(B)** CP (caudatus procesus); DS (desni supsegment); LS (levi supsegment).

Neki autori izveštavaju da lobus quadratus i veći deo caudatusa funkcionalno pripadaju levom lobusu jetre [62-64]. Topografski lobus quadratus je deo inferiorne polovine medijalnog segmenta levog lobusa. Većina topografije lobus caudatusa je u medijalnom segmentu levog lobusa, ali procesus caudatus se nastavlja u desnom lobusu. Kaudatni lobus je podeljen medijalnom fisurom (interlobarnom ravni) na desni i levi supsegment. Njegovi žučni vodovi, arterije i portna vena izlaze iz levih i desnih grana. Lobus caudatus je dreniran sa dve male, uglavnom konstantne vene, koje ulaze sa leve strane u venu cavu inferior.

1.4.2. Klasifikacija po Goldsmithu i Woodbourneu (segmenti + supsegmenti)

Goldsmith i Woodburne (1957) su na osnovu *in vivo* ispitivanja, koristeći anatomiju **portne i hepatičnih vena**, opisali sledeća 4 anatomiska segmenta jetre: lateralni, medijalni, anteriorni i posteriorni [65]. Svaki segment je sastavljen od dva supsegmenta, superiornog i inferiornog. Jetra je podeljena linijom po vertikalnoj ravni, koja polazi iz lože žučne kese inferiorno naviše, ka srednjoj hepatičnoj veni superiorno (tačnije ka njenom ulivanju u VCI). Desni lobus je sastavljen od anteriornog i posteriornog, a levi lobus od medijalnog i lateralnog segmenta. Lobus caudatus opskrbljuju krvlju arterijske grane i leve i desne hepatične arterije, a venska drenaža ide direktno u VCI. Anteriorni i posteriorni segment desnog lobusa podeljeni su vertikalnom ravni koja prolazi kroz desnu hepatičnu venu. Medijalni i lateralni segment levog lobusa podeljeni su vertikalnom ravni koja prolazi kroz ligamentum teres

(round ligament) inferiorno i levu hepaticnu venu superiorno. Glavne jetrene vene prolaze praktično između segmenata. Desna hepaticna vena leži između anteriornog i posteriornog segmenta desnog lobusa, srednja hepaticna vena između medijalnog i anteriornog, a leva hepaticna vena između medijalnog i lateralnog segmenta. Portne trijade se protežu kroz središnji deo jetrenih segmenata. Glavni nedostatak ove klasifikacije je što nije napravljena razlika između superiornih i inferiornih supsegmenata sa velikim segmentima, kako bi se što preciznije locirale lezije i primenila odgovarajuća hirurška tehnika resekcije za svaki segment.

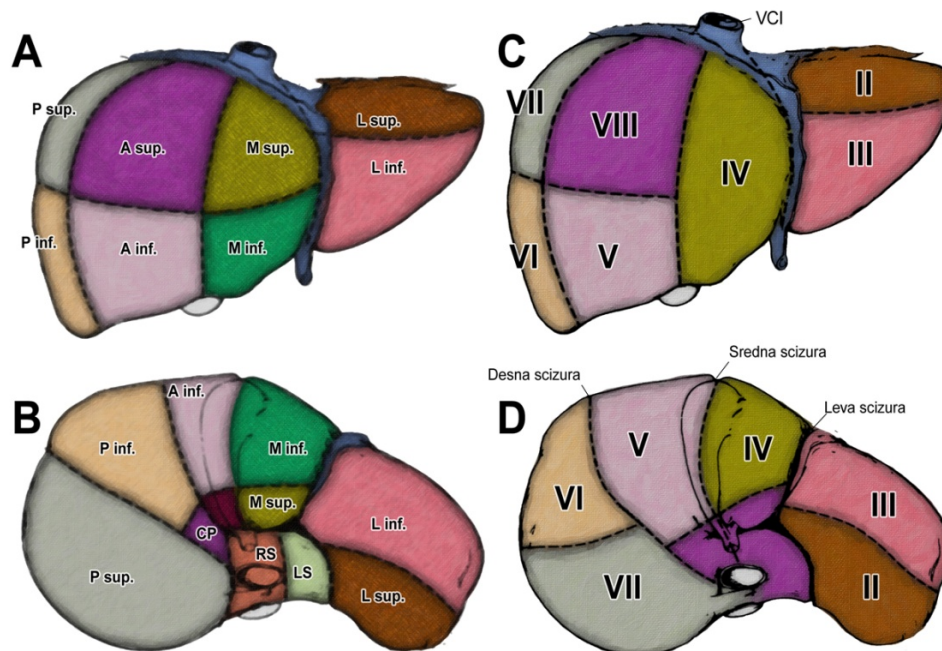


Slika 12. Klasifikacija po Goldsmithu i Woodburneu (1957)

1.4.3. Klasifikacija po Couinaudu (sektori + segmenti)

Claude Couinaud (1957) predložio je klasifikaciju sličnu Goldsmithovoj i Woodburneovoj, gde je segmentacija bazirana na distribuciji portne vene i hepaticnih vena u jetri [66]. Ova nomenklatura se od prethodne razlikuje po predlogu podele jetre na osam segmenata, a izvedena je na osnovu **grananja portne vene trećeg reda**. Segmentacija vene porte je mnogo jednostavnija nego arterijska i bilijarna jer se duplikacija na portnim granama prvog reda javlja u 23,5% slučajeva, dok se duplikacije arterija i žučnih vodova na granama prvog reda javljaju u 50% slučajeva [67]. Pored toga, on je ukazao i na specifičnost lobus caudatusa. Couinaud je podelio jetru na funkcionalne delove, desnu i levu jetru, prema glavnoj scizuri (Cantlieovoj liniji), koja se pruža duž srednje hepaticne vene. Fisure koje čine tri hepaticne vene (portne scizure) dele jetru na četiri sektora (segmenta). Ravni koje sadrže portne pedikle zovu se hepaticne scizure. Jetra je podeljena na lobus caudatus (S1) i četiri sektora koji su označeni kao levi lateralni, levi paramedijalni, desni paramedijalni i desni lateralni sektor. U dodatku, leva jetra je podeljena na tri segmenta koji su označeni kao

segment II (S2), segment III (S3) i segment IV (S4). Desni paramedijalni sektor je podjeljen na segment V (S5), segment VIII (S8) i na desni lateralni sektor koji je podjeljen na segment VI (S6) i segment VII (S7). Generalno gledajući, segmenti ove klasifikacije odgovaraju supsegmentima po Heleyu and Shroyu (slika 13.) [61].

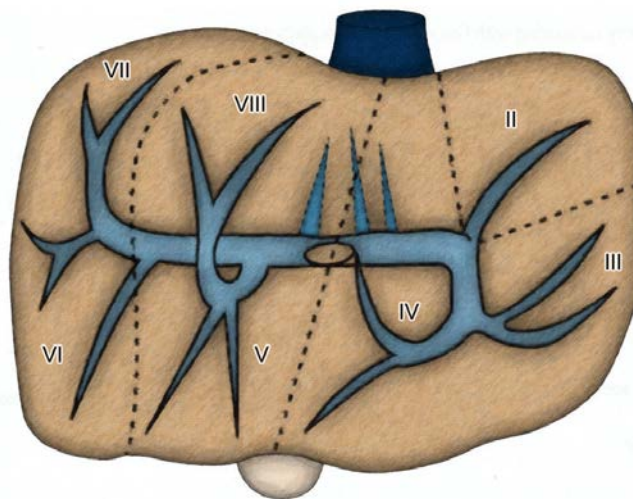


Slika 13. Poređenje klasifikacija Healey i Schroy (A, B) i terminologije po Couinaudu (C, D)

Couinaudov sistem jetrene segmentacije razlikuje se od Heley i Shroy sistema u nekoliko stavki. Prema Couinaudu, [68]] poddeoba IV segmenta i lobus caudatus na dva dela nije opravdana. Osim toga, Couinaud tvrdi da studije organogeneze i komparativne anatomije sugerišu da je umbikalna fisura hepatična scizura između segmenata III i IV, [66] tako da na levoj strani, kao i na desnoj, u ravni razgraničenja između dva sektora mora biti hepatična vena, u ovom slučaju leva hepatična vena. Tako je nastao prilično veliki levi paramedijalni sektor i jako mali levi lateralni sektor [69]. Za Healeya i Schroya [61] umbikalna fisura je ravan podele između teritorije bilijarnih grana (pa i portne vene) između medijalnog i lateralnog segmenta levog lobusa [69]. Po završetku poslednjeg veka, nekoliko istraživača, uključujući Couinauda i njegove saradnike, koristilo je termin IX segmenta za polje dorzalnog sektora jetre blizu VCI [70]. Krajem 2002. godine koncept IX segmenta je napušten, uz obrazloženje da nema zasebnih (separatnih) vena, arterija i žučnih vodova koji nisu mogli da budu definisani za desnu parakavalnu porciju posteriornog dela jetre i zato što pedikl prolazi preko izdijeljenog levog i desnog caudatusa [71].

Couinaudova portna ramifikacija

Levi lateralni sektor odgovara S2 koji je opskrbljen drugim redom portne vene (P2). Levi paramedijalni sektor je podeljen na S3 i S4, a svaki od njih opskrbljen je trećim redom portnih grana (P3 i P4). Ova segmentna anatomija odgovara portnoj ramifikaciji. Međutim, desni paramedijalni i lateralni sektor nisu bili podeljeni na osnovu portne ramifikacije već zamišljenom transverzalnom linijom nacrtanom kroz glavni portni luk koji su označeni kao S8 i S5, S7 i S6. Na osnovu Couinodovih ilustracija čini se da se desna anteriorna i posteriorna račvaju u superiorne grane P8 i P7 i inferiorne grane P5 i P6 (slika 14.). Couinaude spominje da se desna paramedijalna i lateralna vena ne račvaju u P5 i P8 ili P6 i P7. Dva od tri pedikla P8 su najčešća, broj P5 varira od jedan do sedam, a tri ili četiri P5 su viđene u 72% (80 od 111 slučajeva). Couinaude takođe spominje nekoliko pedikli P6 viđenih u 63% (70 od 111 slučajeva).



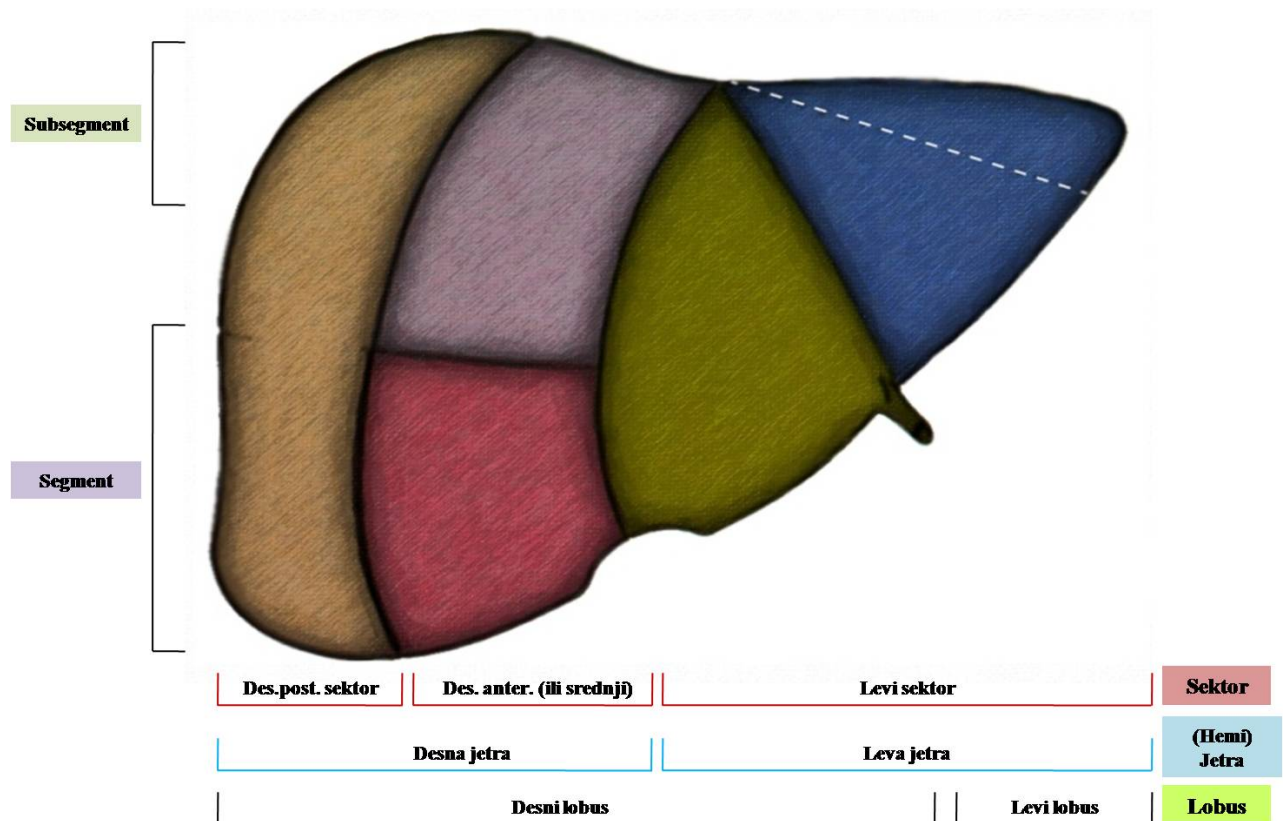
Slika 14. Portna ramifikacija, sektori i segmenti prema Couinaudu

1.4.4. Klasifikacija po Bismuthu (sektori + segmenti)

Henri Bismuth (1982; 2013) predložio je svoj sistem podele jetre, koji predstavlja kombinaciju kadaveričnog sistema Couinouda i *in vivo* sistema Goldsmitha i Woodburnea. Njegova klasifikacija postaje sve popularnija među hirurzima u Evropi i Americi [72]. Koristio je tri fisure (scizure), prateći hepatične vene i transverzalnu fisuru koja prolazi kroz desnu i levu portnu granu. Bismuth opisuje desnu i levu hemijetru, podeljene medijalnom fisurom tako da svaka hemijetra ima anteriorni (topografski medijalni) i posteriorni (topografski lateralni) sektor (segment). Lobus caudatus (segment I) smatrao je zasebnim delom.

Desni lobus je podeljen desnom scizuirom u dva sektora. Svaki sektor ima dva segmenta, **desni anteromedijalni sektor** - segment **V** (desni **anteriorni** inferiorni supsegment), **VIII** (desni **posteriorni** superiorni supsegment), **desni posterolateralni sektor** - segment **VI** (desni **anteriorni** superiorni supsegment) i segment **VII** (desni **posteriorni** inferiorni supsegment).

Leva portna scizura deli levu jetru u **dva sektora: anteriorni i posteriorni**. **Levi anteriorni sektor čine dva segmenta**: segment **IV**, čiji prednji (anteriorni) deo čini lobus quadratus, i segment **III** koji čini prednji deo anatomskog levog lobusa. Ova dva segmenta su odvojena levom jetrenom fisurom ili umbilikalnom fisurom. **Levi posteriorni sektor** sastoji se od samo jednog segmenta **II**. To je posteriorni deo levog lobusa.



Slika15. Klasifikacija po Bismuthu (1982, 2013) (lobus + sektori)

1.4.5. Klasifikacija po Takasakiju (segmenti)

Ken Takasaki (1986) predložio je novi koncept podele jetre na tri sektora, zasnovan na grananju Glissonovih trijada u njenom hilusu. Krv u jetru dovode tri srednje grane od

Glissonove peteljke, a svaka sekundarna grana hrani jedan segment. Dakle, po Takasakiju jetra može da bude podeljena u tri segmenta: desni, srednji i levi. Pored toga, tu je područje lobus caudatus, koji dobija krv direktno iz primarne grane. Segmenti su gotovo iste veličine, svaki čini oko 30% od ukupnog volumena jetre, a ostalih 10% pripada lobus caudatusu.

Trijade za ove sektore granaju se izvan jetre u hilusu i to najpre na dve primarne grane, a potom se desna grana na dve sekundarne, dok se leva grana pruža horizontalno, a potom se i ona grana na sekundarne grane. Oba primarna korena nalaze se izvan jetre, dok su sekundarne i periferne grane uvek u parenhimu jetre.

Što se tiče hepaticnih vena, svaka segmentna grana hrani odgovarajući segment. Glavna jetrena vena se sastoji od dve glavne grane, desne i srednje. Svaka hepaticna vena nalazi se na odgovarajućoj intersegmentnoj ravni između desnog i srednjeg segmenta, a zatim levog i srednjeg segmenta. Desna hepaticna vena odvodi krv iz desnog i srednjeg segmenta, dok srednja jetrena vena drenira levi i srednji segment. Ako ovu podelu uporedimo sa drugim klasifikacijama, levi sektor, na primer, sastojao bi se od Couinaudovih segmenata II, III i IV, srednji sektor sačinjavali bi V i VIII, a desni sektor VI i VII segment.

U slučaju bilo koje resekcije pomenutih sektora neophodno je najpre ispreparirati trijadu u samom hilusu, ligirati i potom resekirati. Takasaki je ovakve resekcije nazvao anatomski sistematizovanim resekcijama jetre sa transsekcijom Glissonovih trijada u hilusu jetre.

1.4.6. Klasifikacija FCAT (1998)

Anatomska terminologija je, kao što se vidi, uvek bila predmet značajnih kontroverzi i neslaganja[73]. Internacionalna asocijacija anatoma je prewashodno zbog toga 1989. godine osnovala Federalni komitet za anatomsku terminologiju (FCAT), koji je nakon devetogodišnjeg rada 1998. godine publikovao *Terminologia Anatomica*, gde je predložena upotreba Couinaudove klasifikacije jetre [74]. FCAT opisuje lobuse jetre, sektore i segmente kao zasebne, razvojne, funkcionalne i hirurške jedinice jetre, utemeljene **na distribuciji portne vene, hepaticnih arterija i žučnih vodova**. Segment I odgovara lobus caudatusu ili posteriornom delu jetre. Segmenti II-VIII su numerisani u smeru kazaljke na satu s leve strane, počevši s levim lateralnim posteriornim segmentom (segment II).

1.4.7. IHPBA-terminologija anatomije i resekcije jetre

Klasična morfološka anatomija jetre nastala je proučavanjem i karakteristikama spoljnih kontura organa, dok su razne studije koje su prethodno navedene, pre svega, Halejeva i Schroyeva, Couinoudeva, Bismuthova, kao i Hjortsjova, učinile da se steknu nova saznanja o unutrašnjoj arhitektonici, o toku i načinu sjedinjavanja i grananja šupljih struktura unutar parenhima jetre. Ova novonastala funkcionalna anatomija jetre postala je čvrst oslonac za razvoj anatomske usmerene hirurgije jetre, koja je omogućila bezbednije izvođenje resekcionih zahvata, sa minimalnim rizikom da se ugroze krvni sudovi i žučna drenaža preostalog parenhima jetre. Uprkos stalnom saznanju o građi jetre, usavršavanju hirurške tehnike, kao i usavršavanju prateće tehnologije za ovu vrstu hirurgije, čini se da je pri tome izostala jasna, široko prihvaćena i na kraju svrsishodna terminologija jetre. Naprotiv, korišćenjem različitih anatomske nomenklature napravljena je prilična konfuzija, tako da za jednu vrstu operacije na jetri imamo u upotrebi i po 5-6 različitih termina [38]. U takvoj situaciji je Odbor za terminologiju, koju je oformio Naučni komitet, predložio jednu novu, razumljiviju i prihvatljiviju nomenklaturu, koja je predstavljena u Brizbejnu 2000. godine kao zvanična terminologija IHPBA [75]. I pored svih atributa koje poseduje, ova nomenklatura ipak ima i svoje nedostatke. Kratak pregled Brisbane 2000 terminologije jetrene anatomije i resekcionih procedura prikazan je u originalnom obliku sa ilustracijama. Prikazana su sva tri nivoa podele jetre.

1 <i>First-order division</i>			
Anatomical Term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram (pertinent area is shaded)
Right Hemiliver OR Right Liver	Sg 5-8(+/-Sg1)	Right Hepatectomy OR Right Hemihepatectomy (stipulate +/-segment 1)	
Left Hemiliver OR Left Liver	Sg 2-4 (+/-Sg1)	Left Hepatectomy OR Left Hemihepatectomy (stipulate +/-segment 1)	
<i>Border or watershed:</i> The border or watershed of the first order division which separates the two hemilivers is a plane which intersects the gallbladder fossa and the fossa for the IVC and is called the midplane of the liver.			

2 <i>Second-order division</i> (second-order division based on bile ducts and hepatic artery)			
Anatomical Term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram (pertinent area is shaded)
Right Anterior Section	Sg 5,8	Add (-ectomy) to any of the anatomical terms as in Right anterior sectionectomy	
Right Posterior Section	Sg 6,7	Right posterior sectionectomy	
Left Medial Section	Sg 4	Left medial sectionectomy OR Resection segment 4 (also see Third order) OR Segmentectomy 4 (also see Third order)	
Left Lateral Section	Sg 2,3	Left lateral sectionectomy OR Bisegmentectomy 2,3 (also see Third order)	

Terminologija prvog i drugog nivoa podele jetre

3 Third-order division			
Anatomical Term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram (pertinent area is shaded)
Segments 1-9	Any one of Sg 1 to 9	Segmentectomy (e.g. segmentectomy 6)	
2 contiguous segments	Any two of Sg 1 to Sg 9 in continuity	Bisegmentectomy (e.g. bisegmentectomy 5,6)	

For clarity Sg. 1 and 9 are not shown. It is also acceptable to refer to ANY resection by its third-order segments, eg. right hemihepatectomy can also be called resection sg 5-8.

Border or watershed: The borders or watersheds of the segments are planes referred to as intersegmental planes.

Other "sectional" liver resections			
Sg 4,8 (+/-Sg1)		Right Trisectionectomy (preferred term) OR Extended Right Hepatectomy OR Extended Right Hemihepatectomy (stipulate +/-segment 1)	
Sg 2,3,4,5,8 (+/-Sg1)		Left Trisectionectomy (preferred term) OR Extended Left Hepatectomy OR Extended Left Hemihepatectomy (stipulate +/-segment 1)	

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

Terminologija trećeg nivoa podele jetre i resekcije tri susedne sekcije jetre

4 Addendum. Alternative second-order division (second-order division based on portal vein)			
Anatomical Term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram (pertinent area is shaded)
Right Anterior Sector OR Right Paramedian Sector	Sg 5,8	Add (-ectomy) to any of the anatomical terms as in Right anterior sectorectomy OR Right paramedian sectorectomy	
Right Posterior Sector OR Right Lateral Sector	Sg 6,7	Right posterior sectorectomy OR Right lateral sectorectomy	
Left Medial Sector OR Left Paramedian Sector	Sg 3,4	Left medial sectorectomy OR Left paramedian sectorectomy OR Bisegmentectomy 3,4	
Left Lateral Sector OR Left Posterior Sector	Sg 2	Left lateral sectorectomy OR Left posterior sectorectomy OR Segmentectomy 2	

Right anterior sector and Right anterior section are synonyms. Right posterior sector and Right posterior section are synonyms. Left medial sector and Left medial section are NOT synonyms and are NOT exchangeable terms. They do not describe the same anatomic areas. Left lateral sector and Left lateral section are also NOT synonyms and are NOT exchangeable terms.

Border or watershed: The border or watersheds of second-order division based on PV are called right and left intesectional planes. These have no surface markings.

Slike 16. The Brisbane 2000 terminology of hepatic anatomy and resections. Authors: The terminology committee of the IHBA. HPB 2000;333-339.

1.4.8. Reklasifikacija jetre po M. Ryu i A. Chou (2005, 2009)

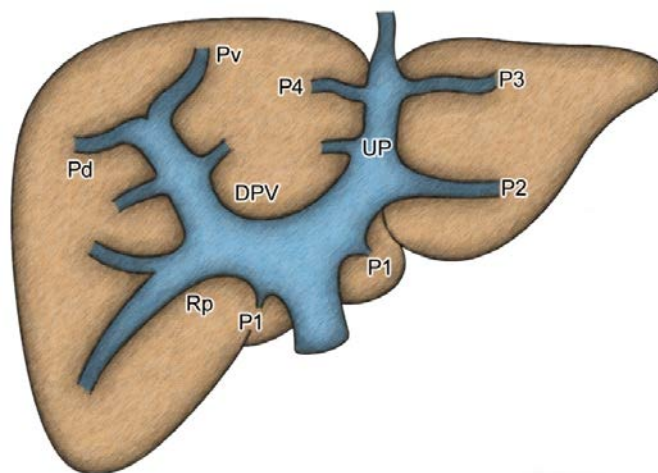
Autori ove nove klasifikacije predlažu da oba dela jetre, i desna i leva, budu podeljene u tri segmenta, tako što će se dodati lobus caudatus kao jedan segment. Leva jetra je podeljena u tri segmenta koji su označeni kao **lateroinferiorni (S2)**, **laterosuperiorni (S3)** i **medijalni**

segment (S4), kao što je to prethodno opisao Couinoud. Desna jetra je takođe podeljena na **anteriorni** (ventralna regija desnog paramedijalnog sektora), **srednji** (dorzalna regija desnog paramedijalnog sektora) i **desni lateralni segment** (posteriorni segment), kao alternativa Couinoudu [76].

Simetrija jetre. Makroskopski oblik i zapremina jetre nisu simetrični, naprotiv, oba portna i hepatična venska sistema izgledaju simetrično pod trenutnom reklasifikacijom zato što su levi lateralni sektor S2 i desni lateralni sektor opskrbljeni od strane drugog reda leve i desne lateralne portne vene, dok su levi paramedijalni (S3+S4) i desni paramedijalni sektor opskrbljeni od strane drugog reda leve paramedijalne (UP) i desne paramedijalne portne vene. Lateroinferiorni segment S3, medijalni segment S4, anteriorni i srednji segment opskrbljeni su trećim redom lateroinferiorne i medijalne portne vene i ventralne i dorzalne portne vene. Hepatični venski sistem se sastoji uglavnom od tri glavne hepatične vene, između kojih se nalaze umbilikalna i anteriorna fisurna vena.

Portna ramifikacija

Glavna portna trunkalna bifurkacija podeljena je na desnu i levu portnu venu (**prva linija grananja**). Vaskularizacija lobus caudatusa je izvedena iz prvog reda portnih grana. Leva portna vena račva se u levu lateralnu (P2) i levu paramedijalnu granu (umbilikalnu porciju UP) (**drugi red portnih grana**). Lateroinferiorne grane (P3) izlaze iz UP i teku lateralno, a medijalne grane (P4) izlaze iz UP i teku medijalno (**treći red portnog grananja**). Desna portna vena (DPV) račva se u desnu lateralnu (Rp) i desnu paramedijalnu granu (RPV) (**drugi red portnog grananja**). Nakon toga ventralne grane izlaze iz desnog paramedijalnog portnog trunkusa i teku ventralno, dok se dorzalne grane izdižu iz desnog paramedijalnog trunka i teku dorzalno (treći red portnog grananja) [77,78].



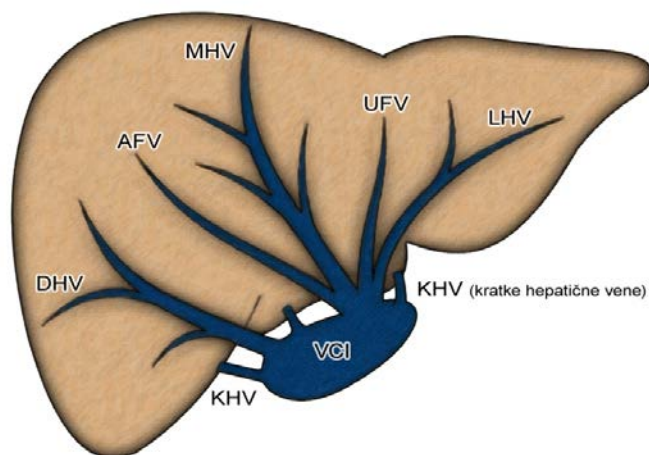
Slika 17. Stablo vene portae sa bifurkacijom i grananjem na desnu i levu portnu venu. P1 grane za lobus caudatus. Leva portna vena deli se u P2 granu i levu paramedijalnu portnu venu. Tad se odvajaju grane P3 i P4 iz vrha umbilikalne porcije (UP). Desno se portna vena deli u desnu bočnu portnu (Rp) i desnu paramedijalnu portnu venu (DPV). Ventralne grane odvajaju se iz DPV i teku ventralno, dok dorzalne grane (Pd) proizlaze iz DPV i teku dorzalno.

Anteriorna fisura

Hepatična vena često prolazi između ventralne (Pv) i dorzalne grane (Pd) desnog paramedijalnog portnog trunkusa, spajajući se sa srednjom hepaticnom venom. Ova raskrsnica označava intersegmentnu ravan desnog paramedijalnog sektora. Intersegmentna hepaticna vena teče duž vertikalne fisure desnog paramedijalnog sektora kao da umbilikalna fisurna vena leži duž umbilikalne fisure levog paramedijalnog sektora. Zbog toga je intersegmentna ravan definisana kao „**anteriorna fisura**“, a intersegmentna hepaticna vena kao „**anteriorna fisurna vena**“. Umbilikalnoj fisuri odgovara umbilikalna fisurna vena. Jetra kadavera takođe pokazuje longitudinalnu fisuru duž desnog paramedijalnog trunkusa, odakle se uzdižu svi Glisonijanski pedikli desne jetre uključujući ventralne grane (Pv), dorzalne grane (Pd) i desne lateralne (posteriorne Pp) grane [79].

Hepatični venski sistem

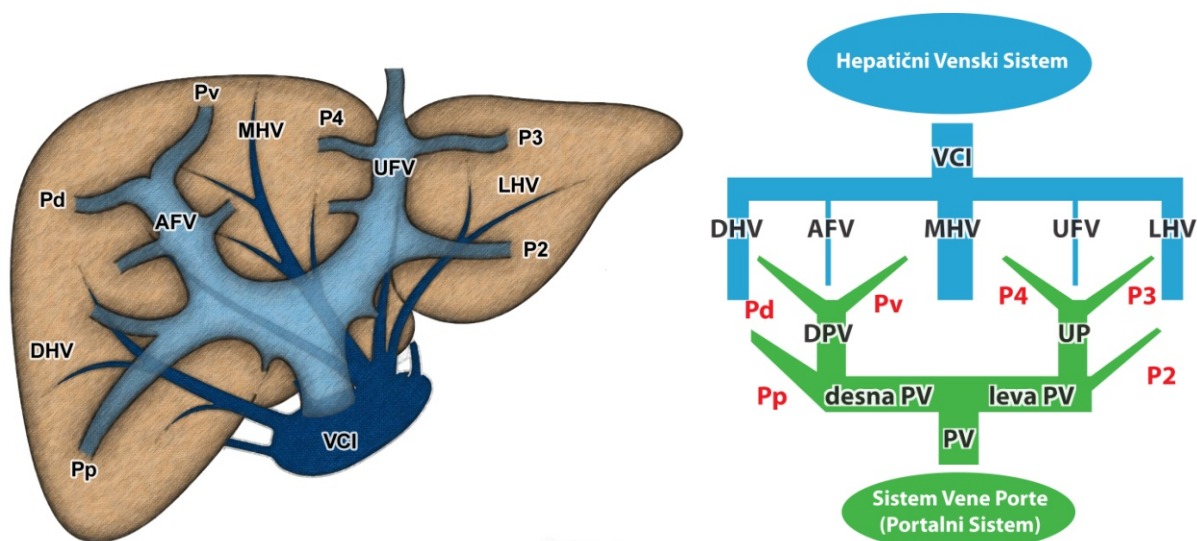
Sastoji se većinom od tri glavne hepaticne vene. Desna srednja i leva hepaticna vena teku duž desne srednje i leve portne fisure. Vena umbilikalne fisure teče duž umbilikalne fisure između leve i srednje hepaticne vene, a anteriorna fisurna vena teče duž anteriorne fisure između srednje i desne hepaticne vene.



Slika 17. Hepatični venski sistem čine leva (LHV), srednja medijalna (MHV) i desna hepatična vena (DHV). Umbilikalna fisurna vena (UFV) pruža se duž umbilikalne fisure između LHV i MHV. Anteriorna fisurna vena pruža se duž anteriorne fisure između MHV i DHV. Kratke hepatične vene (KHV), Vena kava inferior (VCI)

Odnosi između portnog i hepatičnog venskog sistema

Teritorija opskrbljena lateralnim granama (**P2+P3**) drenirana je levom hepatičnom venom. Teritorija opskrbljena srednjim portnim (**P4**) i ventralnim granama (**Pv**) drenirana je srednjom hepatičnom venom. Teritorija opskrbljena dorzalnim (**Pd**) i desnim lateralnim granama (**Pr1**) drenirana je desnom hepatičnom venom. Umbilikalna fisura leži duž umbilikalne porcije između P3 i P4, dok anteriorna fisurna vena leži duž desnog paramedijalnog portnog trunca između ventralnih (Pv) i dorzalnih grana (Pd). Umbilikalna i anteriorne fisurne vene locirane su stoga duž graničnih linija između teritorija dreniranih glavnom hepatičnom venom [80].



Slika 18. Odnosi između sistema vene porte i hepatičnog venskog sistema. Područje jetre koje snabdevaju grane porte P2 i P3 drenira leva hepatična vena (LHV); područje snabdevanja grana P4 i ventralne grane (Pv) drenira medijalna hepatična vena (MHV), a teritoriju snabdevanja grana Pp i Pd drenira desna hepatična vena (DHV).

Poređenje stare i nove anatomije

Konvencionalna anatomija jetre koju su uveli Healey i Schroy ili Couinoud ima ključnu slabu tačku s aspekta portne segmentacije. Healeyeva shema deli levi lobus na medijalni i lateralni segment sa falciformnim ligamentom. Couinoudov sektor, s druge strane, određuje portna segmentacija. Međutim, podela na desni paramedijalni i lateralni sektor pravi zamišljene linije kroz glavni portni luk, dok ne postoji anatomska struktura koja bi ukazivala na ovu granicu. Ova nedoslednost može da uzrokuje ozbiljnu zabunu i oteža razumevanje segmentne anatomije desne jetre. Ovde Ryu M. i Cho A. **predlažu jednostavnu anatomiju jetre prema portnoj segmentaciji.** Prema ovoj shemi, **portna ramifikacija** je simetrična. Posteriorni segment (desni lateralni sektor) dobija od drugog reda posteriorne portne vene, a prednji i srednji segmenti su dobili po treći red portnih grana svaki (tj. ventralne i dorzalne vene). Dakle, prednji deo odgovara segmentu IV, srednji deo segmentu III, posteriorni segmentu II, a desno paramedijalno portno stablo odgovara levoj paramedijalnoj portnoj veni. Ovaj predlog čini oba režnja simetričnim u smislu portne podele i segmentne distribucije. Prema ovom konceptu, desna jetra je podeljena u tri segmenta kao što je leva jetra, što pomaže u razumevanju segmentne anatomije desne jetre i iskorenjivanju zbunjenosti i poteškoća nastalih prethodnih godina.

Autori ovog koncepta reklasifikacije podelili su desni paramedijalni sektor (odgovara prednjem segmentu po Healey) u prednji i srednji segment prema anteriornoj fisuri. Uradili su više operacija deleći jetru po anteriornoj fisuri, smatrajući da ona predstavlja treća vrata za hirurgiju jetre [81].


	HEALEY i SCHROY (1953)		COUINAUD (1957)		GOLDSMITH i WOODBOURNE (1957)		BISMUTH (1982)		FCAT (1998)		TAKASAKI K. (1986)		RYU M. i CHO A. (2005)	
	SEGMENTI	SUBSEG.	SEKTOR	SEGMENT	SEGMENTI	SUBSEG.	SEKTOR	SEGMENT	SEKTOR	SEGMENT	SEKTORI		SEGMENTI	
DORZALNO	LOBUS CAUDATUS	 D L PROC. CAUD.	LOBUS CAUDATUS	I	LOBUS CAUDATUS		LOBUS CAUDATUS	I	LOBUS CAUDATUS		LOBUS CAUDATUS		LOBUS CAUDATUS	I
LEVO	LATERALNI	SUP. INF.	LATERALNI	II	LATERALNI	SUP. INF.	POSTERIORNI	II	LATERALNI		LEVI SEKTOR	II	LATERO-INFERIORNI SEGMENT	II
	MEDIJALNI	SUP. INF.	PARAMEDIALNI	III	MEDIJALNI	SUP. INF.	ANTERIORNI	III	MEDIJALNI			III	LATERO-SUP. SEGMENT	III
				IV	MEDIJALNI	SUP. INF.		IV	MEDIJALNI			IV	MEDIJALNI SEGMENT	IV
DESNO	ANTERIORNI	INF. SUP.	PARAMEDIALNI	V	ANTERIORNI	INF. SUP.	ANTERO-MEDIJALNI	V AINF. VIII PSUP.	MEDIJALNI		SREDNJI SEKTOR	V	ANTERIORNI SEGMENT	V
				VIII							VIII	SREDNJI SEGMENT	VIII	
				VI	POSTERIORNI	INF. SUP.	POSTERO-LATERALNI	VI ASUP. VII PSUP.	LATERALNI		DESNI SEKTOR	VI	DESNI LAT. SEGMENT (POST. SEG.)	VI
				VII							VII	VII	VII	

Tabela 2. Shematizovan pregled nekih klasifikacija jetre

1.5. Laboratorijska ispitivanja, funkcionalne klasifikacije i testovi

*„... jer je jetra izvor mnogih bolesti
i plemenit je organ koji služi mnoge organe,
skoro sve njih: tako da trpi, to nije mala
patnja, već velika i višestruka”*

Theophrastus Bombastus von Hohenheim, poznat kao PARACELZUS (1493-1541)

Jetra je najveći visceralni organ, sa oko 1200 grama hepatocita i preko 500 različitih funkcija. Ima osnovnu ulogu u brojnim intermedijarnim metaboličkim procesima, pre svega u sintezi ugljenih hidrata, lipida i brojnih proteina, a samo ispitivanje biće zasnovano na mnogobrojnim biohemijskim poremećajima koji prate oboljenja ovog organa. Pored toga, jetra prihvata i deponuje materije koje se apsorbuju iz digestivnog trakta, ali i vrši detoksikaciju (biotransformaciju) tih materija preko metaboličke konverzije. U jetri se formira žuč kojom se izlučuju brojna jedinjenja u digestivni trakt, a sinteza žučnih kiselina u njoj omogućuje apsorpciju masti u tankom crevu. Važna je uloga u očuvanju acidobazne ravnoteže i imuniteta (2/3 retikuloendotelnog sistema nalazi se u jetri u vidu Kupfferovih ćelija). Različita oboljenja jetre dovešće do manje ili više značajnog disbalansa jetrenih funkcija, pa sve do hepatocelularne insuficijencije sa ireverzibilnim poremećajem hemostaze i smrtnim ishodom. Sva ta oboljenja prate i promene nivoa enzima koji su citozalnog ili mitohondrijalnog porekla ili su vezani za membranu hepatocita. Laboratorijska ispitivanja imaju ključnu ulogu u preoperativnom određivanju stepena jetrene disfunkcije, zatim proceni funkcionalne rezerve jetre, a ponekad i u preciznoj diferencijaciji i utvrđivanju etiologije hepatocelularnog oštećenja. S druge strane, povećanje nivoa enzima jetre predstavlja osetljiv marker oštećenja jetre iako oni nisu specifični samo za jetru, tako da ne treba zanemariti mogućnost da je reč i o nekom ekstrahepatičnom oboljenju.

1.5.1. Laboratorijske analize koje ukazuju na oštećenje tkiva i funkcije jetre

U dijagnostici se oštećenje jetrenih ćelija najčešće dokazuje određivanjem aktivnosti aminotransferaza (AST, ALT) u serumu, dok aktivnosti alkalne fosfataze (AF) i gama-glutamil-transpeptidaze (gama-GT) u serumu ukazuju na poremećaj u holestazi [82]. Povišene aminotransferaze u serumu predstavljaju najčešći biohemijski poremećaj u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Treba imati na umu da na njihovu aktivnost utiču brojni činioci, pre svega fizička aktivnost, ishrana, životna dob, pol (u muškaraca je 25-30% viša nega u žena), upotreba brojnih lekova. Aktivnost aminotransferaza može da varira i s obzirom na lokalni geografski položaj, pa i etničku pripadnost [83,84]. AST se nalazi u

jetrenim i mišićnim ćelijama. Prisutan je takođe u ćelijskoj citoplazmi i mitohondrijima drugih tkiva i organa kao što su srce, mozak, bubrezi, jetra, skeletni mišići, a manje ga ima u slezini, plućima, eritrocitima i leukocitima. ALT je najzastupljeniji u citoplazmi jetrenih ćelija, stoga se ističe njegova specifičnost u jetrenim oštećenjima [85]. Poluživot za AST iznosi između 12 i 22 sata, a za ALT od 37 do 57 sati. Istraživanja su pokazala da se u oko 6% zdravih ljudi mogu naći povišene aktivnosti jetrenih enzima [86]. Takođe mogu postojati i značajnija oštećenja jetre sa nalazima koji su u granicama normale [87]. Aktivnosti AST i ALT su povišene u većini jetrenih oboljenja, pri čemu su vrednosti ALT uglavnom više, osim u alkoholnom hepatitisu. Stepem povišene aktivnosti može pomoći u postavljanju dijagnoze, pa je opšteprihvaćeno da se blagim porastom smatra vrednost 5 puta viša od gornje granice referentne vrednosti; umerenopovišene vrednosti su 5-10 puta više, a izrazito povišene i do 100 puta iznad gornje referentne granice. Normalan odnos između ALT i AST (De-Ritisov količnik) iznosi 1,0. Ukoliko je ovaj odnos manji od 1,0, to ukazuje na blago oštećenje upalnog porekla, a veći od 2 ukazuje na značajno oštećenje nekrotičnog tipa.

Alkalna fosfataza (AF)

AF je enzim iz grupe hidrolaza, prisutan je u gotovo svim tkivima i učestvuje u transportu različitih metabolita kroz ćelijsku membranu. Njegova se proizvodnja odvija u žučnim vodovima, crevima, bubrezima, kostima i u posteljici tokom trudnoće. Fiziološki povišene vrednosti AF su kod osoba starijih od 60 godina, dece i adolescenata, trudnica, 0 krvne grupe, posle masnog obroka. Njegov poluživot u jetri je tri, a u cirkulaciji sedam dana. Uzroci patološki povišenih vrednosti ukazuju na holestazu (**3 do 10 puta iznad normalnih vrednosti**), bilo da je uzrokovana ekstrahepatičnom, mehaničkom opstrukcijom žučnih vodova (kamen u žučnim vodovima, karcinom pankreasa) ili intrahepatičnom (funkcionalnom) holestazom (lekovi, primarna bilijarna ciroza). Smatra se da je razlog povišene aktivnosti AF u serumu bolesnika s jetrenim i bilijarnim oštećenjima povećana proizvodnja ovog enzima u jetri, a ne smanjena ekskrecijska sposobnost jetre. Pošto AF u plazmi može da bude hepatičnog ili ekstrahepatičnog porekla, ne može se koristiti izolovano, pa je neophodno uraditi i druge biomarkere funkcije jetre. Važno je napomenuti da povišena vrednost AF nije u korelaciji sa stepenom oštećenja. Vrlo visoke vrednosti AF >1000 U/L srećemo kod maligne bilijarne opstrukcije i sepse, dok su snižene vrednosti kod Wilsonove bolesti, teške insuficijencije jetre. Nivo aktivnosti AF nije pokazatelj jetrine funkcije i nije koristan kao prediktor funkcije jetre posle resekcije [88].

5-nukleotidaza (5-NT)

Prisutan je u jetri, plućima, bubrezima, testisima, hipofizi, štitnoj žlezdi, ali se njegov porast najčešće vezuje za hepatobilijarnu bolest. Naročito je koristan ukoliko su mu povišene vrednosti zajedno sa AF, kada se smatra vrlo specifičnim pokazateljem oboljenja jetre i žučnih vodova. Vrednosti 5-NT su povećane kod holangitisa, holecistitisa, ciroze, tumora jetre ili metastatskih procesa u jetri, kao i kod opstrukcije žučnih vodova.

Gama-glutamil-transferaza (GGT)

To je enzim koji se proizvodi u žučnim vodovima, zajedno sa AF. Vežan je za ćelijske membrane, a najviše ga ima u bubrezima, prostati, gušterači, jetri, epitelu tankog creva i mozgu. Iz organizma ga izlučuje žuč. Povišena aktivnost javlja se kao rezultat povećane proizvodnje zbog indukcije mikrozomalnih enzima (citohrom P-450) alkoholom ili lekovima (antikonvulzivi, varfarin, oralni kontraceptivi) i/ili usled oštećenja jetrenih ćelija. Povećana aktivnost GGT jedan je od najosetljivijih pokazatelja oboljenja žučnih vodova. Osim toga, ovaj enzim je preporučan i kao potencijalni marker alkoholizma.

Laktat dehidrogenaza (LDH)

Ovaj enzim je prisutan u različitim količinama u citoplazmi svih telesnih ćelija. Njegova povišena vrednost uočena je u mnogim patološkim stanjima pa nema veliku dijagnostičku i diferencijalno-dijagnostičku vrednost (LD nije specifična za jedan organ).

Gama-glutation-S transferaza (GST- α)

GST- α je citoplazmatski enzim, najviše ga ima u jetri, bubrezima, testisima. Poluvreme života u krvi je 90 minuta, što ga čini ranim osetljivim markerom jetrenog oštećenja. Najčešće se koristi nakon transplantacije jetre, kao pokazatelj funkcije hepatocita.

Holinesteraza (ChE)

ChE je enzim čija aktivnost u serumu upućuje na ekskretornu funkciju jetre. Ne koristi se u rutinskoj dijagnostici, već kao dodatna analiza uz ALT, GGT i albumine. Poluzivot mu je 12-14 dana, ne koristi se i nema značaj u dijagnostici akutnih stanja. Može se koristiti u praćenju ishoda transplantacije jetre, s obzirom na to da brzi porast nekoliko dana nakon transplantacije upućuje na dobru funkciju transplantata. Diferencijalno-dijagnostički,

aktivnost ChE snižena je u svim teškim kliničkim stanjima, kao što su karcinomi, leukoze, maligna oboljenja RES-a, hronične upalne bolesti creva (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis).

1.5.2. Laboratorijske analize koje ukazuju na sintetsku funkciju jetre

Veće oštećenje jetre najčešće dovodi do smanjenja nivoa albumina, protrombina, fibrinogena i drugih proteina u krvi koje isključivo sintetišu hepatociti. Nivo **serumskih proteina**, za razliku od vrednosti serumskih enzima, odražava sintetsku funkciju jetre pre nego samo ćelijsko oštećenje. Zbog njihove velike rezerve u jetri i poluveka trajanja ne mogu se smatrati ranim pokazateljima oštećenja jetre, a ni smanjenje njihove vrednosti nije specifično za bolesti jetre. Jetra je glavno mesto sinteze i uklanjanja faktora koagulacije i fibrinolize, kao i njihovih inhibitora, a njeno oštećenje uglavnom rezultira kompleksnim poremećajem hemostaze. Jetra sintetiše šest faktora koagulacije: fibrinogen (I), protrombin (II) i faktore V, VII, IX i X i verovatno kontaktne faktore zgrušavanja XI, XII, prekalikrein i kinin velike molekularne težine. Ovi proteini deluju na kaskadni način pri ostvarivanju fibrinskog koaguluma. U stanjima sa opstrukcijom žučnih puteva smanjuje se koncentracija faktora koagulacije, za čiju je sintezu potreban vitamin K (II, VII, IX i X). Do sniženja dolazi zbog smanjenja sinteze i resorpcije K-vitamina jer nema žuči u crevima, a antibiotska terapija koja prati ove bolesnike dovodi do nestanka bakterija u crevima koje stvaraju K-vitamin. Najčešće se određuju protrombin (II faktor), proakcelirin (V faktor) i prokonvertin (VII faktor). Nešto ređe se određuju: antihemofilni faktor B (IX faktor), Stuartov faktor (X faktor) i fibrinogen (I faktor). Pošto imaju relativno kratak poluživot u plazmi (npr. faktor V živi samo 12-14 sati), pogodan su parametar hepatocelularne insuficijencije.

Ukupni proteini

U plazmi se nalazi više od 100 različitih proteina definisane strukture, a biološka funkcija poznata je za više od 50. Promena u koncentraciji ukupnih proteina javlja se ili kao posledica snižene koncentracije albumina ili zbog poremećene koncentracije imunoglobulina. S obzirom na to da jetra ima značajan kapacitet sinteze proteina, u opsežnim oštećenjima jetrenog parenhima (fulminantni virusni hepatitis i toksično oštećenje jetre) prisutna je snižena koncentracija (hipoproteinemija) i uglavnom se odnosi na albumin.

Albumin

Albumin je količinski najvažniji protein koji sintetiše jetra. Proizvode ga jetrene ćelije (oko 150-250 mg dnevno) i čini 3% ukupnih telesnih proteina, a 55-65% proteina plazme.

Količina proizvedenog albumina zavisi od dostupnih aminokiselina, koloidno-osmotskog pritiska plazme, koncentracije inhibitornih citokina (IL-6) i broja funkcionalnih hepatocita. Njegov je zadatak održavanje koloidno-osmotskog pritiska plazme i prenos različitih egzogenih i endogenih materija (lekovi, hormoni, bilirubin). Služi i kao izvor aminokiselina za proizvodnju ostalih proteina. Koncentracija albumina u serumu snižena je hroničnim jetrenim bolestima zbog smanjene proizvodnje u hepatocitima, ali i u hroničnoj renalnoj insuficijenciji ili kod enteropatije sa gubitkom proteina. Albumin ima prilično dug poluživot (14-21 dan), sa manje od 5 % dnevne izmene, što ga čini lošim pokazateljem akutnog ili blagog oštećenja jetre. Postoperativno ima manji značaj u proceni funkcije jetre, ali postoji dobra korelacija sa postoperativnim komplikacijama, morbiditetom i mortalitetom.

Imunoglobulini (Ig)

Ig su složeni proteinski molekuli koji u sklopu imunološkog odgovora štite organizam i deluju kao antitela, stvarajući imune komplekse s antigenima. Vezuju se za membranske receptore odbrambenih ćelija uzrokujući njihovu aktivaciju, te reaguju sa sistemom komplementa aktivirajući ga, čime deluju na uklanjanje stranih antigena. Najčešće se povećavaju u cirozi, autoimunom hepatitisu i primarnoj bilijarnoj cirozi.

1.5.3. Laboratorijske analize koje ukazuju na ekskretornu funkciju jetre

Bilirubin

Bilirubin je raspadni proizvod hemoglobina (oko 85%). Nastaje razgradnjom hema iz hemoglobina oštećenih eritrocita u ćelijama retikuloendotelnog sistema. Pri fiziološkim uslovima za jedan sat se razgradi oko 2×10^8 eritrocita, tako da se kod odrasle osobe dnevno oslobodi oko 6g hemoglobina. Procena je da 1g hemoglobina daje 35mg bilirubina, tako da se dnevno sintetiše oko 250-350mg bilirubina. Manji deo oslobađa se raspadom mioglobina, citohroma i peroksidaze. Ukupni bilirubin u serumu čine tri frakcije: nekonjugovani ili indirektni bilirubin, konjugovani ili direktni i delta bilirubin. U plazmi se nalazi oko 96% ukupnog bilirubina u nekonjugovanom obliku, a u žuči svega 3-4%. Delta bilirubin (biliprotein) konjugovani je bilirubin, kovalentno vezan za albumin. Koncentracija ukupnog bilirubina je manja od $20 \mu\text{mol/L}$. Klinički manifestna žutica javiće se ako je koncentracija bilirubina u krvi $>68 \mu\text{mol/L}$ u novorođenčadi i mlađe dece, te $43 \mu\text{mol/L}$ u starije dece i odraslih. U serumu se određuje koncentracija ukupnog i direktnog bilirubina, dok indirektni predstavlja razliku između ukupnog i direktnog bilirubina. Smatra se da je porast

konjugovanog bilirubina vrlo specifičan dijagnostički parametar oboljenja jetre i žučnih vodova, pa neki autori predlažu određivanje konjugovanog bilirubina kao boljeg pokazatelja oporavka jetrene funkcije. Koncentracija indirektnog (nekonjugovanog) bilirubina povišena je u krvi zbog povećane proizvodnje, smanjenog jetrenog prihvata ili smanjene konjugacije, što se najčešće javlja u slučaju hemolize ili Gilbertovog sindroma, kao i zbog resorpcije velikih hematoma. Direktni bilirubin povišen je kod smanjenog izlučivanja putem jetre, (kada se njena ekskretorna funkcija smanji za 50% i više) ili zbog opstrukcije žučnih vodova. Stepenn povišenja konjugovanog bilirubina zavisi od dužine trajanja bilijarne opstrukcije i od funkcionalne rezerve jetre. U akutnoj jetrenoj bolesti porast bilirubina ovisan je o stepenu jetrenog oštećenja, dok u hroničnoj bolesti nalaz može biti normalan sve dok ne nastupi značajnije oštećenje. Nivo bilirubina nije senzitivn niti specifičan pokazatelj jetrene funkcije, međutim koristan je u kombinaciji sa drugim kriterijumima kao prognostički faktor za procenu jetrene funkcije u Child-Pugh skoru, MELD-u (Model for Endostage Liver Disease) i „50:50“ kriterijumima kao jedan od prediktora jetrenog oštećenja i smrti bolesnika [88,89].

Žučne kiseline

Žučne kiseline nastaju u jetri, kao proizvod metabolizma holesterola koji se na taj način uklanja iz organizma. Imaju važne fiziološke uloge, održavaju normalnu koncentraciju holesterola u organizmu, olakšavaju varenje egzogeno unetih triglicerida, olakšavaju intestinalnu apsorpciju liposolubilnih vitamina. Na homeostazu žučnih kiselina najviše utiču jetra (mesto sinteze) i terminalni ileum (mesto apsorpcije i ulaska u enterohepatičnu cirkulaciju). Poremećaj metabolizma žučnih kiselina najčešće je odraz poremećene funkcije jetre. Povišene se vrednosti mogu naći u virusnom i toksičnom hepatitisu, cirozi jetre, holestazi, cističnoj fibrozi i neonatalnom hepatitisu.

1.5.4. Laboratorijske analize koje ukazuju na metaboličku funkciju jetre

Amonijak

Amonijak je razgradni proizvod metabolizma aminokiselina, a glavni izvor cirkulišućeg amonijaka je gastrointestinalni trakt. Koncentracija u portnoj veni je 5-10 puta veća nego u sistemskeoj cirkulaciji, a nastaje kao rezultat delovanja bakterijskih proteaza, ureaza i amino oksidaza u kolonu, kao i amonijaka koji se oslobađa hidrolizom glutamina u tankom i debelom crevu. Iz organizma se uklanja u obliku uree koja se stvara u jetri. Poremećaj u

sintezi uree dovodi do povišene koncentracije amonijaka u plazmi, što je tipičan znak jetrenog oštećenja. Značajno povećanje amonijaka u krvi po pravilu ukazuje na tešku hepatocelularnu nekrozu. Laboratorijskim analizama pre resekcije jetre naročito je važno utvrditi postojanje ciroze jetre (posebno primarne bilijarne ciroze) i dobru i preciznu procenu funkcionalne rezerve cirotične jetre, posebno zbog toga što nastavak postresekcione funkcije jetre kod cirotičnih pacijenata predstavlja veoma značajan rizik i čest uzrok mortaliteta.

1.5.5. Funkcionalne klasifikacije i testovi

Funkcionalne klasifikacije i testovi predstavljaju važan deo preoperativne procene funkcionalnog stanja parenhima jetre. U proceni je važno odabrati testove najprimerenije datom kliničkom problemu, kojima možemo proceniti različite parametre jetrene funkcije, uz njihovu periodičnu primenu kojom se procenjuju evolucija i tok bolesti. Klasifikacija po Childe-Pughu bazira se na određivanju serumskih nivoa albumina, bilirubina i protrombinske aktivnosti, kliničkom prisustvu encefalopatije i proceni nutritivnog statusa. To je najlakši i najčešći metod kvantitativnog određivanja stepena insuficijencije jetre. Procena doneta na osnovu ove klasifikacije nije, međutim, uvek kompletna i tačna, najčešće zbog toga što nivoi albumina i bilirubina u serumu mogu da budu nezavisni od hepaticne funkcije, a na protrombinsko vreme može da utiče promenjena intestinalna apsorpcija vitamina K koja se može korigovati parenteralnom administracijom ovog vitamina. Klinička procena prisustva encefalopatije i nutritivnog statusa je subjektivna. Ova klasifikacija zadržava važno mesto u preoperativnoj proceni kao pouzdan instrument za predviđanje rizika od nastanka postoperativne fatalne insuficijencije jetre. Rizik od postoperativnog mortaliteta kod pacijenata sa Child A insuficijencijom jetre iznosi oko 1-2%, s obzirom na njihovu dobru funkcionalnu hepaticnu rezervu, dok kod pacijenata sa Child B preoperativnom insuficijencijom jetre ovaj rizik iznosi 10%, a kod Child C pacijenata čak 50% [88]. CPS (Child-Pugh Skor) još uvek je značajan za određivanje stepena težine oboljenja jetre, selekciju kandidata sa cirozom jetre za transplantaciju, kao i za resekcije jetre [90].

Lidokainski MEGX test

Koristi se u preoperativnoj proceni funkcije cirotične jetre i bazira se na činjenici da se lidokain skoro isključivo (97%) metaboliše u jetri i razgrađuje na monoetilglicineksilid (MEGX). Petnaest minuta nakon i.v. bolus injekcije 1mg/kg (to je doza koja je nedovoljna da izazove neželjene efekte) uzima se uzorak venske krvi i meri nivo MEGX-a metodom imunofluorescentnog eseja (FPIA). Vrednosti MEGX-a preko 50 ng/ml smatraju se

normalnim, 25-50 ng/ml smatraju se osrednje smanjenim i ispod 25ng/ml smatraju se značajno smanjenim. Ovaj test je vrlo značajan u laboratorijskoj proceni akutne hepatične insuficijencije usled fulminantnog hepatitisa ili nakon opsežne resekcije jetre jer omogućava brzu procenu hepatičnog oštećenja, bez uticaja infuzija tečnosti i sveže plazme koje mogu promeniti konvencionalne labaratorijske parametre, zbog toga je od velike koristi u proceni stanja preostalog tkiva jetre postoperativno.

Test klirensa indocijanid-zelenog

Takođe se upotrebljava u proceni funkcionalne rezerve jetre, tj. predviđanju postoperativne hepatične disfunkcije. Minimalna retencija od 10% indocijanid-zelenog nakon 15 minuta koristi se kao kriterijum za selekciju pacijenata koji mogu da budu podvrgnuti resekcionom zahvatu na jetri.

1.5.6. Tumorski markeri

Tumorski markeri su specifične supstance koje se u malim koncentracijama mogu otkriti u telesnim tečnostima zdravih osoba, dok se povećane vrednosti nalaze kod pojedinih malignih oboljenja. Specifični su za tkivo iz koga potiču i za stadijum diferenciranja ćelija sa vrednošću koja je proporcionalna veličini i raširenosti tumora. Idealan tumorski marker trebalo bi da poseduje visoku senzitivnost, specifičnost za dati tumor, proporcionalnost vrednosti (u odnosu na broj malignih ćelija) i jednostavno određivanje. I pored velikog broja markera koji se danas koriste, nema idealnog jer se povišene vrednosti nalaze u benignim oboljenjima, pa i u izvesnim fiziološkim stanjima organizma.

Karbohidratni antigen tumora digestivnog sistema (CA19-9)

Otkriven je 1979. godine (Koprowski H), pripada grupi mucina, a po sastavu je glikoprotein MT 360kD, sa nepoznatim poluživotom. Specifičan je za adenokarcinom bilijarnog sistema, pankreasa i želuca. Uz istovremeno određivanje vrednosti CEA, osetljivost za potvrđivanje prisustva karcinoma pankreasa i žučne kese je 90%. Posebno je važan u proceni raširenosti bolesti, njenog toka i postoperativnog praćenja. Povišene vrednosti mogu se naći i kod bolesnika sa benignim oboljenjem jetre i digestivnog trakta, u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji, oboljenjima bilijarnog sistema, dijabetesu i reumatskim oboljenjima. Fiziološke vrednosti iznose do 37 IU/ml. seruma.

Karbohidratni antigen (CA72-4)

Otkriven je 1987. godine (Cholcher D), pripada mucinima, a biohemijski je glikoprotein sa nepoznatim poluživotom. Odnedavno se koristi kao marker za cistične tumore jetre. Povećane vrednosti mogu se naći kod karcinoma želuca, žučne kese, a koristi se i kao pridruženi antigen u dijagnostici tumora jajnika.

Alfa-fetoprotein (AFP)

Otkriven je 1963. godine (Abelev GT), pripada grupi transportnih molekula, glikoprotein je sa poluživotom u cirkulaciji od 5-6 dana. Povišene vrednosti ukazuju na mogućnost prisustva hepatocelularnog karcinoma jetre ili germinativnih ćelija ovarijuma i testisa. Vrlo često se zapaža povećanje vrednosti kod benignih oboljenja jetre (ciroza i hepatitis), ali isto tako i u trudnoći. Kod postavljanja dijagnoze HCC je marker izbora. Koristan je i za praćenje toka bolesti, kao i efekta citostatske terapije.

Karcinoembrionski antigen (CEA)

Otkriven je 1965. godine (Gold P, Freedman SO) u sluzokoži debelog creva, pa se smatralo da je specifičan za karcinom kolona. Biohemijski je složeni glikoprotein, sa poluživotom u cirkulaciji koji iznosi 6-8 dana. Povišene vrednosti se mogu naći i kod karcinoma želuca, jetre i pankreasa, kao i kod nekih tumora koji ne pripadaju digestivnom sistemu. U manjoj koncentraciji može se otkriti kod ciroze jetre, ulceroznog kolitisa, holecistitisa, pankreatitisa, zbog oslabljenog imuniteta kod starijih ljudi i kod pušača. Povećana vrednost ovog markera nije dovoljna da se postavi dijagnoza malignog oboljenja, ali može da doprinese razlikovanju malignih od benignih oboljenja. Fiziološke vrednosti CEA iznose do 5 ng/ml, dok su kod pušača veće (do 7 ng/ml).

1.6. Dijagnostičke procedure

Dijagnostika kao krajnji cilj ima određivanje resektabilnosti, tj. operativne kurabilnosti lezije jetre koja indikuje hiruršku intervenciju. Detaljnom dijagnostikom promene na jetri (njene lokalizacije, dimenzija, proširenost i odnos sa važnim okolnim anatomskim strukturama), kao i lezija drugih organa ukoliko postoje, rešavaju se dileme od ključnog značaja za planiranje terapijske operativne strategije: da li je promena resektabilna sa anatomskog aspekta, da li ima promena u smislu maligniteta, a ako ima da li su metastatske promene prisutne van jetre, te da li je malignitet pod kontrolom. Najčešće su u primeni sledeće dijagnostičke procedure:

- Konvencionalna ultrasonografija (US)
- Kompjuterizovana tomografija (CT) konvencionalna, MSCT, kontrastna, spiralna i arterijskom portografijom
- Nuklearna magnetna rezonanca (MR), konvencionalna i sa arterijskom portografijom
- Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP)
- Doppler ultrasonografija
- Scintigrafija (koloidnim rastvorima obeleženim tehnecijumom 99m)
- Angiografija (selektivna angiografija truncus coeliacusa i a. mesentericae superior, indirektna splenoportografija, kavografija)
- Eksplorativna laparoskopija
- Intraoperativna ultrasonografija
- Intraoperativna holangiografija.

Lokalizovane „imaging“ metode predstavljaju polje veoma brzog tehnološkog razvoja koji rezultira njihovim brojnim dopunama i modifikacijama i konstantnim pojavljivanjem novih tehnika.

1.7. Klasifikacija tumora jetre

Klasifikacija tumora jetre zasnovana je na internacionalnoj histološkoj klasifikaciji tumora Svetske zdravstvene organizacije (WHO). Sačinili su je patolozi Ishak KG, Anthony PP i Sobin LH u saradnji sa patolozima 6 zemalja [91]. Modifikovana je i dopunjena 2010. godine i predstavlja zvaničnu klasifikaciju tumora jetre Svetske zdravstvene organizacije (tabela 3.) [92].

Poslednjih decenija hirurgija jetre je veoma brzo napredovala, povećan je broj operativnih zahvata i identifikovani su novi histološki tipovi osnovnih jetrenih lezija, koji su u dramatičnom porastu. To je dovelo do daljih promena u hirurškom i patološkom shvatanju ovih lezija i postavilo osnovne temelje za shvatanje moderne jetrene hirurgije i onkološke patologije. Novu dopunu WHO klasifikacije, koja opisuje više od 100 vrsta jetrenih lezija, dali su Wen-Ming Cong i saradnici 2011. godine [93]. Ova klasifikacija, generisana iz WHO klasifikacije, koja je uključivala oko 30 vrsta lezija jetre, pruža dodatne korisne informacije i predstavlja trenutno najaktuelniju referencu za razumevanje ovog histološkog spektra, kao i razmatranje diferencijalno-dijagnostičkih mogućnosti jetrenih lezija. Klasifikacija je zasnovana na istraživanjima koja su sprovedena na Klinici za hepatobilijarnu hirurgiju Univerzitetske bolnice u Šangaju u Kini, za period od 1982. do 2009. godine. Opisano je više od 100 vrsta jetrenih lezija (ukupno je operisan 31901 pacijent). Razvrstane su tri kategorije tumora: tumore nalik primarnim jetrenim lezijama, benigne i maligne tumore. Tumori su dalje podeljeni na šest podtipova: izvedene iz hepatocita i holangiocita, vaskularne i limfoidne tumore, tumore porekla mišićnog, vezivnog i masnog tkiva, tumore neuronskog i neuroendokrinog porekla i razne mešovite tumore.

Klasifikacija tumora jetre, prema Internacionalnoj histološkoj klasifikaciji tumora Svetske zdravstvene organizacije [92], sadrži sledeće vrste tumora:

KLASIFIKACIJA TUMORA JETRE

EPITELNI TUMORI JETRE

Benigi tumori

Hepatocelularni adenom (adenom jetrenih ćelija)
Adenom intrahepatičnih bilijarnih duktusa
Cistadenomi intrahepatičnih bilijarnih duktusa
Bilijarna papilomatoza

Maligni tumori

Hepatocelularni karcinom (karcinom jetrenih ćelija)
Intrahepatični holangiokarcinom (karcinom perifernih bilijarnih duktusa)
Cistadenokarcinom bilijarnih duktusa
Kombinovani hepatocelularni i holangiokarcinom
Hepatoblastom
Nediferencirani karcinom

RAZNI TUMORI

Lokalizovani fibrozni tumor
Teratom
Tumor žumanjčane vreće (endodermalni sinus tumor-Yolk sac tumour)
Karcinosarkom
Kapoši sarkom
Rabdoidni tumor
Drugi tumori

NEKLASIFIKOVANI TUMORI

HEMOPOEZNI I LIMFOIDNI TUMORI

METASTAZNI TUMORI

MEZENHIMSKI (NEEPITELNI) TUMORI

Benigni tumori

Angiomiolipom
Limfangiom i limfangiomatoza
Hemangiom
Infantilni hemangioendoteliom

Maligni tumori

Epiteloidni hemangioendoteliom
Angiosarkom
Nediferencirani sarkom (embrionalni sarkom)
Rabdomiosarkom
Drugi

TUMOROLIKE LEZIJE

- Hamartomi
 - Mezenhimski hamartom
 - Bilijarni hamartom (mikrohamartom, von Meyenburg complex)
- Kongenitalne bilijarne ciste
- Fokalna nodularna hiperplazija
- Kompenzatorna lobarna hiperplazija
- Pelioza jetre
- Heterotopija

EPITELNE ABNORMALNOSTI

Displazija hepatocita (promena hepatocita)
Large cell type
Small cell type
Displastični noduli (adenomatozna hiperplazija)
Low-grade
High-grade (atipična adenomatozna hiperplazija)
Abnormalnosti bilijarnih duktusa
Hiperplazija (duktalnog epitela i peribilijarnih žlezda)
Displazija (duktalnog epitela i peribilijarnih žlezda)
Intraepitelijalni karcinom ("carcinoma in situ")

1.7.1. Klasifikacija cističnih i lezija jetre nalik cistama

Širok spektar patoloških procesa koji mogu da rezultiraju cističnim lezijama jetre može da predstavlja tešku dijagnostičku zagonetku, o obzirom na lepezu entiteta koja se kreće od benignih razvojnih cisti do malignih neoplazmi. Cistične i lezije jetre nalik cistama kod odraslih mogu da se klasifikuju kao razvojne, inflamatorne, neoplastične ili razne. Sposobnost razlikovanja ove vrste cističnih tumora po prirodi i poreklu uz pomoć neinvazivnih metoda izuzetno je važno za dalje kliničko praćenje i izbor lečenja. Ono odlučujuće utiče na izbor adekvatne hiruške intervencije, njenu pravovremenu primenu i način izvođenja.

Brz napredak u tehnološkom smislu u protekle dve decenije, uključujući razvoj novog softvera u ultrasonografiji, MSCT, kao i sve veća primena i dostupnost magnetne rezonance (MR i MRCP-a), omogućio je identifikaciju nekoliko vrlo važnih karakteristika tih lezija. Klinički parametri kao što su dob, pol, klinička istorija, a pogotovo njihova simptomatologija, od značajne su pomoći u okarakterisanju i klasifikovanju cističnih lezija i promena nalik cistama.

Ove lezije uključuju jednostavne bilijarne ciste, autozomno dominantnu policističnu bolest jetre, bilijarni hamartom, Carolijevu bolest, piogeni i amebni apsces, intrahepatične hidatidne ciste, bilijarni cistadenom i cistadenokarcinom, cistične podtipove primarnih jetrenih neoplazija, cistične metastaze, intrahepatični hematom i bilom.

Prvi važan korak u sužavanju diferencijalne dijagnoze prema BCA jeste da se utvrdi prisutnost ili odsutnost složenih karakteristika cističnih lezija jetre. Bitni parametri su pre svega lokalizacija lezije, veličina, njena unilokularnost ili multilokularnost, kao i krajnja procena da li se radi o prostoj ili kompleksnoj cisti [94,95].

Klasifikacija cističnih lezija jetre koju je dao Vachha B. 2011 [96] godine prikazana je u **tabeli 4.**

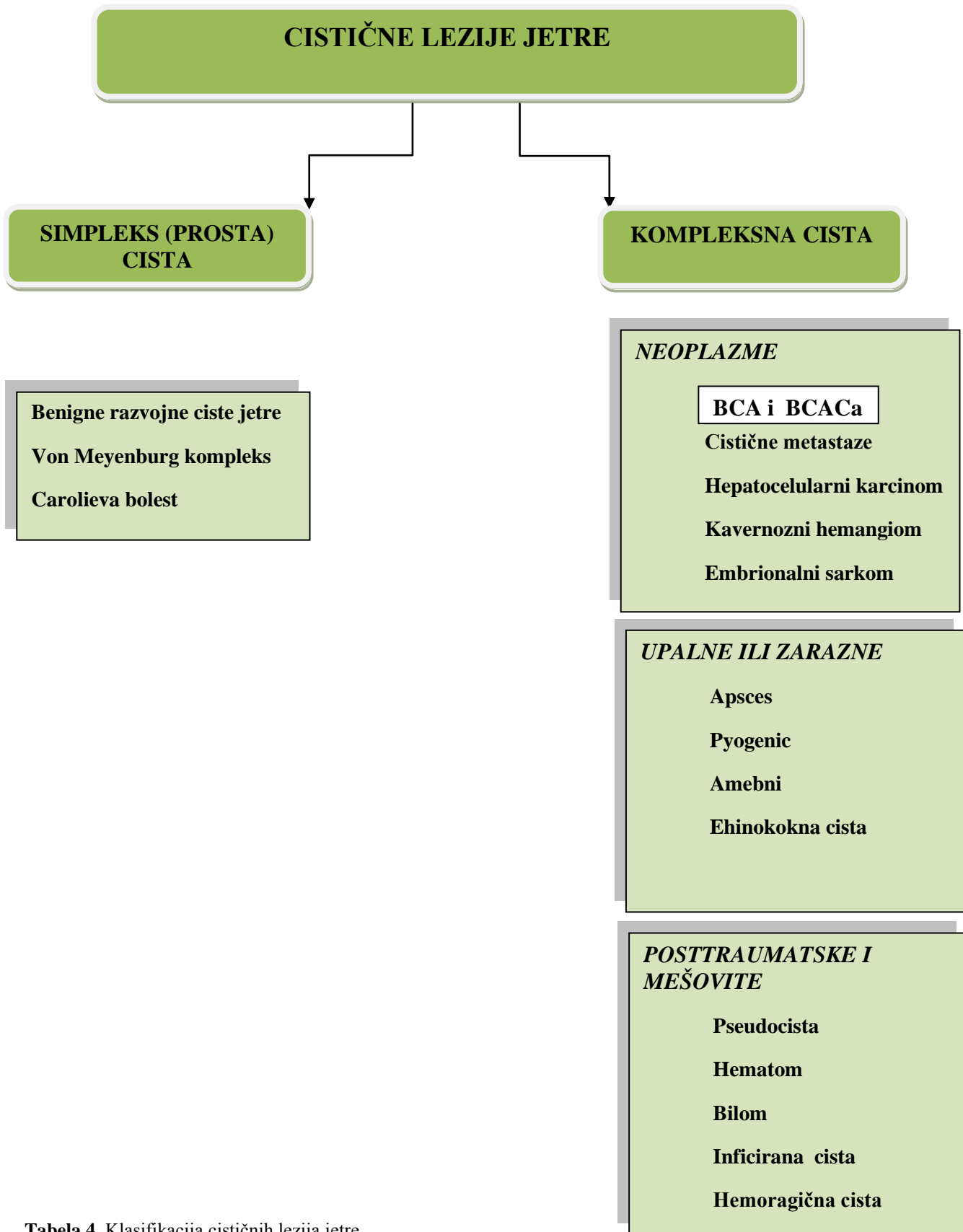


Tabela 4. Klasifikacija cističnih lezija jetre

1.8. Kratke karakteristike cistadenoma i cistadenokarcinoma jetre

1.8.1. Uvod

Iako nisu brojne, serije koje su objavljene tokom poslednjih nekoliko godina dovoljne su da bi se BCA/BCACa razmotrili kao nozološka celina među tumorima jetre. Njihova histologija, prirodna istorija, forma i kliničke prezentacije, kao i dokazi o malignoj transformaciji, ukoliko se dozvoli da se razvije, pouzdano su utvrđeni i čine ih različitim od drugih. Međutim, postoje neki aspekti koji zahtevaju razjašnjenje, kao što su dijagnostički metod za detekciju, zatim detekcija maligne transformacije, najadekvatnije vreme resekcije, da li ona treba da se preduzme u svim slučajevima, kao i koje vrste operacija treba izabrati i primeniti. S druge strane, niska frekventnost BCA/BCACa dovodi do zanemarivanja ovog tipa tumora od strane gastroenterologa ili hirurga digestivnog trakta koji proučava pacijenta, tako da mnogi prođu neopaženo, zamenjeni drugim cistama jetre ili je njihova dijagnoza postavljena sa zakašnjenjem. Operacija u drugoj fazi je ponekad neophodna zbog pogrešnog dijagnostikovanja bolesti. U osnovi, karakterišu ih spor rast, nizak potencijal maligniteta i najčešće stvaranje mucina. Detaljnije poznavanje ovih tumora od strane specijaliste od ključnog je značaja. S obzirom na spori razvitak malignosti, ukoliko su otkriveni u ranom stadijumu i hirurški adekvatno tretirani, stopa preživljavanja je 100%. Mortalitet je visok kada dođe do stromalne invazije. Mora se uzeti u obzir da trenutni metodi opservacije nisu efikasni u otkrivanju maligne transformacije i često obezbeđuju pogrešnu opciju konzervativnog tretmana kod pacijenata. Bilijarni cistadenom (BCA) i njegova maligna strana, bilijarni cistadenokarcinom (BCACa), mogu se posmatrati kao dva lica jedne bolesti. Poreklo BCA je iz bilijarnog sistema, oni učestvuju sa manje od 5% u svim cističnim neoplazmama jetre [97-99]. Predstavljaju obično veliki multilokularni cistični tumor, obložen jednim slojem cilindričnog ili kubičnog epitela, bez ciliata koji stvara mucin. U novije vreme se češće dijagnostikuju, zahvaljujući pre svega ultrasonografiji. Ako epitel pokazuje neoplastičnu degeneraciju, definiše se kao BCACa. Veoma liče na mucinozne cistadenome pankreasa. Vrlo retko mogu da se jave istovremeno u jetri i pankreasu, što može da sugeriše njihovo zajedničko poreklo [100].

U zavisnosti od prisustva ili odsustva mezenhimske strome nalik stromi jajnika („*Ovarian like stroma*“), BCA se svrstavaju u dva podtipa sa različitom prognozom. BCA je tumor sa sklonošću ka recidivu ili malignoj alteraciji i uvek mora da bude potpuno hirurški resecirano.

Ovi tumori proizvode nespecifične simptome, sa dugim periodima latencije, od početnih simptoma do stromalne invazije. Parcijalne intervencije, kao i marsupijalizacija ili drenaža ciste, ne smatraju se adekvatnim.

Dijagnoza se uglavnom zasniva na radiološkom snimanju, dok je uloga citologije i histologije ograničena na sumnjive slučajeve, najčešće kao diferencijacija od hemoragijskih cisti. Neki autori smatraju da u ovim slučajevima može da se primeni aspiracija finom iglom (FNA), kako bi se potvrdio BCA identifikovanjem atipičnih ćelija i povišenih intracističnih vrednosti CA19-9 tumorskog markera. FNA, međutim, nema adekvatnu osetljivost i specifičnost i trebalo bi uvek da se koristi u kombinaciji sa snimanjem. Čak i u slučaju BCACa, može se postići dugoročno preživljavanje, pod uslovom da je tumor otkriven i da je izvršena resekcija bez udaljenih fokusa ili metastaza.

Istorijat

Prvi slučaj BCA prijavio je Keen 1892. godine [101]. Do 1900. godine opisano je 9 slučajeva, a do 1971. još 21 slučaj [102]. Barberio je 1913. godine prikazao, a Rogers resecirao ekstrahepatični BCA. Willes je 1943. godine prvi referisao o slučaju adenokarcinoma, nastalog iz naizgled benigne ciste na jetri, dok su Thompson i Wolf 1965. godine opisali mucinozni cistadenom jetre [103]. Međutim, tek je Ishak 1977. godine prvi identifikovao BCA i BCAC kao specifične entitete. On je pregledom celokupne literature pronašao 38 publikovanih slučajeva BCA i 10 slučajeva BCACa. Opisao je i svojih osam bolesnika sa BCA i šest bolesnika sa BCACa i raspravljao o glavnim karakteristikama ovih lezija koje su kasnije potvrdili i drugi u ostalim serijama prikazanim u literaturi [104-109]. Bilijarni cistadenom (BCA) prvi su definisali Wheeler i Edmondson kao multilokularnu intrahepatičnu cistu, obloženu benignim kubičnim ili kolumnarnim (cilindričnim) epitelom bez cilija [97]. Kasnije je bilo više prikaza pojedinačnih slučajeva ili vrlo malih serija sa BCA, [110-113], a još je manje saopštenja o BCACa. [114-15]. O Shee i saradnici tvrde da je u svetu do 1987. godine publikovano manje od 100 slučajeva BCA i BCACa, a od toga samo 32 slučaja cistadenokarcinoma. [114]. Prema saopštenju koje su dali iste godine Mizumoto i Kawarada u SAD i Japanu, publikovano je oko 50 slučajeva [116]. U poslednje gotovo tri decenije zabeležen je značajan porast publikovanih slučajeva, prvenstveno zahvaljujući tehnološkom napretku, stečenim saznanjima, kao i pristupačnijoj dijagnostici ovih lezija. Na osnovu lične pretrage i analize celokupne anglosaksonske literature do septembra meseca

2013. godine, sa velikom sigurnošću možemo govoriti o broju od najmanje 1200 slučajeva (oko 920 BCA i 280 BCACa).

Žene daleko češće obolevaju od BCA u odnosu na muškarce i čine oko 85-95% obolelih, [110,117-18], a prema Marshu (1974) ovaj odnos je 20:1[119]. Slična procena nekih autora je da se učestalost BCA kreće u opsegu od 1 u 20.000-100.000 pacijenata, dok je BCACa ređi sa procenjenom incidencijom od 1 u 10 miliona [120]. Učestalost ovog tumora je u suprotnosti sa učestalijim benignim cistama jetre, koje se mogu javiti kod oko 3% opšte populacije. Oni čine 1% cističnih lezija jetre i oko 5% simptomatskih cisti jetre [97-99]. BCA tako predstavlja redak podtip hepatične cistične bolesti, budući da je 1.000 puta manje zastupljen od jednostavnih cisti jetre [121]. Ovi tumori su opisani u svakom životnom dobu, ali je učestalost najčešća u srednjim godinama [109,118,122]. Njihova pojava u mlađoj starosnoj grupi je, međutim, izuzetno retka. Opisano je desetak slučajeva u rasponu od 8 meseci do nekoliko godina starosti. [123] Većina autora smatra da je učestalost BCACa kod muškaraca i žena podjednaka, s tim da se javlja u nešto starijoj populaciji. U pitanju su bolesnici u proseku za oko 10 godina stariji od bolesnika sa BCA [97,102,104,120,121,124-129]. Po svojoj lokalizaciji BCA mogu da se klasifikuju kao intrahepatični (84% ovih lezija), dok se ostatak (16%) javlja u ekstrahepatičnim bilijarnim duktusima: u holedohusu (6%), hepatikusima (4%), cistikusu (4%) ili ređe na zidu žučne kese (2%) [125-6,130-1]. Marsh čak smatra da su kod ekstrahepatične lokalizacije cistadenomi četiri puta češći u holedohusu nego u holecisti [119]. Zbog ove lokalizacije mogu da stvaraju konfuziju i budu pomešani sa intrahepatičnom bilijarnom papilomom. Pojedini autori naglašavaju da cistične varijante intrahepatičnog bilijarnog IPMT imitiraju BCA/BCACa [129,132]. I cistadenokarcinomi su znatno češći na intrahepatičnim žučnim putevima i to podjednako u oba lobusa [114]. Ne postoji konsenzus u literaturi u vezi sa lokalizacijom intrahepatičnog BCA. Dok neki autori kao pretežnu lokalizaciju opisuju desni režanj, [104,120] drugi izveštavaju o češćem angažovanju levog režnja jetre, [97,128] što je bio češći slučaj i kod naših pacijenata.

1.8.2. Etiologija

BCA je tumor čija histogeneza, kao što se vidi, ostaje i dalje nesigurna. Pored njihovog „ovarijalnog“ izgleda, obrasci stromalnog izražavanja slični su kao kod cistadenofibroma jajnika. U stromalnim ćelijama endometrijuma CD10 ekspresija se ravnomerno vidi, [133-4] dok je kod BCA otkrivena u samo 40% [135]. Interesantno je da je i stroma cistadenoma pankreasa imala sličan obrazac ekspresije, iako nešto niži po veličini. Stoga ovi nalazi ne

podržavaju hipotezu o poreklu strome BCA („strome nalik ovarijumu“) iz endometrioze ili srodnog vanmateričnog tkiva [136]. Uprkos prisustvu mezenhimske strome nalik stromi jajnika, izvođenje iz ektopičnog tkiva jajnika je veoma neverovatno jer je heterotopija jajnika ograničena na karlicu i nije nikada primećena u jetri [97]. Kako bi se etiologija objasnila najčešće se predlažu dve osnovne teorije: kongenitalni ili stečeni mehanizam. Prema kongenitalnoj teoriji, prisustvo mezenhimske strome slične primitivnom mezenhimu embrionalne žučne kese i velikih žučnih kanala ukazuje da ovaj tumor može da nastane od ektopičnog embrionalnog tkiva, namenjenog da formira žučnu kesu ili glavne kanale [137]. Alternativno može da potiče od primitivne hepatobilijarne endodermalne matične ćelije [138] ili od intrahepatičnih peribilijarnih žlezda. Ovo je potkrepljeno nalazom da oko 50% BCA pruža utočište endokrinim ćelijama koje se nalaze u okviru obloge epitela ovih žlezda [139]. Štaviše, u nekim BCA mogu se naći hamartomatozna gnezda, što daje kredibilitet hipotezi o kongenitalnom poreklu [104]. **Drugu hipotezu** predložio je Ishak, a zasniva se na pretpostavci da je formiranje tumora stečeni reaktivni proces, nastao sekundarno nakon neke vrste fokalne povrede [104]. Ovakav stav podržalo je samo jedno zastarelo ogledno proučavanje sa aflatoksinom [140]. Ukoliko su spoljni stimulusi verovatni uzrok ovog tumora, oni možda mogu da deluju kao promotori, bar u slučaju BCA sa stromom nalik stromi jajnika. Imunohistohemijske studije su u stvari otkrile snažnu ekspresiju receptora progesterona i estrogena u mezenhimskim stromalnim ćelijama, [135] a postoje i izveštaji o BCA nastalom kod korisnika oralnih kontraceptivnih sredstava. Ovo sugeriše da polni hormoni mogu da deluju kao promotori tumora [141] kroz podsticanje mezenhimskih stromalnih ćelija.

Smatra se da BCACa nastaje iz BCA, jer su se u naizgled benignom BCA pokazale fokalne oblasti teške displazije, pa čak i neposredni cistadenokarcinom [97,142-144]. Maligna degeneracija BCA sa mezenhimskom stromom zabeležena je posle nekoliko godina praćenja, dalje jačajući teoriju o nastanku BCACa iz BCA [145]. Postoje, međutim, sporadični slučajevi *de novo* BCACa, koji ne potiču od prethodno postojećeg BCA; čini se da su ovi slučajevi češći kod muškaraca i nikada nisu povezani sa mezenhimskom stromom [136].

1.8.3. Klinička prezentacija

Simptomi bolesti mogu da traju godinama [146]. Kliničke prezentacije BCA i BCACa široko variraju od asimptomatskih, sa tumorom slučajno otkrivenim tokom radiografskog snimanja ili hirurškog istraživanja istovremene bolesti, pa sve do neodređenih ili opštih simptoma

[147-8]. Kod većine pacijenata je, međutim, prisutan bol ili nelagodnost u gornjem desnom kvadrantu zbog velikih dimenzija koje ovi tumori mogu da dostignu [147]. U jednoj studiji se oko 60% pacijenata žalilo na desni gornji kvadrant ili epigastričan bol i mnogi od njih su primetili povećan obim stomaka, [102] dok je u drugoj studiji 74% imalo bol u trbuhu, 26% abdominalno rastezanje, a 11% mučninu ili povraćanje [98]. Wang i kolege ipak kao najčešći simptom navode nelagodnost u stomaku, opisanu kao bol i naduvenost u 66,7% slučajeva, dok je asimptomatskih slučajeva bilo oko 30% [147]. Pri fizikalnom pregledu ponekad je moguće opipati u gornjem delu trbuha tumefakciju, nekad propraćenu i sa lokalnim defansom [149].

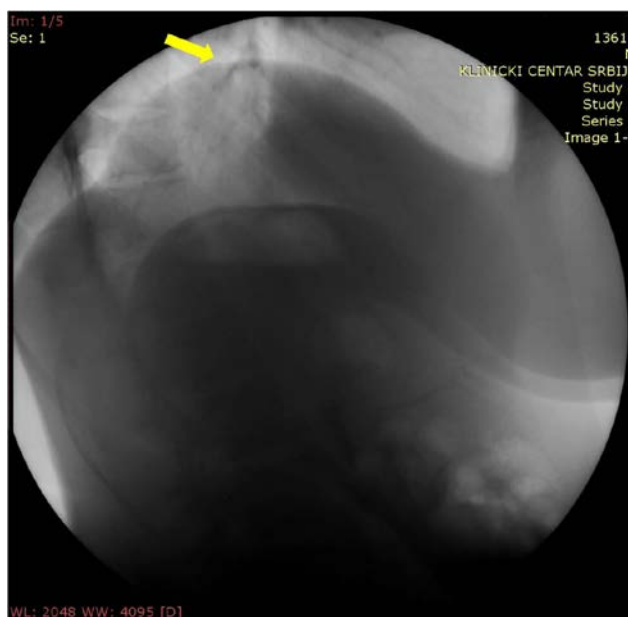
Simptomatologija ponekad može da bude neobična i uglavnom se odnosi na komplikacije. One uključuju žuticu, holangitis i intracistično krvarenje, intraperitonealnu rupturu i kavalnu ili portnu kompresiju sa ascitesom ili perifernim edemom [120,122,149]. Žutica može da bude izazvana širenjem samog tumora [102] ili izlučivanjem mucina u bilijarni trakt kroz komunikaciju između bilijarnog sistema i BCA [122,150]. Spoljnu bilijarnu fistulu opisali su Mizumoto i Kawarada kod jednog od svoja 4 bolesnika [151].

Opstruktivni simptomi su češći u slučajevima ekstrahepatičnog BCA i retko se uoče kod intrahepatične lokalizacije BCA, osim ako tumor dostigne veoma velike dimenzije. Ekstrahepatični BCA je teži za dijagnozu zbog mogućih povremenih žutica sa prekidima i rekurentnim epizodama holangitisa. Ovo mogu da budu simptomi koji predstavljaju ekstrahepatični BCA i javljaju se mnogo pre nego što se postavi tačna dijagnoza [152-3].

Laboratorijski testovi su obično normalni ako nema komplikacije BCA. Može se primetiti blago povišenje alkalne fosfataze i bilirubina, naročito kod velikih cistadenoma koji značajno komprimuju parenhim jetre. Ukoliko su alkalna fosfataza i bilirubin visoki ili se postepeno povećavaju treba posumnjati na komplikaciju. Vrednosti CA19-9 mogu da budu normalne ili povišene i ne pomažu u dijagnostici, dok su karcinoembrionalni antigen (CEA) i alfa-fetoprotein (AFP) uvek u okviru normalnih vrednosti [147]. [Iako beskorisne u dijagnostičke svrhe, povišene preoperativne vrednosti u serumu CA19-9 mogu da budu vredan prognostički marker posle resekcije jer je prijavljeno da se potpuno normalizuju posle radikalne operacije [154]. Takođe je interesantno napomenuti da se histološka imunoreaktivnost za CA19-9 gubi kada se BCA pretvara u BCAC; stoga vrednost CA19-9 u serumu nema nikakvu ulogu u praćenju BCA u pogledu maligne transformacije [155].

1.8.4. Dijagnoza

Dijagnoza BCA i BCACa se uglavnom oslanja na dijagnostiku sprovedenu ultrasonografijom (US), kompjuterizovanom tomografijom (CT/MSCT) i nuklearnom magnetnom rezonancom sa holangiopankreatografijom (MR i MRCP). Obično radiološko ispitivanje od male je koristi, a najčešće se uočavaju uvećanje jetre i elevacija hemidijafragme [102,146].



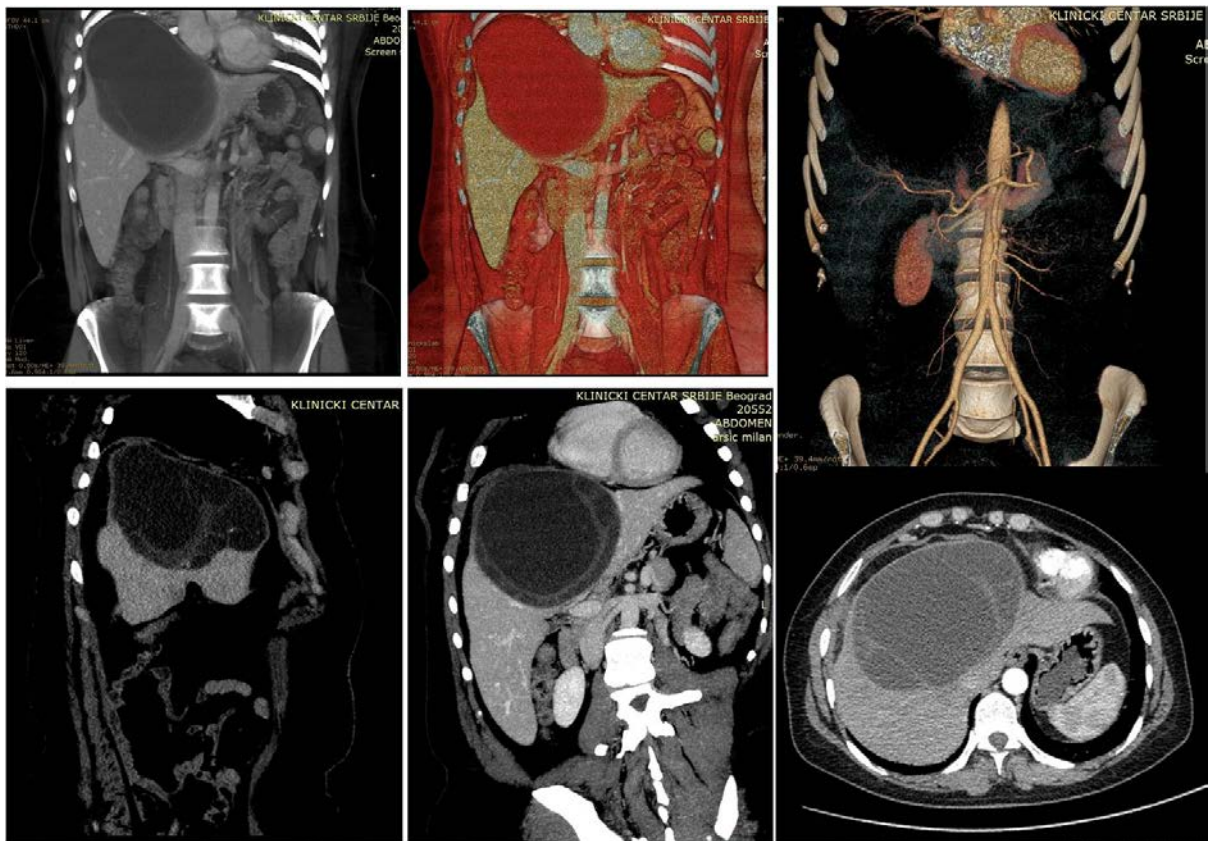
Slika 20. Nativna radiografija abdomena pokazuje značajnu elevaciju desne dijafragme (strelica), izazvanu velikim BCA jetre, naš materijal.

Marsh i saradnici su 1974. analizirali 33 slučaja cistadenoma iz literature i našli da je često dijagnostikovana dislokacija želuca, kolona, bubrega i uretera [119]. Angiografija i scintigrafija jetre mogu da budu korisne, ali nisu konkluzivne.

Holangiografija je od značajne koristi zbog utvrđivanja moguće komunikacije žučnih vodova sa cističnom lezijom [122,144].

Ultrasonografija i kompjuterizovana tomografija otkrivaju multilokularnu, jasno ograničenu sa debelim zidom, anehoičnu ili hipogustu okruglu cističnu masu sa internim pregradama/septama [124]. Smatra se da je US osetljivija za otkrivanje ovih intracističnih septi, dok je CT neophodniji i bolje se pokazao u prikazu anatomskih odnosa u jetri [106,156]. Uloga US i kompjuterizovane tomografije smatra se komplementarnom, sa malom prednošću u korist kompjuterizovane tomografije [157].

Iemoto je 1983. godine postavio dijagnozu BCA na osnovu biopsije ovog tumora pod kontrolom ultrazvuka. Većina autora smatra da preoperativna fina aspiracija iglom (FNA) i uloga **citologije i histologije** treba da bude ograničena samo na sumnjive slučajeve, pre svega na velike asimptomatske ciste gde se septe ne mogu lako pokazati pri snimanju ili kada komplikovana benigna cista simulira bilijarni tumor. Drugi autori smatraju da FNA može da bude korisna i razumno bezbedna, a rizik od pleuralnog ili peritonealnog rasipanja sadržaja ciste može da bude veoma nizak [115,158]. Problem uzorkovanja tumora sa FNA je vrlo loša celularnost briseva, pre svega zbog dominantne komponente tečnosti u tumoru. Pored toga, FNA je nepouzdana da isključi BCACa, jer mali neoplastični fokusi mogu da prođu potpuno neprimećeno [143-4]. Iz tog razloga FNA se ne smatra delom rutinske prakse u lečenju cističnih lezija jetre i treba je razmatrati strogo selektivno, od slučaja do slučaja [106].



Slika 21. MSCT pregled koji pokazuje 25x18cm veliku cističnu leziju u jetri, mediocentralne lokalizacije sa širokim debelim internim septama i elevacijom dijafragme. Postoji značajna kompresija na okolni parenhim jetre, ali nema infiltracije krvnih sudova. Lezija je odstranjena ablacijom, a u hirurškom uzorku potvrđen je BCA sa fokusom cistadenokarcinoma unutar septe (naš materijal).

Magnetna rezonanca (MR) potvrđuje multilokularnost cističnog tumora i odnos sa lokalnim vaskularnim strukturama. Ona pokazuje promenljivi intenzitet T1 snimaka i jak hiperintenzitet T2 snimaka zbog tečnosti sadržane u cisti, bez obzira da li je mucinozna ili

serozna [159]. MR ne daje nikakve konkretne informacije o prisustvu pseudoovarijalne mezenhimske strome, ali ima neprikosnovenu vrednost u otkrivanju prirode intracistične tečnosti, naročito unutarcističnog krvarenja [160]. U tom slučaju unutar ciste može se opaziti nivo tečnost-tečnost, sa tipičnim T1 hiperintenzitetom u njenom donjem delu, karakterističnim za prisustvo hemoglobina [159]. Još jedna prednost magnetne rezonance je mogućnost da se obavi u isto vreme MR holangiopankreatografija (MRCP), u cilju isključivanja komunikacije tumora sa žučnim kanalima. Iz ovih razloga MR sada potiskuje CT kao drugi dijagnostički korak kada se sumnja na BCA/BCACa ili se dokaže kompleksna cista na ultrasonografiji.

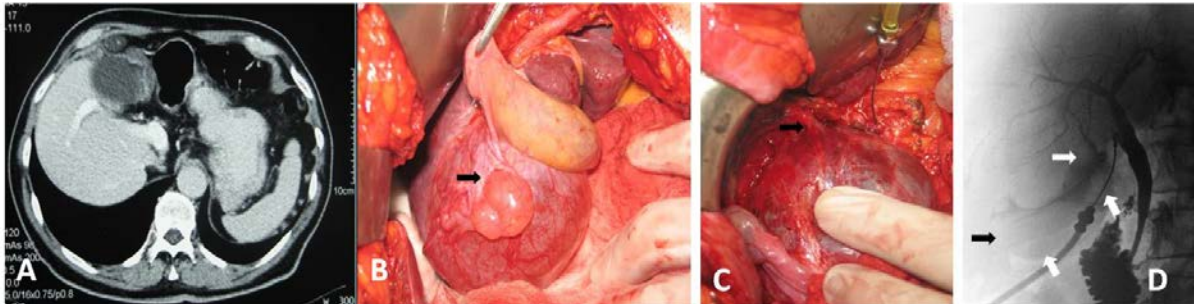
ERCP takođe može da ukaže na komunikaciju sa žučnim vodom [161]. ERCP i PTC mogu da prikažu defekte u punjenju ili zbog tumora ili zbog prisustva mucina u žučnom vodu [130].



Slika 22. Komunikacija između ciste i žučnog voda koja je dokazana MRCP-om i komunikacija koja je kod drugog pacijenta potvrđena ERCP-om (strelice), (naš materijal).

Snimanje ne može pouzdano da razlikuje BCA od BCACa. Prisustvo papilarnih proliferacija (papilizacija), zidnih kvržica i pedunkularnih projekcija češće je kod BCACa, a izgleda da identifikacija zidnih čvorića najviše predviđa malignu transformaciju [159]. Intravenski kontrast na CT i MR pojašnjava zid ciste i unutrašnju pregradu u gotovo svim slučajevima BCACa, ali i u srazmeri BCA slučajevi variraju od 15 do 100%, [106,159] što ne pomaže mnogo u dijagnostici. Međutim, identifikacija jakih dopler signala u okviru pregrada BCA može snažno da poveća sumnju na malignitet [143]. Fina kalcifikacija i unutrašnja krvarenja mogu da budu prisutni kod oba tumora, ali debele i grube kalcifikacije više sugerišu na

BCACa. [136,159] Lokalna dilatacija intrahepatičnih žučnih kanala može se takođe detektovati oko tumora usled kompresije perifernih žučnih kanala [162], ali to nije samo po sebi znak maligne degeneracije ili komunikacije sa bilijarnim sistemom. Kao što je pomenuto, preporučljivo je da se MRCP izvrši u svim slučajevima sumnje na BCA, kako bi se isključila takva komunikacija, što može da promeni terapijski pristup. Treba napomenuti da se veze sa bilijarnim kanalima u većini BCA ne mogu pokazati, bilo na snimanju ili u toku operacije [163].



Slika 23. Cistični tumor u hilusu jetre na CT. Tumor je u kontaktu sa žučnom kesom. Intraoperativno je dokazana komunikacija sa žučnim vodom, potvrđena holangiografijom, gde se vidi ispunjavanje lumena ciste kontrastom (strelice), naš materijal.

Analiza intracistične tečnosti na CEA i CA19-9, kako neki autori smatraju, može da bude korisna kako bi se isključila benigna cista jetre, koja se karakteriše veoma niskim nivoima ovih markera [121,164-6]. Naime, detekcija povišenih intracističnih CA19-9 nivoa prijavljena je u samo jednom slučaju benigne ciste jetre [167] Međutim drugi autori se nisu složili sa ovom tvrdnjom, smatrajući na osnovu svojih rezultata da ovom analizom nije moguće pouzdano razlikovati BCA od simpleks ciste (SC) [148, 168].

Diferencijalna dijagnoza svakako uključuje jednostavne ciste jetre, parazitarne ciste (naročito hidatidne ciste), hematome, posttraumatske ciste jetre, apscese, policističnu bolest i neoplazme, pre svega bilijarni cistadenokarcinom, metastatski adenokarcinom jajnika i gušterače, cistični primarni tumor jetre, cistični hepatocelularni karcinom, cistični holangiokarcinom i ređe mezenhimske tumore kao što su leiomiom, adenomiom i osnovni jetreni leiomiosarkom [169]. Posebnu pažnju treba posvetiti razlikovanju BCA i hidatidnih cisti jetre, pogotovo u zemljama s visokom incidencijom obolevanja od ove parazitoze kao što je naša. Hepatocelularni karcinom i holangiokarcinom mogu retko da predstavljaju tako veliku hipoeho- i hipogustu masu i simuliraju BCACa, ali je njihovo ponašanje na CT i MR veoma karakteristično [143]. Ovde problem može da bude pravljenje razlike između

cistadenokarcinoma i holangiokarcinoma koji se razvija iz kongenitalne ciste jetre, što nije lako. Interesantne kriterijume za ovu diferencijaciju dao je Azizah 1980. godine [170]

1.9.5. Tretman bilijarnih mucinoznih cistadenoma

U lečenju su primenjivane razne metode, počev od perkutane aspiracije (višestruko ponavljane), marsupijalizacije, interne Roux-en-Y drenaže, sklerozirajuće terapije, fenestracije koja se može izvesti i laparoskopski ili delimične resekcije [122,171]. Nijedan od ovih metoda danas nije prihvatljiv zbog visoke stope komplikacija i posebno recidiva. Posle ovakve parcijalne ekscizije recidivi se javljaju kod 80%, a posle aspiracije sadržaja ciste kod 100% bolesnika [146,172]. Čak i posle radikalne resekcije ili enukleacije recidivi se javljaju kod 10 % [98] do 20% bolesnika [146,172]. U slučajevima kada se postavi dijagnoza BCA ili u slučajevima multilokularne ciste sa visokim indeksom sumnje na BCA, operaciju treba obaviti bez odlaganja [120]. Preoperativna diferencijalna dijagnoza za BCACa je nepouzdana. Zbog samog malignog potencijala BCA stav „čekaj i vidi“ ne može se preporučiti. Čak i manje tumore odmah treba hirurški ekscidirati u celosti, ne čekajući da dođe do njihovog značajnijeg povećanja ili maligne alteracije. Često se može desiti da se BCA pogrešno dijagnostikuje kao benigna (simplex) cista, naročito u zdravstvenim ustanovama sa manjim iskustvom u lečenju ovih neoplazmi, kad se po pravilu uradi marsupijalizacija ili jednostavna drenaža. Vrlo brzo dolazi do recidiva i veće mogućnosti ispoljavanja malignog potencijala. Ilustrativan je slučaj bolesnika sa Mayo klinike koji je tokom 17 godina tri puta operisan, a u koga se recidiv svaki put javljao zbog nepotpune resekcije tumora. I drugi autori su po nekoliko puta morali da reintervenišu operativno [114,140], a takve pacijente sa recidivima imali smo i u našoj seriji koju prikazujemo.

Još uvek nisu jasno definisane hirurška strategija i adekvatna hirurška procedura kod ovih tumora. Neki hirurzi se zalažu za resekciju jetre sa jasnim marginama zbog mogućih fokusa karcinoma in situ na granicama ciste [173]. Drugi misle da se, posebno u slučaju velikih tumora, njihovo potpuno uklanjanje može bezbedno postići jednostavnom enukleacijom [135]. U ovim slučajevima hirurg iskorišćava pseudokapsulu koja potiče od komprimovanog parenhima jetre, ali je ponekad teško precizno definisati granice i smanjiti gubitak krvi zbog obilja komprimovanih sudova oko lezije. Ovi problemi češće nastaju kada je mezenhimska stroma odsutna, otežavajući hirurgu da uspostavi ravan disekcije unutar gusto fibroznog zida. Pored toga, jednostavna enukleacija ne garantuje adekvatne slobodne margine i ne treba da se obavlja kada postoji sumnja na BCACa [135]. Ako je izabrana jednostavna ekscizija,

obavezno treba uraditi intraoperativni ultrazvuk da bi se otkrili mogući mali fokusi BCA na periferiji ciste koji su možda prošli neprimećeno u preoperativnom radu [174].

Veoma veliki, centralno locirani BCA, poseban su problem jer mogu da povrede hilum i vene jetre i u ovim slučajevima hirurg se suočava sa teškim zadatkom da pokuša ablaciju duž avaskularne ravni. Nepremostivi problemi se mogu javiti ako tumor komunicira sa žučnim vodovima jetre, što kompletnu enukleaciju čini nesigurnom ili neizvodljivom [175]. U ovim slučajevima mogu se predvideti agresivniji postupci, kao plurisegmentektomija [176]. Ako potpuna resekcija tumora ne može da se postigne tokom operacije, ablacija rezidualnog zida ciste treba da bude urađena pomoću elektrokautera ili, još bolje, koagulacijom snopom argona [121,145], nakon čega može da usledi omentopeksija [122,177]. Kao što je ranije pomenuto, komunikaciju BCA sa bilijarnim sistemom uvek treba tražiti preoperativno sa MRCP i potvrditi intraoperativno holangiografijom [177]. Ako je bilijarna fistula mala, operacijom može da bude zatvorena šavom, ali u slučajevima gde se sumnja na postoperativno curenje žuči povređeni žučni kanal treba resecirati i izvršiti bilijarnu rekonstrukciju ukoliko je situacija nerešiva ERCP-om, EPT-om i plasiranjem endoproteze [161,178]. BCA lociran u centru retko je direktno povezan sa glavnim žučnim kanalom. U ovom slučaju, a kada je izvodljivo, treba pokušati kompletnu eksciziju tumora sa resekcijom žučnog kanala i bilijarnom anastomozom [179].

U poslednje vreme u lečenju benignih dostupnih lezija jetre otvorenu hirurgiju često zamenjuje laparoscopska hirurgija. Prednosti laparoscopske hirurgije su smanjeni perioperativni gubitak krvi, kraće operativno vreme i kraći boravak u bolnici. Smanjenje oštećenja trbušnog zida i estetski izgled dodatne su prednosti ovog tipa operacija. Uslov je da se tumor nalazi u povoljnom položaju i da je razumne veličine. Laparoscopsku hirurgiju može bezbedno i uspešno da obavi iskusan hirurg i ima sličan ishod kao otvorena operacija [121].

1.8.6. Patologija

Svetska zdravstvena organizacija je nedavno klasifikovala bilijarne cistične tumore kao BCA, ukoliko je bilijarni epitel koji je obložio cistu benigni, i kao bilijarni cistadenokarcinom (BCACa), ako su prisutne neoplastične promene [106,180].

Makroskopski izgled BCA ukazuje na loptast tumor, zadebljalog zida, sa hrapavom površinom po kojoj se prostiru krvni sudovi i žučni vodovi u različitim pravcima. Najčešće su

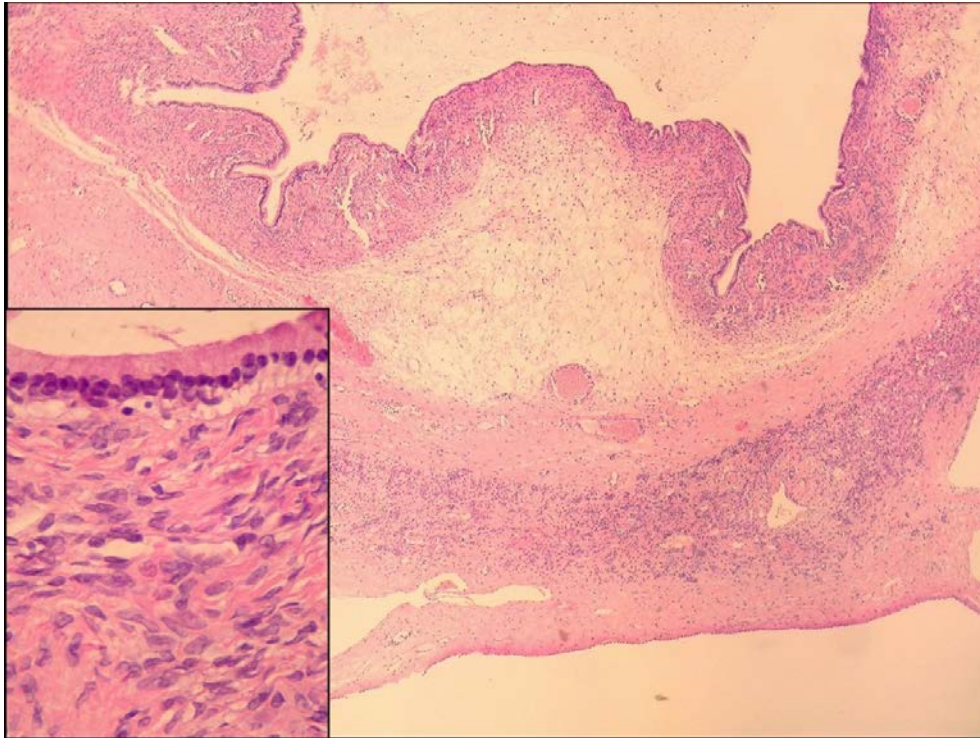
veliki i gotovo uvek multilokularni, sa srednjom prečnikom od 10-15 cm, ali povremeno mogu da dostignu veličinu i preko 30 cm. Makroskopski preseći otkrivaju višestruke međusobno povezane lokule glatke ili zadebljane unutrašnje površine, najčešće sadrže bistru ili zamućenu tečnost koja je mucinozna (>20 HU) ili serozna (<15 HU). Gusti gnojni materijal je retko prisutan i može se zapaziti ako se tumor inficira. Hemoragična tečnost se češće primećuje u cistama koje prolaze kroz maligne promene, a velike polipoidne ili guste mase u zidu ili papilarne izrasline obično ukazuju na zone maligne transformacije [147,181]. Veće kalcifikacije se retko nalaze [147]. Bilijarni cistični tumori su samo retko unilokularni, pa je multilokularnost ključna karakteristika koja razlikuje cistadenom od benignih bilijarnih cisti [124,181-2]. U prilog malignoj alteraciji ide dugotrajna evolucija bolesti. Na osnovu ovih navedenih karakteristika Edmondson je 1958. godine postavio histopatološku razliku između mucinoznih cistadenoma jetre i solitarnih bilijarnih cisti, odnosno policistične bolesti. Marsh je još 1974. godine smatrao da je zbog sličnosti ovih lezija u jetri i pankreasu, kao i njihovom zajedničkom sinhronom ali doista retkom javljanju, opravdana klasifikacija za pankreasne cistadenome po Gleeneru i Malloreju iz 1956. godine. On ih je podelio na mikrocistične cistadenome, obložene niskim kuboidalnim epitelom, i premaligne papilarne cistadenome sa naboranim proliferativnim visokim cilindričnim epitelom. Ova sličnost bilijarnih i pankreasnih cističnih neoplazmi može da bude odraz embrionalnih povezanosti dva duktusna sistema kao sinhronih endodermnih divertikuluma [119].

Mikroskopski izgled BCA je heterogen u pogledu tipova ćelija tumora i strome. Cistadenomi su najčešće mucinozni, ali prepoznata je i serozna vrsta. Zid tumora se sastoji od tri sloja: (1) unutrašnjeg, cističnog sloja epitela bilijarnog tipa, jednorednog cilindričnog ili kuboidnog, (2) intermedijarnog, sastavljenog od umerene do guste ćelijske subepitelijalne strome, vretenastih ćelija (mezenhimska stroma) i (3) gustog spoljnog oboda kolagenskog vezivnog tkiva [120,183].

Osnovna vlaknasta stroma koja se sreće kod muškaraca jeste varijanta sa hijalinskom stromom. Ona je podjednako raspoređena između polova i češće je zapažena kod starih osoba, dok je kod žena stroma gusto celularna sa vretenastim ćelijama nalik stromi jajnika i ta varijanta je prepoznata kao cistadenom sa mezenhimskom stromom „nalik stromi jajnika“ („ovarian like stroma“). Isključivo je opisana kod žena [104,106,120,136]. Gledajući pod minimalnim mikroskopskim uvećanjem, BCA je obložen jednim slojem spljoštenih ili cilindričnih ćelija bez cilija, koje leže na bazalnoj membrani i proizvode mucin, slične onima iz intrahepatičnih žučnih kanala. Mucin u ovim ćelijama lako je dokazati posebnim

bojenjima [184]. Epitel ponekad može da pokaže i nejednaku stratifikaciju, a u lumenu cisti se može naći puno inflamatornih ćelija i ostataka detritusa. Jezgra su loše obojena i bazalno locirana, citoplazma je bleđa i eozinofilna. Povremeno se unutar lezija mogu zapaziti male papilarne strukture ili invaginacije epitelnog sloja, dok u ostalim delovima ciste epitel može da bude fokalno spljošten ili čak odsutan, ističući osnovnu stromu [106]. Histološkim pregledom BCA mogu se naći mesta celularne atipije, pa se sa pravom pretpostavlja da imaju sklonost ka malignoj alteraciji [97,124,136]. Komponenta endokrine ćelije se može dokazati u oko jedne trećine slučajeva [139], a opisana je i onkocitna diferencijacija epitelnog sloja [185]. Inflamatorna infiltracija, kako akutnim tako i hroničnim inflamatornim ćelijama, može se primetiti u zidu ciste. U nekim slučajevima, zid može da bude zadebljan ksantogranulomatoznom upalom i može doći do fokalnog taloženja kalcijuma [136]. Međutim, nijedna od ovih osobina nema prognostički značaj u pogledu maligne transformacije ili sklonosti ka recidivu posle operacije.

BCA koji imaju hijalinsku stromu, tako i oni cistadenomi sa mezenhimskom stromom nalik stromi jajnika, povezani su sa neoplastičnom transformacijom i zaista su prekancerozni. Međutim, čini se da karcinomi koji nastaju kod BCA sa mezenhimskom stromom imaju indolentniji tok. Nasuprot njima, karcinomi koji nastaju u BCA sa hijalinskom stromom agresivniji su i više je verovatno da će napredovati do cistadenokarcinoma. Mezenhimska stroma je vrlo celularna i slična stromi jajnika, ali ima i neke sličnosti sa mezenhimskim tkivima u razvoju žučne kese fetusa [120,149]. Ovaj gusti ćelijski sloj često je podržan hijaliniziranim slojem koji formira pseudokapsulu koja deli cistadenom od susednog tkiva jetre, a koja opet može da pokaže različite stepene atrofije zbog kompresije [186]. Kod nekih lezija se mogu pronaći i nespecifične reaktivne promene u zidu ciste: pre svega fokalne agregacije penušavih histiocita, makrofagi puni lipofuscina, kristali holesterola, depoziti hemosiderina, kao i fokalna sićušna područja kalcifikacije.



Slika 24. Histološki nalaz tipičan za bilijarni mucinozni cistadenom s atrofijom dela jetrenog parenhima i duktalnom hiperplazijom na periferiji. Mucinozni epitel i celularna stroma (stroma "nalik jajniku") jasno su vidljivi na prikazanom uvećanju (mala slika), (naš materijal).

Maligna transformacija je priznata i dobro dokumentovana komplikacija bilijarnih mucinoznih cistadenoma [142,144,187]. Rizik od maligne alteracije procenjuje se na oko 20% [131]. U najvećoj seriji oko 10% slučajeva je pokazalo znake displazije ili graničnog maligniteta. Nasuprot tome, maligna transformacija nikada nije zabeležena u retkim varijantama seroznog cistadenoma [136]. Kada dođe do maligne transformacije ona je obično papilarnog ili tubulopapilarnog tipa, sa izraženom invazijom osnovne strome koja mora da bude jasno dokumentovana da bi se ustanovila definitivna dijagnoza maligniteta. To je ponekad teško pokazati jer benigne i maligne oblasti često koegzistiraju. Maligna transformacija može da bude fokalna i može se otkriti tek nakon višestrukog i detaljnog uzorkovanja hirurškog materijala. Fokusi epitelne atipije, gubitak polariteta i mitotska aktivnost ukazuju na displastične premaligne promene i sami po sebi nisu znak maligniteta. Demonstracija crevne metaplazije sa peharastim ćelijama i Panetovim (Paneth) ćelijama može da prethodi displaziji, iako je pun redosled intestinalna metaplazija-displazija-karcinom dokumentovan samo u nekoliko slučajeva [149]. Razne morfološke atipije, papilarne proliferacije i grube anaplastične promene sa ćelijskim pleomorfizmom dodatne su osobine neposredne maligne transformacije [105,136,188]. Maligne epitelne ćelije imaju tipične

karakteristike adenokarcinoma i samo u veoma retkim slučajevima imaju vretenasti pseudosarkomatozni izgled [189].

1.8.7. Imunohistohemijska analiza

Ispitivanje cističnih tumorskih lezija u hepatobilijarnom stablu povezuje se sa dizontogenetskim poremećajima u duktalnom sistemu HBP trakta. Naime, cistični luminalni epitelni su morfološki veoma slični tipovima prostih epitela kakvi se sreću u prenatalnom razvoju HBP trakta. Međutim, njihov imunohistohemijski i genotipski profil veoma je retko ispitivan i stoga slabo poznat. Dosadašnja ispitivanja su pretežno pokazala da obloga epitela cistadenoma pokazuje jako i difuzno citoplazmičko bojenje sa antitelima citokeratina CK7, CK8, CK18 i CK19, tipičnih za bilijarni epitel. Vretenaste ćelije u stromi pokazuju snažnu difuznu obojenost citoplazme vimentinom i alfa-aktinom glatkog mišića (SMA), koji je specifičan za aktin prisutan kod glatkih mišićnih ćelija, miofibroblasta i mioepitelnih ćelija [186]. Tokom poslednjih godina identifikovane su osnovne belančevine za nekoliko ljudskih mucina, (MUC1-9, MUC 11-13, MUC 15-17) [190-2], tako da je intenzivirano ispitivanje njihove ekspresije. Oni predstavljaju glikoproteine visoke molekularne mase, odnosno oligosaharide prikačene ostacima serina i treonina. Od identifikovanih mucina MUC 1 je mucin tipa vezanog membranom u većini epitelnih tkiva [193], MUC2 je sekretorni mucin intestinalnog tipa i izražava se uglavnom u peharastim ćelijama creva [194] MUC3 je viđen u žučnoj kesi i hepatičnom žučnom vodu [195]. MUC5AC i MUC6 su sekretorni mucini gastričnog tipa; prvi se uglavnom vidi u površinskim ćelijama sluznice kardije, fundusa i antruma želuca, dok je MUC6 evidentiran u piloričnim žlezdama [194]. Važno je napomenuti da su imunohistohemijska ispitivanja tumora žučnih vodova i holangiokarcinoma razjasnila da ekspresija kao što je MUC1 i MUC2 ima neku korelaciju sa malignim potencijalom i prognozom [196].

Ispitivanje receptornih proteina na ćelijama strome, ali i epitela, pokazalo je delimičnu hormonsku zavisnost. Stroma nalik stromi jajnika obično ima pozitivno imuno bojenje za receptore estrogena (ER), receptore progesterona (PgR) i inhibin-alfa receptore. Prisustvo ovih receptora ukazuje da rast BCA sa stromom nalik stromi jajnika može da bude hormonski regulisan i objašnjava svoju isključivu pojavu kod žena [135,186]. Suyama i saradnici su publikovali rad o povećanoj ER ekspresiji kod bolesnice sa simptomatskim BCA, koja je u korelaciji sa jednogodišnjom redovnom upotrebom kontraceptivnih sredstava [141].

1.8.8. Prognoza

Većina autora se slaže da je, zbog sporog rasta ovih tumora, dugotrajno preživljavanje nakon adekvatne resekcije prilično izvesno [104,106,122,148,176,197]. Čak i u slučaju BCACa može da se postigne dugoročno preživljavanje, pod uslovom da je tumor otkriven i resecirano pre razvoja udaljenih fokusa ili metastaza [106]. Praćenje posle operacije treba da se obavlja godišnjom MR [197], a posebno kada je rizik od recidiva visok, na primer kod nepotpune resekcije sa ostatkom ciste, fulguracije sa laserskim zrakom argona [121] ili invazije susednog parenhima jetre [198]. U ostalim slučajevima pregledi praćenja mogu da budu manje strogi, posebno u varijanti BCA / BCACa sa mezenhimskom stromom koja ima bolju prognozu [120].

2. Naučna hipoteza i ciljevi istraživanja

Resekcija parenhima jetre je retko kada potrebna. Ablacija tumora predstavlja optimalno i dovoljno radikalno načina hiruškog lečenja. Displastične promene i maligna alteracija rasta sa starošću bolesnika, dužinom evolucije bolesti i brojem neadekvatno izvršenih operacija.

Ciljevi istraživanja

Osnovni ciljevi istraživanja su:

1. Pokušaj da se utvrdi da li je uvek potrebna resekcija parenhima jetre ili je štedljiva ablacija tumora do parenhima jetre dovoljan način hiruškog lečenja? Ako jeste, kakve su njene prednosti i nedostaci?
2. Pokušaj da se na osnovu korišćenih dijagnostičkih metoda ukaže na radiološke karakteristike ovih tumora, koje bi pomogle u diferencijalno-dijagnostičkom razmatranju u odnosu na druge cistične lezije jetre.
3. Utvrđivanje korelacija između kliničkih (polna zastupljenost starosti pacijenata, simptomatologija, lokalizacija tumora) i patohistoloških parametara (morfologija, zastupljenost i vrsta epitela, prisustvo mezenhimske ovarijalne strome, intracističnih proliferacija, komunikacija tumora sa žučnim vodovima) u odnosu na lečenje, preživljavanje i način praćenja tih bolesnika.
4. Utvrđivanje u kojoj su meri prisutne displastične promene u tumoru, da li su one u vezi sa dužinom evolucije bolesti i da li postoji razlika u malignom potencijalu bilijarnih mucinoznih cistadenoma sa i bez mezenhimske „ovarijalne strome“.
5. Pokušaj da se na osnovu ličnog iskustva u lečenju ove bolesti daju smernice i predloži osnovni algoritam postupaka kako bi se izbegli pogrešni koraci i donele pravilne odluke u lečenju bilijarnih mucinoznih cistadenoma, a naročito da se izbegnu zamke prilikom izbora vrste operacije.

3. Materijal i metode istraživanja

3.1. Ispitivana populacija

Ovo je kohortna studija u koju su uključeni bolesnici sa cističnim tumorom jetre za koji postoji sumnja na BCA. Za izvođenje ove studije dobijeno je odobrenje Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U ovu studiju su uključeni bolesnici (46 bolesnika) koji su operisani u periodu od januara 1994. do maja 2013. godine na Prvoj hirurškoj klinici i Urgentnom centru Kliničkog centra Srbije, kao i u Kliničko-bolničkom centru „Bežanijska Kosa“ zbog sumnje na cistični tumor, odnosno bilijarni mucinozni cistadenom jetre. Kod svih pacijenata je dijagnoza nakon operacije potvrđena histološkim i, po potrebi, imunohistohemijskim ispitivanjem. U ovu studiju ušli su operisani pacijenti sa definitivnom patohistološkom dijagnozom BCA ili BCACa, kojima je urađena revizija pločica i ta dijagnoza proverena.

Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili: verifikovani cistični tumori jetre koji su na osnovu radioloških kriterijuma pokazivali karakteristike neparazitarne kompleksne ciste (multilokularnost, interne septe, zadebljan zid ciste, muralni noduli, papilarne intracistične proliferacije). Takođe je bio neophodan i informativni pristanak bolesnika za učešće u istraživanju.

Kriterijumi za isključenje iz studije su bili nepostojanje informativnog pristanka bolesnika, kao i nepotvrđena histopatološka dijagnoza BCA/BCACa nakon provere patologa.

Bolesnici sa cističnim tumorom jetre podvrgnuti su dijagnostičkim procedurama radi utvrđivanja, morfologije, položaja i veličine tumora. Urađeni su ultrazvučni pregled abdomena, CT, MR i druge procedure. Pored toga, preoperativno su urađene standardne biohemijske analize za ovu vrstu patologije za preoperativnu pripremu: vrednosti glukoze, uree, kreatinina, proteina, albumina, ukupnog i direktnog bilirubina, elektrolita, AST, ALT, γ GT, C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu. Pored toga, urađeni su i testovi koagulacije PTT, INR, kao i standardne hematološke analize (broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit i broj trombocita), tumor markeri (carcinoembryonic antigen - CEA, alfa-fetoprotein - AFP, Ca 19-9 i CA 72-4). Aktivnosti AST i ALT su značajne kao pokazatelji nekroze hepatocita, a vrednosti albumina i INR kao pokazatelji sintetske funkcije jetre. Koncentracija bilirubina u serumu je pokazatelj ekskretorne funkcije, koncentracija uree je pokazatelj sintetske funkcije, a vrednost kreatinina je parametar bubrežne funkcije. Ostali praćeni parametri su opšti parametri zapaljenja i patoloških promena u jetri. Zabeleženi su anamnestički podaci o komorbiditetu, hepatitisu, korišćenju kontraceptivnih sredstava (kod žena), prethodnim

hirurškim intervencijama i dobijenim transfuzijama. Prema komorbiditetu, kliničkoj slici i laboratorijskim analizama vršena je preoperativna procena rizika prema klasifikaciji rizika udruženog sa anestezijom i hirurškom intervencijom Američkog udruženja anesteziologa (ASA).

Tokom hirurške intervencije beleženi su tip hirurške intervencije, korišćenje i dužina Pringlovog manevra, veličina resekcije i količina tečnog intracističnog sadržaja u mililitrima, kao i njegova boja i konzistencija. U postoperativnom toku praćene su komplikacije, ishod i dužina boravka u bolnici.

Analizirani su dužina trajanja i vrsta simptoma, odnos veličine tumora i dužina evolucije bolesti, odnos eventualnih displastičnih promena prema dužini evolucije i veličine tumora. Izvršena je analiza lokalizacije tumora za koju se pretpostavlja da je najčešća nedaleko od hilusa jetre. Takođe je utvrđena vrednost pojedinih preoperativnih dijagnostičkih metoda i definisan kriterijum njihove senzitivnosti.

3.2. Tehnika operativnog rada

Hirurške procedure koje se izvode u lečenju lezija jetre u celini čine vrlo kompleksne zahvate i predstavljaju jednu od najrizičnijih operativnih procedura abdominalne hirurgije. Pored izraženih tehničkih problema (otežan pristup i mobilizacija jetre, hemostaza i biliostaza), izraženog operativnog i postoperativnog morbiditeta i mortaliteta, tu su i moguće komplikacije u smislu pratećih poremećaja renalne, kardijalne i plućne funkcije, hematološkog statusa, teških metaboličkih i hemodinamskih poremećaja. Sve to nameće potrebu za jednim kompleksnim multidisciplinarnim pristupom ovom problemu. Izrazita vaskularizacija jetrenog parenhima i razgranatost žučnih vodova čine svaki rad u samom tkivu jetre vrlo delikatnim, imajući u vidu da intraoperativno i postoperativno krvarenje, kao i bilijarne fistule, mogu da predstavljaju fatalne komplikacije.

Najčešći pristupi koje smo koristili su „J“ ili obostrana supkostalna laparotomija. Kod gotovo svih bolesnika bila je obavezna kompletna mobilizacija jetre. Pored toga, dovodni krvni sudovi u hepatoduodenalnom ligamentu zauzdani su i pripremljeni za Pringlov manevar, koji je korišćen u izuzetnim slučajevima, uz klemovanje vaskularne peteljke ispod hilusa u trajanju 15-minutnih intervala. Krvarenje iz ravni enukleacije može se kontrolisati uz prethodnu potpunu kontrolu ekstrahepatične vaskularizacije. Zavisno od mesta tumorske lokalizacije pre resekcije je neophodno identifikovati i levu, odnosno desnu hepatičnu

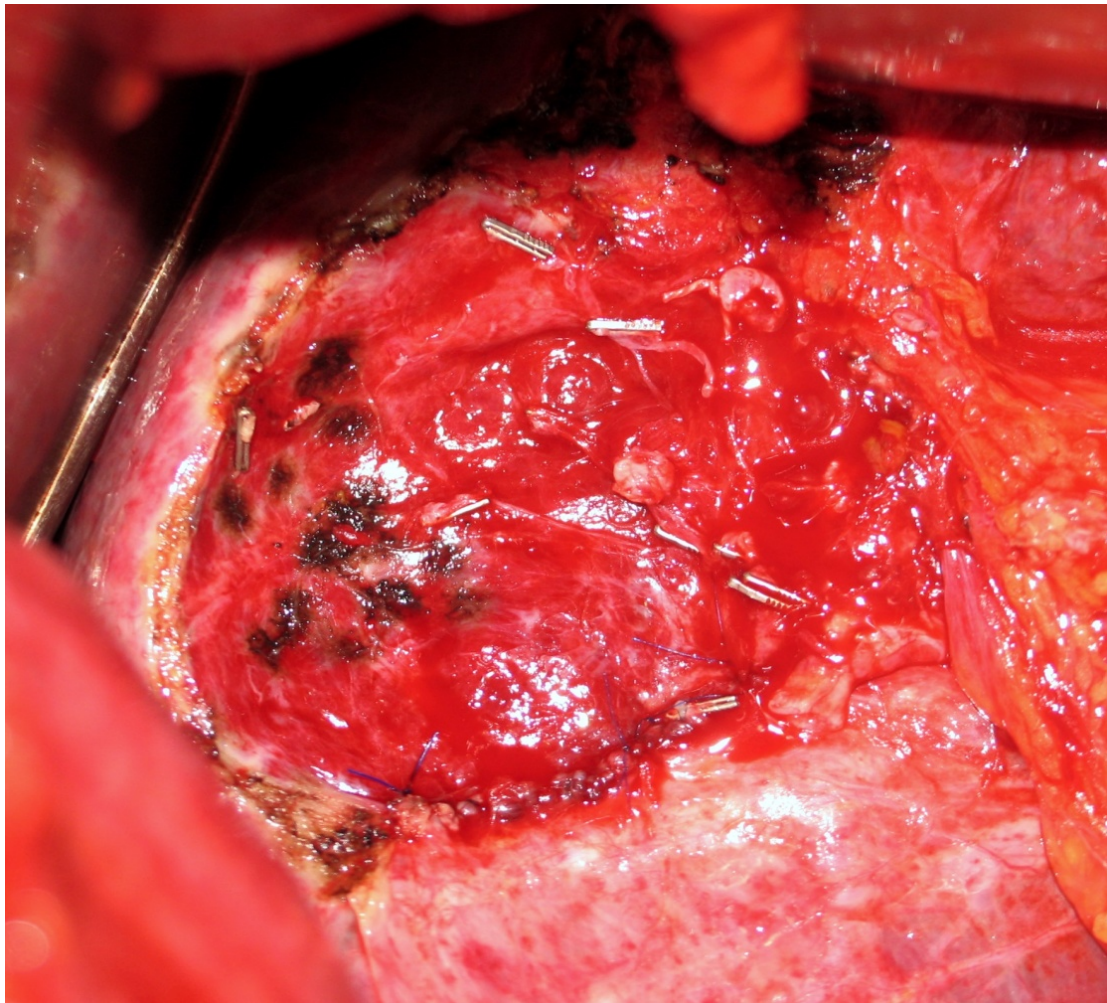
arteriju, kao i njihovo zajedničko stablo iz koga se dele, a potom i zauzdati granu koja opskrbljuje stranu jetre gde se cistadenom ili tumor nalazi. Enukleacija (ablacija) se vrši najpre prosecanjem Glisonove kapsule, izvan kapsule cistadenoma. U velikom procentu postoji mezenhimska stroma nalik stromi jajnika, koja omogućava jasan klivaž između zida cistadenoma i zdravog jetrenog parenhima. Pažljivo se odvaja kapsula, odlubljuje se od parenhima uz postavljanje klipseva ili ligatura na vaskularne strukture i uglavnom manje žučne vodove, jer BCA/BCACa rastu komprimujući okolno tkivo jetre najčešće bez infiltracije. Za ovu enukleaciju se u poslednje vreme u svetu vrlo efikasno koristi hidrodisekcija. (Erbe Inc, Tibingen, Nemačka) [135]. Veoma je važno izbeći povređivanje komprimovanih sektorskih vaskularnih peteljki, što bi moglo da dovede do ishemije tog dela jetre ili do krvarenja i postoperativne sekrecije žuči sa formiranjem bilijarne fistule i biloma. Kontrolisana intraoperativna dekompresija preterano velikih lezija olakšava vidljivost i omogućava neophodnu preciznost u radu. Dovoljno je disekovati svega nekoliko milimetara jetrenog parenhima da bi se operacija smatrala radikalnom. Obavezno je uzorkovanje zida cističnog tumora, a patolog mora da da odgovor o eventualnom postojanju mezenhimske strome, bilijarnog epitela, kao i o prisutnosti displastičnih promena i maligne alteracije. Pored toga, obavezna je, ako za to ima elemenata, i procena malignog potencijala. Najveća studija cistadenokarcinoma pokazala je da je 10 od 18 BCACa imalo i koegzistirajuću benignu komponentu sličnu BCA [136]. Ukoliko je evidentno postojanje BCA/BCACa, nastavlja se sa enukleacijom koja je po našem iskustvu dovoljna i za postojanje fokalne maligne alteracije i može se smatrati radikalnom. Uzima se sadržaj cistične tečnosti, šalje se na citološku i bakteriološku analizu i, što je najvažnije, na analizu tumorskih markera (CEA, CA 19-9, AFP i CA72-4). Takođe se notiraju boja sadržaja ciste (bistar, замуćen, sukrvičav, bilijaran) i njena gustina (serozan, mucinozan, mešovit), kao i količina u ml. Nakon ablacije, odnosno enukleacije, može doći do krvarenja iz kaviteta BCA koje se lako kontroliše uz prethodnu obavljenu pripremu, a potom, ukoliko je to potrebno, i kompresijom, eventualnim šav ligaturama krvarećih sudova i korišćenjem dvokomponentnog fibrinskog lepka. Ukoliko je moguće treba mobilisati deo omentuma, a potrebno je uvek uraditi i omentoplastiku kaviteta ciste uz adekvatnu drenažu. Verujemo da je resekcija u većini slučajeva hirurškog lečenja kod BCA nepotrebna. To bi trebalo da pokaže patohistološka analiza, kao i analiza praćenja operisanih bolesnika. Čak i kada je tumor znatnih dimenzija, preko 20 cm u prečniku, u celosti uklonjen poremećaj funkcije jetre, za razliku od resekcionih procedura, neznatan je i vrlo brzo se koriguje. Ablacija, izvedena na ovaj način, može da predstavlja prioritetan način

hirurškog lečenja BCA, a anatomske resekcije su retko kad potrebne. Neke od važnih prednosti koje ova predložena hirurška tehnika nosi su pre svega:

1. Znatno jednostavnija disekciona ravan, klivaž (pogotovo ukoliko postoji mezenhimalna stroma) između jetrinog parenhima i zida BCA/BCACa, nego što je slučaj sa resekcijom kroz čvrsti jetrenog parenhima.
2. Nema značajnijih žučnih vodova na toj ravni, za razliku od resekcije, tako da je ovde znatno manji rizik od isticanja žuči i formiranja žučne fistule.
3. Ablacijom (enukleacijom) se izbegava nepotrebn gubitak zdravog parenhima jetre.
4. Retko kad je potrebna transfuzija krvnih derivata.
5. Znatno se smanjuje trajanje operacije, oporavak je brži i retko praćen komplikacijama.



Slika 25. BCA promera 10x8 cm, odstranjen u celosti tehnikom ablacije (naš materijal).



Slika 26. Veliki kavitet nakon ablacije BCA, sa klipsevima postavljenim na vaskularne i bilijarne strukture. Disekciona površina jetre se potom prekrije dvokomponentnim fibrinskim lepkom, (naš materijal).

Hirurška resekcija je vršena na dva načina: Clamp-Crush tehnikom (CC) ili radiofrekventnom resekcijom (RF) jetre. Clamp-Crush tehnika se vrlo često koristi za resekcije jetre. Resekcija se vrši korišćenjem bipolarnе dijatermije. Anatomska, segmentno orijentisana anatomija jetre olakšava ovu vrstu resekcije jetrinog parenhima. Linija spajanja, odnosno razdvajanja susednih segmenata ima znatno manje krvnih sudova. Korišćenje ovih linija smanjuje krvarenje, ali je zbog toga potrebno žrtvovati i dosta zdravog tkiva. Kod bolesnika sa insuficijencijom jetre žrtvovanje zdravog tkiva može znatno da umanja funkcionalnu sposobnost organa. Krvni i bilijarni sudovi se ligiraju odgovarajućim suturama. Za RF resekciju je korišćen Cool-tip™ (Valleylab, Tyco), RF tumor ablaciona elektroda povezana sa 480-kHz200-watt generatorom (Valleylab Cool - tip™ RF System). Elektroda od 17-gauge (4.5-Fr), dugačka je 10 ili 20 cm, sa neizolovanim vrhom dužine 1 ili 3 cm.

Neizolovani vrh elektrode, koji se hladi vodom, nije izvor toplote. Agitacija jona u tkivu jetre pomoću radiofrekventne energije stvara frikciju koja generiše visoku temperaturu. Visoka temperatura dovodi do koagulacije, desikacije i vezivanja kolagena. Dolazi do sakupljanja tkiva i trajnog „zavarivanja svih vaskularnih i bilijarnih sudova. Tkivo jetre uz liniju resekcije koaguliše se višestrukim uvođenjem elektrode. Ta široka linija je avaskularna. Potom se duž te linije vrši sečenje skalpelom. Elektroda se može koristiti na način sličan ultrasoničnom disektoru. Taj način je bolji jer se štedi zdravo tkivo, uz vrlo usku liniju resekcije od svega 3 do 5 mm. Oblik i pravac ravni transsekcije jetre mogu se menjati tokom razdvajanja jetre uzimajući u obzir i lokaciju i veličinu, kao i oblik raširenosti tumora. Ova tehnika je poznata kao „Beogradska”. U cilju smanjenja intraoperativnog krvarenja primenjuje se klemovanje jetrinog pedikla (Pringlov manevar). Tokom ablacije i RF resekcije nije korišćen Pringlov manevar. Veličina resekcije je definisana kao minor i major.

Fenestracija cističnog tumora i parcijalna resekcija podrazumevale su uklanjanje „krova” cističnog tumora, pri čemu bi kavitet ciste u celosti bio ostavljen.

Po završetku hirurške intervencije praćeni su njihov postoperativni oporavak, eventualne komplikacije i biohemijski parametri. Preoperativno i prvog, trećeg i sedmog postoperativnog dana rađeni su testovi jetrene funkcije. Kao funkcionalni parametri jetre korišćeni su:

1. sintetska funkcija jetre, koja je praćena merenjem nivoa serumskih albumina (ALB), protrombinskog vremena (PT) i internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. international normalized ratio - INR);
2. stepen oštećenja jetrine funkcije (nekroze), određen merenjem aktivnosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) i nivoom ukupnog bilirubina u serumu.

Poređenjem postoperativnih rezultata sa preoperativnim i poznatim normalnim vrednostima pratili smo brzinu oporavka jetrine funkcije u korelaciji sa vrstom izvedene operacije: ablacijom samog tumora bez resekcije jetre, drugom hirurškom procedurom (fenestracijom, aspiracijom, skleroterapijom, parcijalnom ekscizijom itd.), resekcijom jetre (uklanjanjem tumora zajedno sa okolnim parenhimom jetre, njenom veličinom i zahvaćenosti segmenata), zatim sa veličinom tumora i njegovom lokalizacijom, starošću bolesnika, pratećim bolestima, trajanjem hirurške intervencije, kao i količinom date krvi. Utvrđene su i najčešće postoperativne komplikacije, dužina hospitalizacije i krajnji ishod lečenja.

3.3. Histopatološka analiza cistadenoma jetre

Ispitivanje cističnih tumorskih lezija u hepatobilijarnom stablu povezuje se s dizontogenetskim poremećajima u duktalnom sistemu HBP trakta. Naime, cistični luminalni epitelni su morfološki veoma slični tipovima prostih epitela kakvi se sreću u prenatalnom razvoju HBP trakta. Međutim, njihov genotipski i imunohistohemijski profil veoma je retko ispitivan i stoga slabo poznat, a dosadašnja ispitivanja su pretežno pokazala organski karakteristične citokeratine (CK) dukalnog epitela, posebno CK7, CK8, CK18 i CK19. Kod cističnih tumora se mogu detektovati i hromogranin A i sinaptofizin eksprimirajuće ćelije, kao i neke specifične endokrine ćelije, a deo tumora pokazuje CD 56 i CD 10 imunoreaktivne ćelijske linije.

Takođe, deo cističnih lezija unutar epitela, izlučenog intracističnog fluida ili u krvi pokazuje prisustvo nekih enzima (posebno amilaze, alfa-1-antitripsina i alfa-1-antihimotripsina), abnormalnih ili fetalnih proteina, kao što su karcinoembrionalni antigen (CEA), mucin-asocirani karcinomijski antigeni CA 19-9 i CA 72-4, sialilski antigeni i antigenska ekspresija odgovarajućih genskih produkata za mucine MUC5AC i MUC1, a retko i MUC2 i MUC6. Novija ispitivanja su kod dela cističnih lezija povezala češću ekspresiju CDX-2 (tumor supresornog proteina), jednu od ključnih determinanti intestinalne diferencijacije sa MUC2 ekspresijom, koja se često nalazi kod intestinalnih neoplazija slabije agresivnosti ili relativno indolentnog kliničkog toka, što je dalo osnova za izvajanje „intestinalnog“ tipa neoplazija. Druga grupa „pankreatobilijarnog“ tipa odlikuje se češćom MUC1 ekspresijom, koja se obično vidi kod agresivnijih kliničkih formi pankreasne neoplazije. Postoje i mešovite ekspresije, kao i odsustvo značajne ekspresivnosti ovih markera (tzv. „null“ tip).

Neke od cističnih lezija sadrže mezenhimsku stromu, dok je druge nemaju. Posebno je karakteristično postojanje tzv. ovarijalne ili strome nalik ovarijumu kod dela cisti. Retka saopštenja o ispitivanju cistične strome pokazala su prisustvo različitih mezenhimskih ćelija i ekspresiju različitih intermedijarnih filamenata u citoplazmi ćelija, kao što su vimentin, alfa izoforme glatkomišićnog aktina i inhibina, kalponin, kaldesmon, retko desmin, CD34 i dr. proteinski molekuli koji se sreću u različitim fazama ontogenetske diferencijacije sličnih ćelijskih linija. U slučaju luteinizacije strome dodatno je nađena ekspresija tirozin-hidroksilaza i kalretinina u nekim slučajevima. Ispitivanja receptornih proteina na ćelijama strome, ali i epitela, pokazala su delimičnu hormonsku zavisnost. Naime, progesteron-receptorna i, retko, estrogen-receptorna zavisnost dokazana je kod značajnog procenta

slučajeva, što se povezuje s češćom incidencijom ovih lezija kod žena. Malobrojne studije pokazuju korelaciju između ekspresije trefoil-peptidnih faktora, posebno TFF1 i TFF2, kao i epidermalnog faktora rasta i njegovog recetora (EGFR) i maligne transformacije cističnih neoplazija.

Dodatno, kod nekih tumorskih cista utvrđene su neke genetske promene i razlike u imunohistohemijskoj ekspresiji proteina za koje ti geni kodiraju. Na primer, K-ras mutacije smatraju se specifičnim za mucinozne cistične neoplazije. Za razliku od njih, serozni cistični tumori pokazuju značajno učestaliju ekspresiju alelnog gubitka VHL (von Hippel Lindau) lokusa na 3p25 genu. Nisu ustanovljene značajne razlike u metilaciji p16, p14, VHL i ppENK gena ispitivanih MSP metodom, tj. metilacija-specifičnom PCR (polimeraznom lančanom reakcijom) između mucinoznih i seroznih cističnih tumora. Zato se patogeneza i tumorska (posebno maligna) progresija pre svega shvataju kao razlike u genetskim, a ne u epigenetskim promenama. Uopšte nisu dokazane mutacije beta-katenina, mikrosatelitske nestabilnosti (MSI) ili tipa II receptora za transformišući faktor rasta-beta (TGF- β), koje se vide kod nekih drugih gastrointestinalnih tumora. U jednoj drugoj studiji koja je ispitivala slučajeve seroznih cističnih tumora kod von Hippel-Lindau bolesti dodatno je pokazana prekomerna ekspresija vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF).

U zaključku, histogeneza i molekularna geneza ove grupe cističnih lezija još uvek je slabo poznata, delom zbog malobrojnih saopštenja i ograničenih serija ispitivanih slučajeva, delom zbog skupih i visokospecijalizovanih metoda savremenih ispitivanja. Uz to, postoji i problem slabo definisanih kliničko-patoloških kategorija ovih lezija, što pokazuje i podatak da je nekoliko novih kliničko-patoloških entiteta u ovoj grupi bolesti opisano u toku poslednje decenije.

Ispitivanja cističnih lezija jetre

1. Kliničko-patološka korelacija

- a. histološki tip ciste u korelaciji s kliničkim parametrima
- b. histološki parametri primarne i recidivne lezije
- c. imunofenotipska suptipizacija cističnih lezija

2. Ispitivanje epitela i strome cističnih lezija

a. histomorfološko i citološko

b. imunohistohemijsko

- i. citokeratinski imunoprofil: CK5/6, CK7, CK8, CK10/14, CK17, CK18, CK19, CK20
- ii. ekspresija proteinskih i receptorskih antigena: vimentin, glatkomišićni aktin (alfa-SMA), desmin, kalponin, kaldesmon, CD34, CD117/c-kit, alfa-inhibin, CD10, CD56, sinaptofizin, hromogranin A, CEA, CA19-9, CA72-4, ER, PR, DPC4, p16, p53, EGFR, VEGF
- iii. proliferativni markeri: PCNA, Ki-67

3.4. Praćenje i kontrola ispitanika

Operisani bolesnici sa dijagnozom bilijarnog mucinoznog cistadenoma jetre bili su dalje kontrolisani, najpre u tromesečnim intervalima tokom prve godine, a potom na 6 meseci i godinu dana. Na svakom kontrolnom pregledu rađeni su: kompletna krvna slika i biohemija sa vrednostima jetrenih enzima, tumorski markeri (CA 19-9, AFP, CA 72-4, CEA), ultrasonografski pregled, kontrolni CT pregled na 6 meseci i po potrebi MR. Dobijeni podaci su analizirani u odnosu na pojavu recidiva, eventualnu malignu alteraciju, kao i na druge laboratorijske, kliničke i patohistološke parametre.

3.5. Statistička analiza

U radu su korišćene metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Od metoda deskriptivne statistike korišćene su mere centralne tendencije i mere varijabiliteta i to: aritmetička sredina sa standardnom devijacijom, medijana sa interkvartilnim opsegom, minimalne i maksimalne vrednosti, kao i relativni brojevi za kategorijalne varijable. Od metoda inferencijalne

statistike korišćene su: a) metode identifikacije empirijskih raspodela i b) metode za procenu značajnosti razlike. Kao parametarske metode korišćeni su Studentov t test i jednofaktorska numerička analiza varijanse, a od neparametarskih metoda Mann Whitney test, Kruskal-Wallisov test i Hi-kvadrat za kategorijalne varijable, kao i Fišerov test tačne verovatnoće u zavisnosti od numeričkih ograničenja.

Prognostički značaj ispitivanih faktora koji utiču na pojavu maligniteta analiziran je univarijantnom i multivarijantnom logističkom regresionom analizom.

Za analizu preživljavanja, opštu i do pojave recidiva, bolesnika sa cistadenomom jetre korišćena je Kaplan Meierova analiza, sa Log Rank testom za poređenje preživljavanja između ispitivanih grupa. Prognostički značaj ispitivanih faktora koji utiču na pojavu recidiva i ukupni mortalitet analiziran je univarijantnom i multivarijantnom Coxovom regresionom analizom.

Pod statistički značajnom podrazumevana je vrednost verovatnoće $<0,05$.

Statistička analiza je urađena korišćenjem statističkog programa SPSS (SPSS for Windows, release 17.0, SPSS, Chicago, IL).

4. Rezultati

„Ničega u životu ne treba se bojati, treba ga samo razumeti.
Sada je vreme da se razume više, dok se možemo bojati manje.”

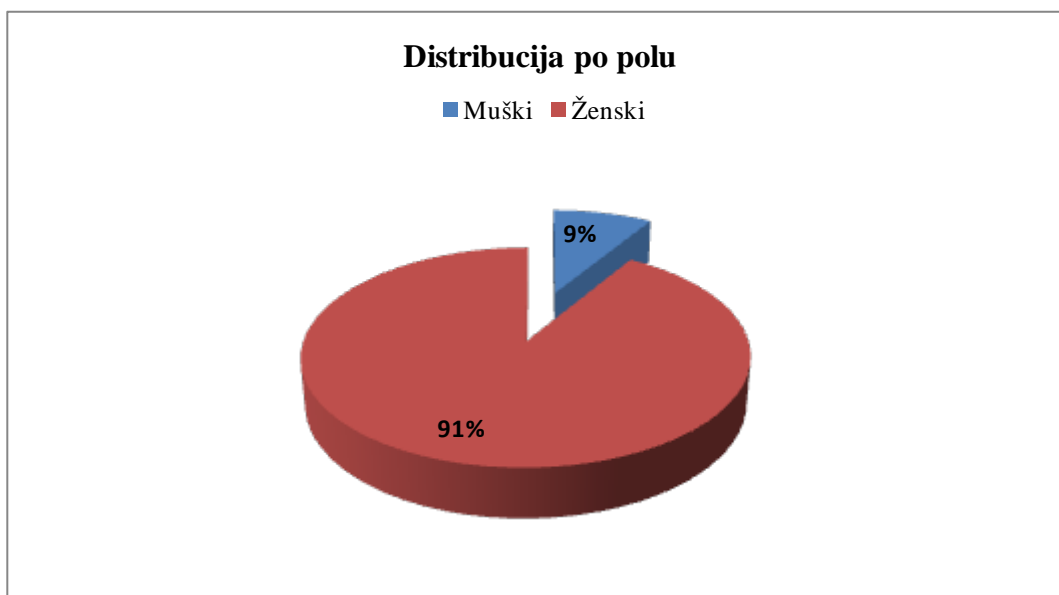
Marija Kiri

4.1. Ispitivana populacija

Cistadenomi se javljaju u svakom životnom dobu, mada su u većini slučajeva pogođene žene srednjeg životnog doba. Ukupan broj ispitanika uključenih u našu studiju je 46, od čega su 42 (91,3%) ispitanika bila ženskog, a 4 (8,7%) muškog pola. Od ukupnog broja ispitanika, 41 bolesnik je imao potvrđen BCA patohistološkom analizom, dok je 5 bilo sa verifikovanim cistadenokarcinomom (BCACa). U tu grupu svrstana je bolesnica koja je imala tešku formu displazije („carcinoma in situ”). Neki pacijenti su nakon naknadne provere od strane patologa, revizije pločica i patohistološkog nalaza izostavljeni iz serije. Prosečna starost svih ispitanika u istraživanju iznosila je **56,48±13,03**. Najmlađi ispitanik imao je 27, a najstariji 79 godina. Od ukupnog broja ispitanika **0** krvnu grupu imalo je 17 (37,0%), **A** 19 (41,3%), **B** 8 (17,4%) a krvnu grupu **AB** imala su 2 (4,3%) ispitanika.

Distribucija ispitanika prema polu prikazana je na grafikonu 1.

Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema polu



Distribucija ispitanika prema zastupljenosti simptoma prikazana je u tabeli 5.

Pacijenti su se uglavnom žalili na nespecifične abdominalne tegobe. Pri tom nisu jasno zabeležene razlike između BCA i BCACa. Kod gotovo polovine ispitanika pojavljivalo se više simptoma istovremeno (do 4). Asimptomatskih je bilo 13 (28,3%), s tim da je kod 4 pacijenta bila palpabilna i vidljiva tumefakcija u truhu.

Tabela 5. Distribucija ispitanika prema zastupljenosti simptoma

Simptomatologija	n	(%)
Bol ispod DRL	18	(39,1)
Mučnina, nadimanje	8	(17,4)
Neodređeno	10	(21,7)
Asimptomatska	13	(28,3)
Ikterus	5	(10,9)
Dužina trajanja simptoma*	5 (10)	
Dužina evolucije bolesti*	48 (80,5)	

*Podaci su prikazani kao MED (IQR)

Najčešći simptom bio je bol, lokalizovan u gornjem desnom kvadrantu trbuha, ispod rebarnog luka, koji se javio u 18 (39,1%) slučajeva. Mučninu, nadimanje i povremeno povraćanje imalo je 8 (17,4 %) ispitanika. Deset pacijenata (21,7%) žalilo se da se ne oseća dobro, uz neodređene tegobe u smislu nelagodnosti u stomaku i opšte slabosti, a u 5 (10,9%) slučajeva pojavila se žutica: 2 bolesnice su bile sa ekstrahepatičnom lokalizacijom BCA - kod jedne je došlo do opstrukcije levog i zajedničkog hepatikusa, a kod druge do opstrukcije hepatoholedohusa. Holedoholitijaza (tranzitorni ikterus), holelitijaza, karcinom rektuma bili su udruženi sa BCA kod 1 bolesnice, a kod 1 ispitanika BCA je bio udružen sa tumorom glave pankreasa, koji je izazvao ikterus. Kod drugog muškarca verifikovan je BCACa koji je doveo do kompresije i infiltracije žučnih vodova. Ascit je bio prisutan kod bolesnice sa gigantskim, obostrano lociranim BCA, koji je vršio kompresiju na stablo portne vene i vene kave inferior.

Trajanje tegoba

Anamnestički podaci su govorili o dužim i nespecifičnim abdominalnim tegobama. Njihovo trajanje je značajno variralo. Neki pacijenti su davali kratku anamnezu sa simptomatologijom od samo desetak dana. Kod drugih pacijenata simptomi su sa prekidima bili prisutni i do 20 godina, a kod nekih trajanje simptoma nije moglo tačno da se navede. Medijana trajanja simptoma svih ispitanika u istraživanju iznosi 5 (interkvartilni opseg 10) meseci (opseg 0,5-120,0 meseci). Medijana dužine evolucije bolesti svih ispitanika u istraživanju iznosi 48 (interkvartilni opseg 80,5), (opseg 0,5-204,0).

Laboratorijski nalazi

Analizirali smo povišene vrednosti laboratorijskih parametara: bilirubin (direktni i indirektni), alkalnu fosfatazu (AF), γ -GT, AST, ALT, PT. Ovi parametri najčešće su ukazivali na opstrukciju žučnih puteva i omogućili su nam dalje planiranje dijagnostike.

Tumorski marker su analizirani preoperativno kod 31 pacijenta (67,39%), CA19-9 je bio povišen u tri slučaja (6,5%): u prvom slučaju kod BCA centralne lokalizacije, u drugom kod BCACa, a u trećem kod bolesnice koja je imala ekstrahepatičnu lokalizaciju BCA (teški stepen displazije sa „carcinoma in situ”). CEA ni u jednom slučaju nije bio povišen, a AFP i CA 72-4 samo kod po jednog bolesnika.

Samo jedna bolesnica imala je pozitivne testove na hepatitis B, dok je test na ehinokokus rađen kod 33 pacijenta (71,73%). Lažno pozitivan bio je kod 4 (8,69%) ispitanika.

Distribucija ispitanika po zastupljenosti dijagnostičkih procedura prikazana je u tabeli 6.

Tabela 6. Dijagnostičke procedure

Dijagnostika	n	%
US	46	(100)
CT	38	(82,6)
MR i MRCP	5	(10,9)
Ostalo	10	(21,7)

Zbog svoje dostupnosti i lakog izvođenja US je rađena kod svih 46 (100%) ispitanika i ona je bila metod izbora. Dala je odlučujući doprinos u diferencijalnoj dijagnostici cističnih lezija jetre. US omogućava dosta precizan morfološki nalaz lezija jetre. Mogu biti prikazane intracistične septe, zadebljani zid i papilarne proliferacije. Ehogenitet intracističnog sadržaja takođe pruža korisne informacije. Kompjuterizovana tomografija (CT) omogućila nam je precizne podatke o lokalizaciji, veličini i prostiranju (širenju) tumora. Septe i muralni noduli mogu da se prikažu jasno uz pomoć kontrasta. Urađena je kod 38 (82,6%) ispitanika. Kod dijagnostikovanja bilijarnih cističnih tumora jetre US i CT imali su komplementarne uloge.

Magnetna rezonanca (MR) i magnetna holangiopankreatografija (MRCP) rađene su kod 5 ispitanika (10,9%). Retko su korišćene zbog svoje relativne nedostupnosti. Na T1 snimcima ciste su pokazale homogeno slab signal, a na T2 su, naprotiv, pokazale jak signal, tipičan za prazne prostore ispunjene tečnošću. I ovde se prilikom upotrebe kontrasta jasno prikazivala oštra granica tumora u odnosu na tkivo jetre. MR i MRCP se sve češće upotrebljavaju u dijagnostici hepatobilijarnih cističnih tumora, pokazuju iste prednosti kao i CT, a prednost im je i bolja karakterizacija mekog tkiva. Prednost u odnosu na CT je što u istom aktu može da se uradi MRCP i dokaže eventualna komunikacija sa žučnim vodom. U ostale dijagnostičke procedure koje smo radili kod 21,7% (10) pacijenata, **ERCP** (dokazana komunikacija žučnog voda sa cistom) rađena je kod 1 pacijenta. Ona je inače korisna za anatomske prikaz sistema žučnih vodova. **Perkutana biopsija** finom iglom rađena je kod 2 slučaja (nalaz citologije je bio nekonkluzivan). Služila je i za dobijanje intracistične tečnosti i isključivanje eventualnih apscesa i cističnih metastaza. Angiografija je rađena kod 3 pacijenta. **Scintigrafija, endo-US, perkutana terapijska i dijagnostička drenaža** primenjene su svaka kod 1 ispitanika.

Distribucija ispitanika po zastupljenosti preoperativne dijagnoze prikazana je u tabeli 7.

Tabela 7. Distribucija ispitanika prema zastupljenoj preoperativnoj dijagnozi

Preoperativna dijagnoza	n	%
Cystis simplex hepatis	22	(47,8)
Echinococcus hepatis	13	(28,3)
Cystis extrahepatalis	7	(15,2)
Tu. cysticum hepatis	4	(8,7)

Klinički simptomi pacijenata sa bilijarnim cističnim tumorima uglavnom su nespecifični i predstavljaju vrlo visok dijagnostički izazov, što se može zaključiti i prema postavljenim preoperativnim dijagnozama. Od ukupnog broja ispitanika, najčešću preoperativnu radnu dijagnozu proste ciste jetre imalo je 47,8% (22/46) ispitanika, ehinokoknu cistu jetre 28,3% (13/46), cistu ekstrahepatične lokalizacije 15,2% (7/46) ispitanika, a cistični tumor jetre 8,7% (4/46).

Distribucija ispitanika prema nalazima biopsije „ex tempore” (BET) prikazana je u tabeli 8.

Tabela 8. Distribucija bolesnika prema nalazima Biopsije „ex tempore” (BET)

Biopsija „Ex tempore“	n	%
Benigno	9	(34,6)
Cistadenom	16	(61,5)
Maligno	1	(3,8)
Ukupno	26	(100)

Od ukupnog broja ispitanika **BET** (biopsija „ex tempore“) rađena je kod 56,5% (26/46) pacijenata, dok kod ostalih 43,5% (20/46) nije rađena. Kod ispitanika kojima je urađena BET, izveštaji patologa kod **34,6% (9/26)** bili su neodređeni u odnosu na epitel ciste i prisutnost mezenhimske strome, što su važne karakteristike bilijarnih cistadenoma jetre. Kod **61,5% (16/26)** ispitanika BET je dala pozitivan rezultat u odnosu na bilijarni cistadenom jetre, a kod 3,8% (1/26) ispitanika potvrđen je malignitet (metastaza udruženog tumora glave pankreasa sa bilijarnim mucinoznim cistadenomom jetre).

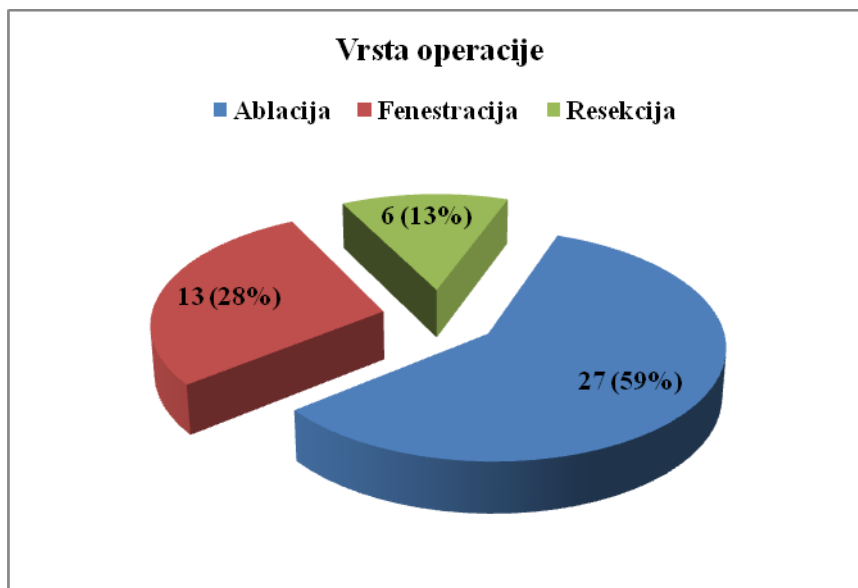
Distribucija ispitanika po zastupljenosti vrste operacije prikazana je u tabeli 9.

Tabela 9. Distribucija ispitanika u odnosu na urađenu vrstu operacije

Vrsta operacije	n	%
Ablacija	27	(58,7)
Fenestracija	13	(28,3)
Resekcija	6	(13)
Ukupno	46	(100,0)

Najčešće rađene operacije BCA bile su ablacija (enukleacija) kod **58,7% (27/46)** i resekcija kod 13,0% (6/46), obe kao radikalne operacije (ukupno 71,7%). Od 6 resekcionih procedura rađene su 1 leva hepatektomija, 3 segmentne resekcije (dve S3 i jedna S2), 1 mezohepatektomija (medijalna resekcija jetre, S4,S5,S8) i 1 resekcija hepatoholedohusa sa hepatikojejunostomijom i rekonstrukcijom Roux en Y vijugom, zbog ekstrahepatične lokalizacije BCA sa teškim oblikom displazije i patohistološki potvrđenim BCACa „in situ”.

Grafikon 2. Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu operacije



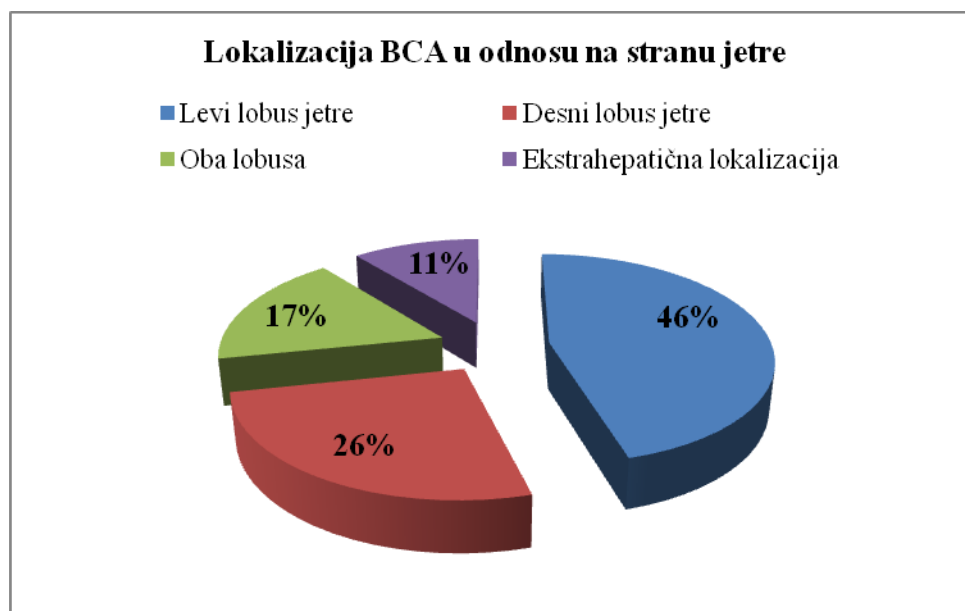
Šest pacijenata je imalo **prethodne hirurške procedure** koje su imale za posledicu nepotpunu operaciju i recidiv, uključujući tu 1 pacijentkinju sa tri operacije (od kojih su dve bili pokušaji fenestracije i parcijalne ekscizije sa omentoplastikom), 1 sa dve operacije i 4 sa po jednom operacijom. Kod prve je urađena parcijalna ekscizija zida ciste sa omentoplastikom zbog gigantskog BCA sa obostranom, centralnom lokalizacijom, kod druge fenestracija, urađena u skladu sa BET koji je bio lažno negativan i protumačen kao prosta cista, da bi na definitivnoj patohistologiji nalaz bio BCA, kod treće je pre 19 godina urađena nepotpuna ekscizija ekstrahepatično lociranog cističnog tumora i kod četvrte je rađena nepotpuna ablacija zbog BCA lociranog duboko u parenhimu jetre (S6).

Distribucija ispitanika prema zastupljenosti zahvaćene strane jetre prikazana je u tabeli 10.

Tabela 10. Distribucija ispitanika prema zastupljenosti zahvaćene strane jetre

Strana jetre	n	%
Levi lobus jetre	21	(45,7)
Desni lobus jetre	12	(26,1)
Oba lobusa	8	(17,4)
Ekstrahepatična lokalizacija	5	(10,9)
Ukupno	46	(100)

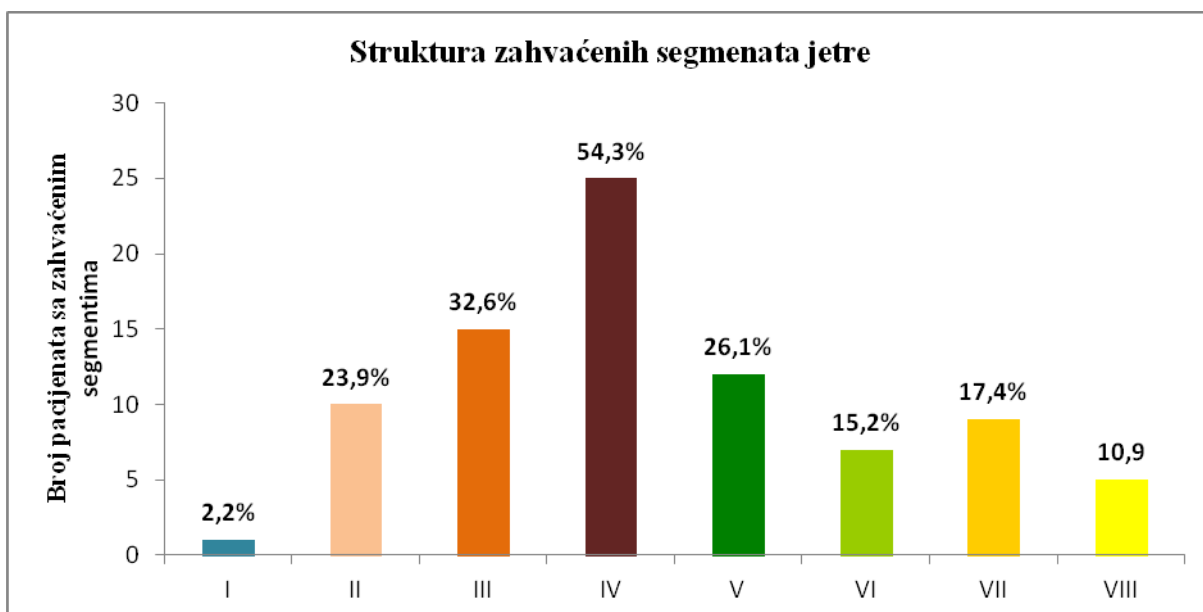
Grafikon 3. Distribucija ispitanika prema zastupljenosti zahvaćene strane jetre



Od ukupnog broja ispitanika, najčešća lokalizacija zabeležena je u levom lobusu jetre, i to kod **45,7%** (21/46) ispitanika, desni lobus je bio zahvaćen kod **26,1%** (12/46), oba lobusa kod **17,4%** (8/46), dok je ekstrahepatična lokalizacija cistadenoma zabeležena kod **10,9%** (5/46) ispitanika.

Distribucija ispitanika prema zastupljenoj strukturi zahvaćenih segmenata jetre prikazana je grafikonom 4.

Grafikon 4. Distribucija ispitanika prema strukturi zahvaćenih segmenata jetre



Kako je najčešća lokalizacija BCA jetre bila u levom lobusu, zahvaćenost segmenta IV (posebno IVb) bila je zabeležena kod 25/46 (54,3%) ispitanika, potom slede S III sa 15/46 (32,6%), zatim S II 11/46 (23,9%) i S I kod 1 (2,2%) pacijenta. U desnom lobusu jetre segment V je bio najčešća lokalizacija BCA kod 12/46 (26,1%) ispitanika, a slede S VII kod 8/46 (17,4%), S VI 7/46 (15,2%) i S VIII kod 5/46 (10,9%) pacijenata. BCACa je bio lociran kod 1 pacijenta u IV b segmentu, 1 je imao lokalizaciju u IVb i V, 1 u VI i VII segmentu, a kod 2 ispitanika lokalizacija je bila u hepatoholedohusu.

Distribucija ispitanika prema zastupljenosti vrste i broja cisti jetre prikazana je u tabeli 11.

Tabela 11. Distribucija ispitanika prema vrsti i broju cisti jetre

Karakteristike ciste	n	(%)
Unilokularna	7	(15,2)
Multilokularna	31	(67,4)
Više cisti	8	(17,4)
Ukupno	46	(100)

Tipični BCA pojavljuje se uglavnom kao multilokularna cista. Analizom naših ispitanika sa cističnim tumorima multilokularni BCA su bili prisutni kod **67,4%** (31/46) ili su se javljali

kao više pojedinačnih cisti kod **17,4%** (8/46) pacijenata, dok se samo **15,2%** (7/46) ovih tumora sastojalo iz jedne pojedinačne, unilokularne ciste. Medijana veličine lezije (ciste) svih ispitanika u istraživanju iznosila je **8,75 (6,5) (opseg od 3-35cm)**. Pojedinačne ciste (unilokularne) varirale su u svojoj veličini i pokazivale prečnik od 6 do 11 cm .

Distribucija ispitanika prema zastupljenosti dokazane komunikacije između cističnog tumora jetre i žučnih vodova prikazana je u grafikonu 5.

Grafikon 5. Distribucija ispitanika prema komunikaciji cističnog tumora jetre sa žučnim vodovima



U poslednjoj dekadi ostvaren je veliki napredak u dijagnostičkim modalitetima snimanja, a ovaj tehnološki napredak je u nekim slučajevima ovih tumora doveo i do značajno lakšeg otkrivanja direktne luminalne komunikacije sa žučnim vodom. Ovde pre svega mislimo na ERCP i MRCP. Ova karakteristika pokazuje sličnost i može da se poredi i da bude u vezi sa onim što se dešava kod cističnih tumora pankreasa.

U našoj seriji ispitanika pronašli smo i dokazali komunikaciju cističnog tumora jetre sa žučnim vodovima kod **26,1%** (12/46) bolesnika, a nismo je našli u **73,9%** (34/46) ispitanika. Od pronađenih 12 ispitanika sa komunikacijom, 66,6% (8) je imalo ovarijalnu stromu (OS), a **33,3%** (4) je bilo bez strome „nalik stromi jajnika”. Pored toga, kod 83,3% (10/12) ispitanika koji su imali komunikaciju, na patohistološkom pregledu potvrđeno je da se radi o BCA, dok je samo 16,6% (2/12) bolesnika bilo sa komunikacijom između ciste i žučnih vodova, sa ovarijalnom stromom i patohistološkom potvrdom da se radi o BCACa. Obe su bile žene. (jedan slučaj je bio sa „high grade” displazijom, tj. BCACa „in situ“).

Distribucija ispitanika prema trajanju operacije prikazana je u tabeli 12.

Tabela 12. Distribucija ispitanika prema trajanju operacije

Trajanje operacije	n	Med (IQR)	min	max
Trajanje operacije	46	150,00 (90)	60	360

Trajanje operacije kod svih 46 ispitanika kretalo se u opsegu od 60 (minimum) do 360 minuta (maksimum), medijana je iznosila **150,00 a IQR (90)**. Standardna devijacija (sd) iznosila je 71,80.

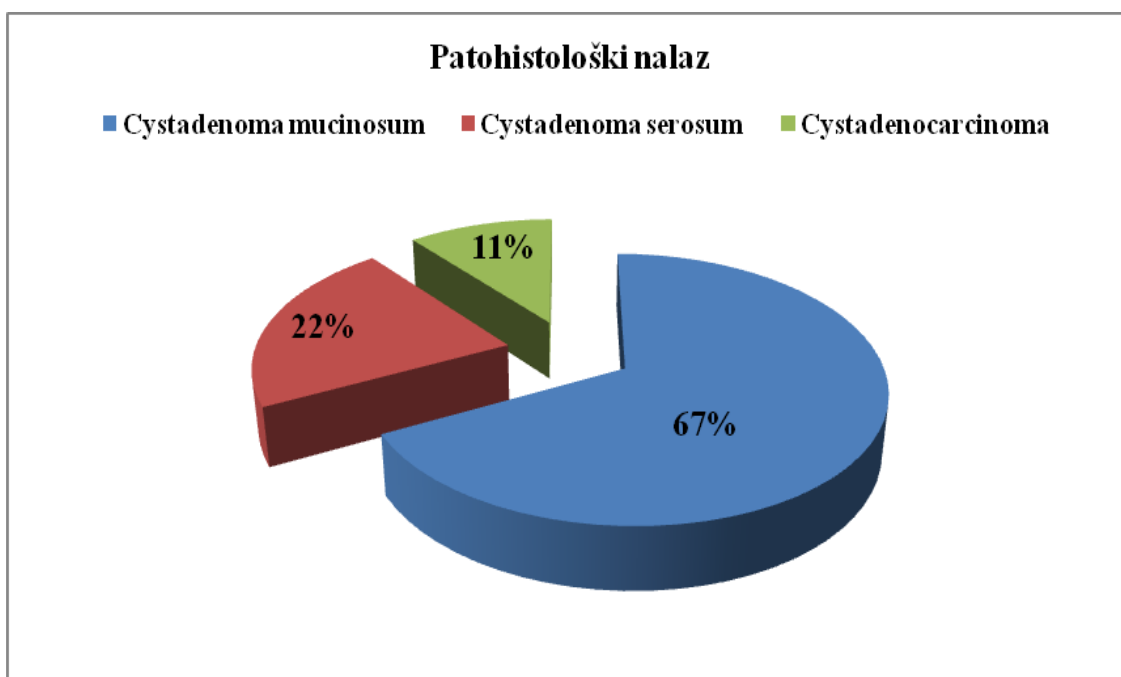
Distribucija ispitanika prema definitivnom patohistološkom nalazu prikazana je u tabeli 13.

Tabela 13. Distribucija ispitanika prema definitivnom patohistološkom nalazu

Patohistološki nalaz	n	%
Cystadenoma mucinosum	31	(67,4)
Cytadenoma serosum	10	(21,7)
Cystadenocarcinoma	5	(10,9)
Ukupno	46	(100,0)

I benigni i maligni cistični hepatobilijarni tumori polaze od sistema žučnih puteva i zato pokazuju karakteristične strukture epitela žučnih puteva. Od ukupnog broja ispitanika, dijagnoza Cystadenoma mucinosum patohistološki je potvrđena kod 67,4% (31/46), Cystadenoma serosum kod 21,7% (10/46) ispitanika, a patohistološka dijagnoza Cystadenocarcinoma postavljena je kod 10,9% (5/46) pacijenata.

Grafikon 6. Distribucija ispitanika prema definitivnom patohistološkom nalazu



Distribucija ispitanika prema patohistološkom nalazu i postojanju displazije/maligne alteracije prikazana je u tabeli 14.

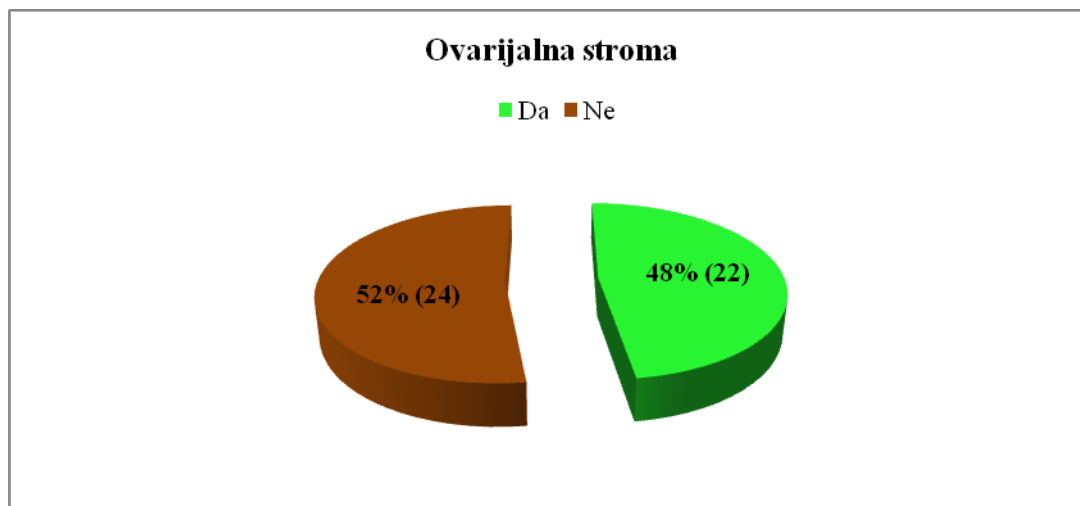
Tabela 14. Distribucija ispitanika prema patohistološkom nalazu i postojanju displazije/maligne alteracije

Displazija/maligna alteracija	n	%
Ne	35	(76,1)
„Low grade” displazija	6	(13,0)
Maligna alteracija/ BCAC	5	(10,9)
Ukupno	46	(100,0)

Od ukupnog broja ispitanika displaziju ili malignu alteraciju nije imalo 76,1% (35/46) ispitanika, kod njih 13,0% (6/46) bila je prisutna „low grade” displazija, a maligna alteracija kod 10,9% (5/46) ispitanika.

Distribucija ispitanika prema postojanju ovarijalne strome (nalik „stromi jajnika”) prikazana je u grafikonu 7.

Grafikon 7. Distribucija ispitanika u odnosu na postojanje ovarijalne strome (nalik „stromi jajnika“)



Od ukupnog broja ispitanika mezenhimska „ovarijalna stroma“ patohistološkim pregledom nije potvrđena kod 52,2% (24/46), a nađena je kod 47,8% (22/46) ispitanika. Od svih ispitanika koji su imali ovarijalnu stromu, kod 13,6% (3/22) dokazane su maligna alteracija i BCACa, dok je kod preostalih 86,36% (19/22) ispitanika koji su imali ovarijalnu stromu potvrđen BCA.

Distribucija ispitanika prema sadržaju ciste prikazana je u tabeli 15.

Tabela 15. Distribucija ispitanika prema sadržaju ciste

Sadržaj ciste	n	%
Mucinozan	23	(50,0)
Serozan	9	(19,6)
Mešovit (seromucinozan)	4	(8,7)
Bilijaran	6	(13,0)
Hemoragičan	4	(8,7)
Ukupno	46	(100)

Ciste najvećim delom proizvode mucinozni sekret ili seroznu tečnost. Mogu da pokažu purulentne sastojke (posle sekundarne infekcije), stare koagulumne krvi (nakon krvarenja u zid

ili lumen ciste), žučni sekret (nakon prodora u sistem žučnih puteva), a pored toga može biti prisutan i nekrotični materijal. Iz tog razloga boja tečnog sadržaja ciste može jako da varira, od bistre, beličasto mucinozne, crvenkastobraon ili čokoladne, pa sve do nijansi žutozelenog.

Kad je u pitanju intracistični sadržaj, kod 50% (23) ispitanika bio je zastupljen bistri, mucinozni sadržaj, serozan je zabeležen u 19,6% (9) ispitanika, mešoviti bistar seromucinozan u 8,7% (4), bilijaran u 13,0% (6), dok je hemoragičan sadržaj cisti zabeležen kod 8,7% (4) ispitanika. Pored toga, merena je i količina evakuisanog sadržaja iz ciste, a medijana je iznosila **390 (500) ml**. Kod 25/46 ispitanika rađena je citologija, koja je bila kod svih negativna i ne može se smatrati korisnom u razlikovanju BCA i BCACa.

Distribucija ispitanika prema vrednostima tumorskih markera pre-i postoperativno prikazana je u tabeli 16.

Tabela 16. Vrednosti tumorskih markera kod ispitanika u istraživanju pre- i postoperativno

Tumorski marker		Med (IQR)	min-max
CEA	Preop.	1,36 (1,20)	0,10-11,00
	Postop.	1,20 (1,30)	0,40-10,20
CA19-9	Preop.	9,00 (19,20)	2,10-120,00
	Postop.	5,60 (10,80)	1,90-121,00
AFP	Preop.	2,45 (1,63)	1,10-13,00
	Postop.	2,25 (1,65)	0,90-13,20

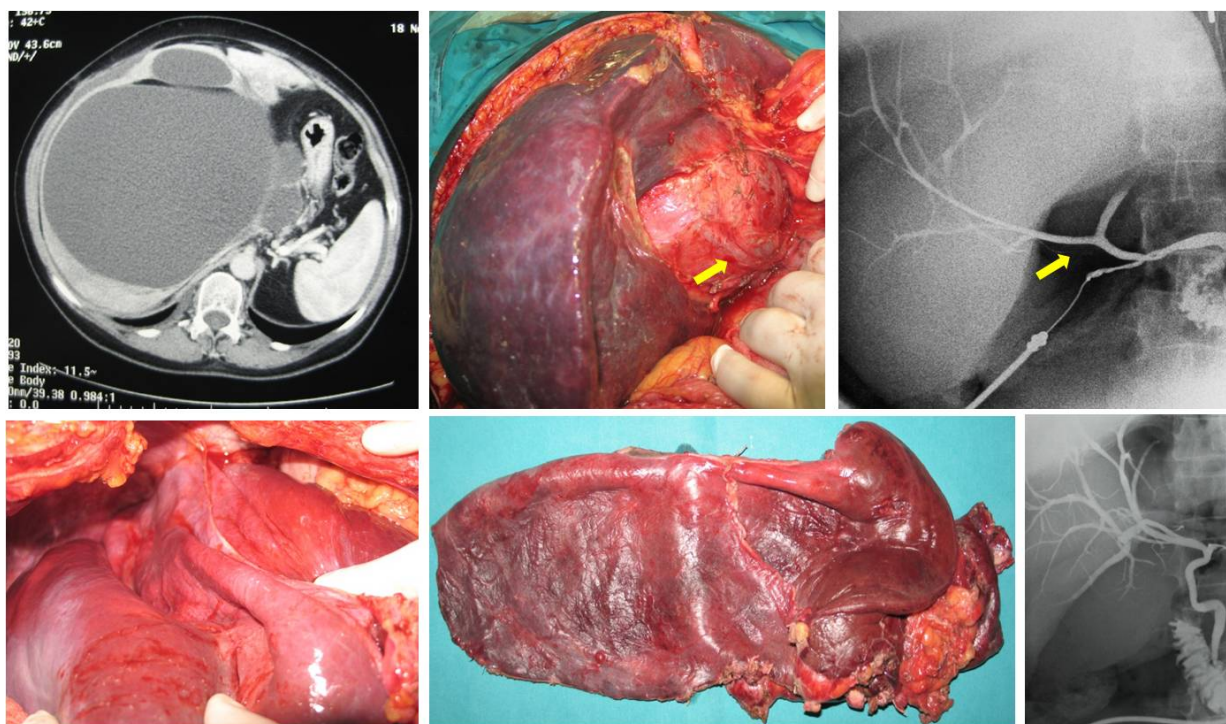
Kod ispitanika kojima su preoperativno rađeni tumorski markeri zapaža se porast vrednosti markera CA 19-9 (referentna vrednost 0-37), s medijanom 9,00 (19,20) (opseg 2,10-120,00), dok je postoperativno CA 19-9 bio u padu, s medijanom 5,60 (10,80) (opseg 1,90-121,00). Vrednosti markera AFP 2,45 (1,63) (opseg 1,10-13,00) i CEA 1,36 (1,20) (0,10-11,00) uglavnom su bili u referentnim vrednostima i pre- i postoperativno.

Distribucija ispitanika prema vrednostima tumorskih markera iz sadržaja ciste prikazana je u tabeli 17.

Tabela 17. Vrednosti tumorskih markera kod ispitanika iz sadržaja ciste

Tumorski marker (sadržaj ciste)	Med (IQR)	min-max
CEA	7,9 (10,63)	5,50-18,40
CA19-9	5445,0 (7345,25)	1300-12000
AFP	0,650 (824,94)	0,24-1100

Analizirane su takođe i vrednosti tumorskih markera intracistične tečnosti koja je u toku operacije evakuisana iz tumora. Uočen je značajan porast tumorskog markera CA 19-9, a medijana je iznosila 5445,0 (7345,25) (opseg 1300-12000). Nije potvrđena specifičnost na osnovu koje bi se mogla uspostaviti dijagnostička razlika između BCA i BCACa, a isto tako, iako to nismo ovde prikazali, nije uočena ni u odnosu na simpleks (proste) ciste koje su pokazale visoke vrednosti markera CA 19-9 u intracističnoj tečnosti u čak 93,75% slučajeva.



Slika 27. Gigantski BCA koji je centralno lokalizovan, zahvata oba lobusa i lobus kaudatus, potiskujući lateralno VI i VII segment jetre (CT). Intraoperativno je evidentna kompresija na žučne vodove (strelica); na urađenoj holangiografiji vidi se istanjen desni i „stop“ za prolaz kontrasta kroz levi hepatikus. Donji red: radi lakše resekcije urađene su kontrolisana dekompresija i evakuacija mucinozne cistične tečnosti (4000ml), odstranjen je preparat, učinjena je leva hepatektomija, uključujući i lobus kaudatus. Kontrolna i.o. holangiografija nakon resekcije prikazuje normalan kalibar žučnih vodova za desnu jetru, bez evidentnog razlivanja kontrasta izvan lumena, (naš materijal).

4.2. Ispitivana populacija prema primenjenim operativnim tehnikama

Prosečna starost ispitanika prema operativnim tehnikama prikazana je u tabeli 18.

Tabela 18. Prosečna starost ispitanika u istraživanju prema operativnim tehnikama

Starost (godine)	n	\bar{x}	sd	min	max
Ablacija	27	56,74	13,00	27	77
Fenestracija	13	57,08	9,78	43	79
Resekcija	6	54,00	20,27	28	78
Ukupno	46	56,48	13,03	27	79

Prosečna starost ispitanika kojima je rađena **ablacija iznosi 56,74±13,00** godina, **fenestracija 57,08±9,78** godina, dok je prosečna starost ispitanika kojima je rađena **resekcija 54,00±20,27** godine. Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj starosti između ispitivanih grupa ($F=0,123$; $p>0,05$).

Zastupljenost simptoma ispitanika u odnosu na vrstu operacije prikazana je u tabeli 19.

Tabela 19. Distribucija ispitanika prema simptomima u odnosu na vrstu operacije

Ispitivana karakteristika	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Pol - muški	2	7,4	2	15,4	0	0,0	1,360	$p>0,05$
Bol ispod DRL	11	40,7	5	38,5	2	33,3	0,116	$p>0,05$
Mučnina/nadimanje	5	18,5	3	23,1	0	0,0	1,580	$p>0,05$
Neodređene tegobe	6	22,2	4	30,8	0	0,0	2,293	$p>0,05$
Asimptomatski	7	25,9	3	23,1	3	50,0	1,644	$p>0,05$
Ikterus	3	11,1	1	7,7	1	16,7	0,345	$p>0,05$
Ukupno	26	100,0	12	100,0	8	100,0		

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti polova i simptoma između ispitivanih grupa ($p>0,05$ za sve).

Dužina trajanja simptoma i evolucije bolesti ispitanika u odnosu na vrstu operacije prikazana je u tabeli 20.

Tabela 20. Dužina trajanja simptoma i evolucije bolesti ispitanika u odnosu na vrstu operacije

Ispitivana karakteristika	Ablacija Med (IQR)	Fenestracija Med (IQR)	Resekcija Med (IQR)	P
Dužina trajanja simptoma	3,0 (10,5)	5,5 (53,0)	7 (/)	$p>0,05$
Dužina evolucije bolesti	60,0 (90,0)	36,0 (60,0)	12,0 (/)	$p>0,05$

Ne postoji statistički značajna razlika u dužini trajanja simptoma i dužine evolucije bolesti u odnosu na vrstu operacije ($p>0,05$).

Dijagnostičke procedure ispitanika u odnosu na vrstu operacije prikazane su u tabeli 21.

Tabela 21. Dijagnostičke procedure ispitanika u odnosu na vrstu operacije

Dijagnostičke procedure	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
UZ	27	100	13	100	6	100		
CT	22	81,5	11	84,6	5	83,3	0,063	$p>0,05$
MRI, ERCP	0	0,0	3	23,1	2	33,3	8,418	$p>0,05$
Ostalo	6	22,2	3	23,1	1	16,7	0,108	$p>0,05$
Titar AT/ehin.	2	11,1	2	18,2	0	0,0	0,455	$p>0,05$

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti dijagnostičkih procedura između ispitivanih grupa ($p>0,05$).

Preoperativna dijagnoza ispitanika u odnosu na vrstu operacije prikazana je u tabeli 22.

Tabela 22. Distribucija ispitanika prema preoperativnoj dijagnozi u odnosu na vrstu operacije

Preoperativna dijagnoza	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Cystis simplex hepatis	15	55,6	5	38,5	2	33,3	5,772	$p>0,05$
Echinococcus hepatis	5	18,5	6	46,2	2	33,3		
Cystis extrahepatalis	4	14,8	1	7,7	2	33,3		
Tu. cysticum hepatis	3	11,1	1	7,7	0	0,0		

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti postavljene preoperativne dijagnoze između ispitivanih grupa ($p>0,05$).

Distribucija ispitanika u odnosu na veličinu lezije i izbor operacije prikazana je u tabeli 23.

Tabela 23. Distribucija ispitanika prema veličini lezije u odnosu na vrstu operacije

Veličina lezija (cm)	n	Med	min	max
Ablacija	27	8,0	3,0	35,0
Fenestracija	13	11,0	4,0	31,0
Resekcija	6	9,0	5,5	16,0
Ukupno	46	8,7	3	35,0

Medijana veličine lezija svih ispitanika u istraživanju iznosi **8,7 cm (opseg, 3-35 cm)**. Medijana veličine lezija ispitanika kojima je rađena ablacija iznosi 8,0 cm (opseg, 3,0-35,0), **fenestracija 11,0 cm (opseg, 4,0-31,0)**, dok medijana veličine lezija ispitanika kojima je rađena resekcija iznosi 9,0 cm (opseg, 5,5-16,0). Ne postoji statistički značajna razlika u medijanama veličine lezija između ispitivanih grupa ($p > 0,05$).

Distribucija ispitanika u odnosu na biopsiju „ex tempore“ (BET), izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 24.

Od ukupnog broja ispitanika biopsija „ex tempore“ (BET) rađena je kod 26 (56,5%), a nije rađena kod 20 (43,5%) ispitanika.

Tabela 24. Distribucija ispitanika prema biopsiji „ex tempore“ (BET)

Biopsija ex tempore	Ablacija		Fenestracija		Resekcija	
	n	%	N	%	n	%
Benigno	2	11,1	6	85,7	1	100
Cistadenom	15	83,3	1	14,3	0	0,0
Maligno	1	5,6	0	0,0	0	0,0
Ukupno	18	100,0	7	100,0	1	100,0

Biopsija „ex tempore“ rađena je kod 18 ispitanika kojima je rađena ablacija, kod 7 ispitanika kojima je rađena fenestracija i kod 1 ispitanika kome je rađena resekcija.

Distribucija ispitanika u odnosu na zahvaćenu stranu jetre, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 25.

Od ukupnog broja ispitanika ekstrahepatičnu lokalizaciju je imalo **10,9% (5/46)**, levi lobus **45,7% (21/46)**, desni lobus 26,1% (12/46), dok je obostranu lokalizaciju imalo 17,4 % (8/46) ispitanika.

Tabela 25. Distribucija ispitanika prema zahvaćenoj strani jetre u odnosu na izbor operacije

Strana jetre	Ablacija		Fenestracija		Resekcija	
	n	%	n	%	n	%
Levi lobus jetre	15	55,6	3	23,1	3	50,0
Desni lobus jetre	6	22,2	6	46,2	0	0,0
Oba lobusa jetre	2	7,4	4	30,8	2	33,3
Ekstrahepatično	4	14,8	0	0,0	1	16,7
Ukupno	27	100,0	13	100,0	6	100,0

Kod ispitanika kojima je rađena ablacija najčešće je bio zahvaćen levi lobus (55,6%), kod ispitanika kojima je rađena **fenestracija bio je zahvaćen desni lobus (46,2%)**; kod 50% ispitanika kojima je rađena resekcija bio je zahvaćen levi lobus, a obostranu lokalizaciju imalo je 33,3% ispitanika.

Distribucija ispitanika u odnosu na zahvaćenost desnog lobusa i obostrane lokalizacije lezije u jetri, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 26.

Tabela 26. Zahvaćenost desnog lobusa jetre ili obostrane lokalizacije u odnosu na vrstu operacije

Ispitivana karakteristika	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		x ²	p
	n	%	n	%	n	%		
Desni lobus/ obostrano	8	29,6	10	76,9	2	33,3	8,276	0,016

Postoji statistički značajna razlika u zahvaćenosti desnog lobusa jetre ili obostrane lokalizacije između ispitivanih grupa (**p=0,016**).

Distribucija ispitanika u odnosu na zahvaćenost segmenata jetre, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 27.

Tabela 27. Distribucija zahvaćenosti segmenata jetre u odnosu na vrstu operacije

Ispitivane karakteristike	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
S1	0	0,0	1	7,7	0	0,0	2,595	p>0,05
S2	7	25,9	2	15,4	2	33,3	0,872	p>0,05
S3	9	33,3	3	23,1	3	50,0	1,370	p>0,05
S4	17	63,0	6	46,2	2	33,3	2,227	p>0,05
S5	6	22,2	4	30,8	2	33,3	0,520	p>0,05
S6	4	14,8	3	23,1	0	0,0	1,703	p>0,05
S7	3	11,1	5	38,5	0	0,0	6,022	p>0,05
S8	1	3,7	3	23,1	1	16,7	3,639	p>0,05

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti zahvaćenih segmenata jetre, izbora i vrste operacije između ispitivanih grupa (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika u odnosu na strukturu i broj cisti jetre, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 28.

Tabela 28. Broj i struktura cisti u odnosu na vrstu operacije

Struktura i broj cisti	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Unilokularna cista	4	14,8	2	15,4	1	16,7	p>0,05
Multilokularna cista	18	66,7	9	69,2	4	66,7	
Više cisti	5	18,5	2	15,4	1	16,7	
Ukupno	27	100	13	100	6	100	

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti strukture i broja cisti, izbora i vrste operacije između ispitivanih grupa (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika na osnovu komunikacije između ciste jetre i žučnih vodova, kao i primene transfuzije u odnosu na izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 29.

Tabela 29. Komunikacija cisti sa žučnim vodovima i primena transfuzije u odnosu na vrstu operacije

Komunikacija/ transfuzija	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		χ^2	p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Komunikacija sa ž.vodom	8	29,6	3	23,1	1	16,7	0,513	p>0,05
Transfuzija	6	22,2	2	15,4	2	33,3	0,786	p>0,05

Komunikaciju između ciste i žučnih vodova zabeležili smo kod **29,6% (8)** ispitanika kojima je rađena ablacija, kod **23,1% (3)** kojima je rađena fenestracija i kod **16,7% (1)** ispitanika kome je urađena resekcija. Ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika prema trajanju operacije, u odnosu na vrstu hirurške intervencije prikazana je u tabeli 30.

Tabela 30. Distribucija ispitanika prema trajanju operacije u odnosu na vrstu hirurške intervencije

Trajanje operacije	N	Med (IQR)	min	max
Ablacija	27	185,00 (75)	90	360
Fenestracija	13	120,00 (60)	60	315
Resekcija	6	180,00 (100)	100	230

Postoji statistički značajna razlika u trajanju operacije između ispitivanih grupa, jer fenestracija traje kraće od ablacije i resekcije ($p=0,017$).

Distribucija ispitanika u odnosu na patohistološki nalaz, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 31.

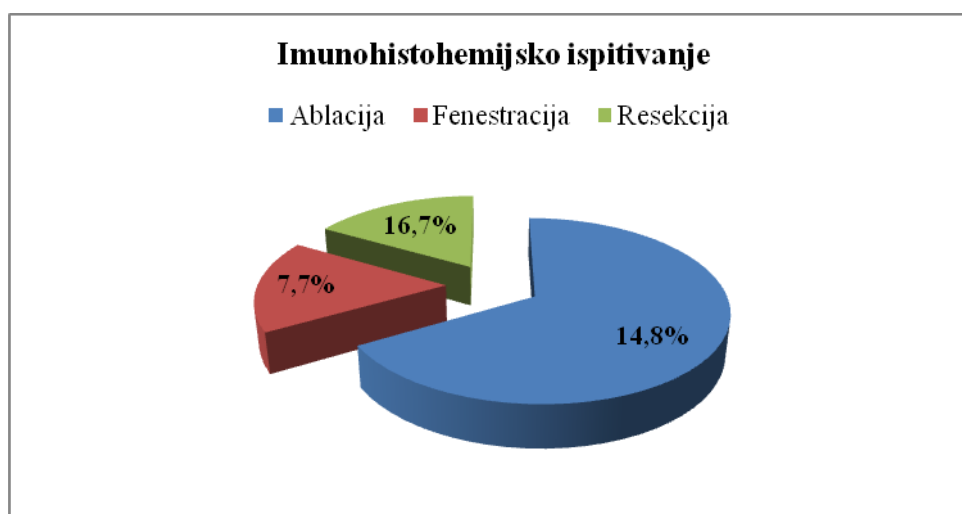
Tabela 31. Definitivni patohistološki nalaz u odnosu na vrstu operacije

Patohistologija	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		χ^2	p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Cystadenoma mucinosum	20	74,1	6	46,2	5	83,3	5,108	$p>0,05$
Cystadenoma serosum	5	18,5	5	38,5	0	0,0		
Cystadenocarcinoma	2	7,4	2	15,4	1	16,7		
Ukupno	27	100	13	100	6	100	46	100

Ablacija je najčešće rađena kod 74,1% (20/27) pacijenata koji su imali mucinozni BCA. Kod ispitanika kojima je rađena fenestracija podjednako su bili zastupljeni mucinozni i serozni tip BCA - 46,2% (6/13) i 38,5% (5/13), dok je kod ispitanika kojima je rađena resekcija najčešći bio mucinozni BCA sa zastupljenošću od 83,3% (5/6). Ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p>0,05$).

Distribucija ispitanika u odnosu na dodatno imunohistohemijsko ispitivanje, izbor i vrstu operacije prikazana je grafikonom 8.

Grafikon 8. Imunohistohemijsko ispitivanje u odnosu na vrstu operacije



Imunohistohemijsko ispitivanje rađeno je kod 13,0% (6/46) ispitanika. U odnosu na operaciju, kod ablacije je rađena kod 14,8%, fenestracije 7,7% i resekcije 16,7%. Ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p>0,05$).

Distribucija ispitanika u odnosu na patohistološki nalaz, postojanje displazije/maligne alteracije, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 32.

Tabela 32. Patohistološki nalaz postojanja displazije/maligne alteracije u odnosu na vrstu operacije

Displazija/maligna alteracija	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		χ^2	p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Nema	21	77,8	11	84,6	3	50,0	5,052	p>0,05
Low grade dysplasia	4	14,8	0	0,0	2	33,3		
Maligna alteracija (BCACa)	2	7,4	2	15,4	1	16,7		

* BCACa-Bilijarni cistadenokarcinom

Patohistološkom analizom konstatovano je da nije bilo displazije niti maligne alteracije kod 21 (77,8%) ispitanika kod kojih je rađena ablacija BCA, kod 11 (84,6%) kojima je rađena fenestracija, 3 (50%) kod kojih je učinjena resekcija.

Niski stepen displazije zabeležen je kod 4 (14,8%) ispitanika kojima je urađena ablacija i 2 (33,3%) sa resekcijom.

Malignu alteraciju/BCACa zabeležili smo kod 2 (7,4%) pacijenta kojima je urađena ablacija, kod 2 (15,4%) sa urađenom fenestracijom i kod 1 (16,7%) ispitanika kome je učinjena resekcija. Fenestracija je kao palijativna procedura rađena kod 2 ispitanika sa malignom alteracijom. Ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p>0,05$).

Distribucija ispitanika u odnosu na patohistološki nalaz maligniteta, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 33.

Tabela 33. Patohistološki nalaz/malignitet u odnosu na vrstu operacije

PH nalaz/malignitet	Ablacija		Fenestracija		Resekcija	
	N	%	n	%	n	%
Ne	25	92,6	11	84,6	5	83,3
Da	2	7,4	2	15,4	1	16,7

Malignitet je podjednako bio zastupljen kod sve tri vrste operacija, tj. kod dva pacijenta kod ablacije i 2 kod fenestracije, kao i kod 1 bolesnika kome je učinjena resekcija. Ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p>0,05$).

Distribucija ispitanika u odnosu na postojanje ovarijalne strome, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 34.

Tabela 34. Postojanje ovarijalne strome u odnosu na izbor i vrstu operacije

Ovarijalna stroma (OS)	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ne	14	51,9	8	61,5	2	33,3	24	52,2
Da	13	48,1	5	38,5	4	66,7	22	47,8

Ovarijalna stroma je nađena kod 13 (48,1%) ispitanika kojima je rađena ablacija, 5 (38,5%) ispitanika kojima je rađena fenestracija i 4 (66,7%) ispitanika kojima je rađena resekcija. Ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p>0,05$).

Distribucija ispitanika u odnosu na karakteristiku sadržaja ciste, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 35.

Kod ukupnog broja ispitanika nađeni su sledeći sadržaji ciste: serozan kod 9 (19,6%), hemoragičan kod 4 (8,7%), bilijarni kod 6 (13,0%), mešoviti kod 4 (8,7%) i mucinozan kod 23 (50%) ispitanika.

Tabela 35. Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu sadržaja ciste i izvedenu operaciju

Sadržaj ciste	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Mucinozan	14	51,9	6	46,2	3	50,0		
Serozan	4	14,8	5	38,5	0	0,0		
Mešovit (s/m)*	3	11,1	0	0,0	1	16,7	11,937	p>0,05
Bilijaran	4	14,8	2	15,4	0	0,0		
Hemoragičan	2	7,4	0	0,0	2	33,3		

*s/m= seromucinozan

Kod svih ispitivanih grupa najčešće je bio zastupljen bistar mucinozan sadržaj ciste, i to: 51,9% kod ablacije, 46,2% kod fenestracije i 50,0% kod resekcije. Hemoragičan sadržaj potvrđen je u 7,4 % ispitanika kod ablacije i čak 33,3% kod resekcije. Ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p>0,05$).

Distribucija ispitanika u odnosu količinu sadržaja ciste, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 36.

Srednja vrednost evakuisanog intracističnog sadržaja kod svih ispitanika u istraživanju iznosila je **390 ml (opseg, 40-4000)**.

Tabela 36. Količina sadržaja cisti kod ispitanika u istraživanju u odnosu na operaciju

Količina sadržaja (mL)	n	med	Min	max
Ablacija	27	380,0	40,0	3500,0
Fenestracija	13	250,0	45,0	4000,0
Resekcija	6	465,0	250,0	1100,0

Medijana količine sadržaja u ispitanika kojima je rađena ablacija iznosila je 380 ml (opseg, 40-3500), kod fenestracije je bila 250 ml (opseg, 45-4000), dok je medijana količine sadržaja u ispitanika kojima je rađena resekcija iznosila 465 ml (opseg, 250-1100). Ne postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa ($p>0,05$).

Distribucija ispitanika u odnosu na laboratorijske vrednosti bilirubina (preoperativno i postoperativno) i vrstu operacije prikazana je u tabeli 37.

Tabela 37. Praćenje vrednosti bilirubina ispitanika (preoperativno i postoperativno) u odnosu na izvedenu operaciju

Bilirubin*	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Preoperativno	2	7,4	3	23,1	2	33,3	3,425	p>0,05
Prvi dan p.o.	5	18,5	2	15,4	2	33,3	0,886	p>0,05
Treći dan p.o.	3	11,5	2	16,7	2	33,3	1,738	p>0,05
Sedmi dan p.o.	2	7,7	1	8,3	2	33,3	3,333	p>0,05
Posle operacije	1	3,7	1	7,7	0	0,0	0,649	p>0,05

*U tabeli je prikazan broj i % ispitanika sa povišenim vrednostima bilirubina

Ne postoji statistički značajna promena u zastupljenosti povišenih vrednosti bilirubina u praćenom vremenskom intervalu između ispitivanih grupa (**p>0,05**).

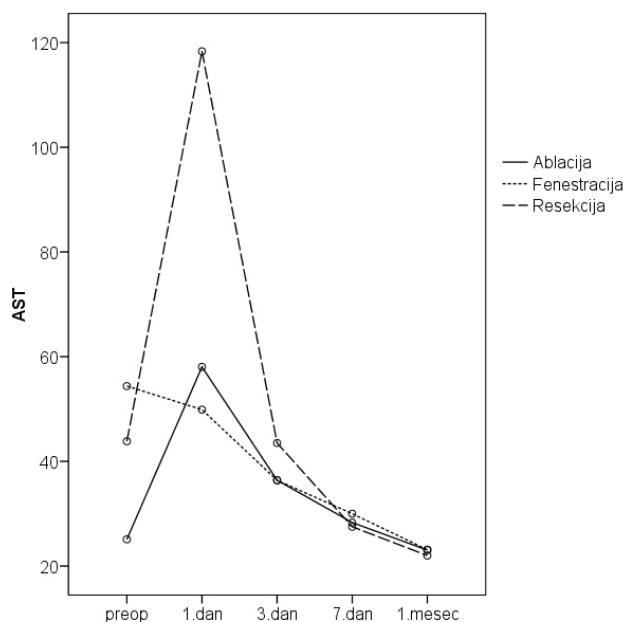
Distribucija ispitanika u odnosu na laboratorijske vrednosti AST, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 38.

Tabela 38. Praćenje vrednosti AST kod ispitanika (pre- i postoperativno) u odnosu na izvedenu operaciju

AST	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		Ukupno	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
Preoperativno	25,09	25,456	54,38	80,358	43,83	54,308	34,46	47,118
Prvi dan p.o.	58,04	90,425	49,88	51,745	118,33	111,856	66,05	88,374
Treći dan p.o.	36,39	22,847	36,38	20,007	43,50	14,363	37,54	20,797
Sedmi dan p.o.	28,30	14,986	30,00	22,104	27,50	11,327	28,54	15,835
Posle operacije	23,04	13,241	23,13	9,553	22,00	11,628	22,89	11,993
Ukupno	23		8		6		37	

Postoji statistički značajna promena vrednosti AST u **posmatranom vremenskom intervalu** (**p<0,001**). Nema razlike u promeni vrednosti između primenjenih hirurških tehnika (**p>0,05**).

Grafikon 9. Praćenje vrednosti AST-a kod ispitanika (pre i postoperativno) u odnosu na izvedenu operaciju.



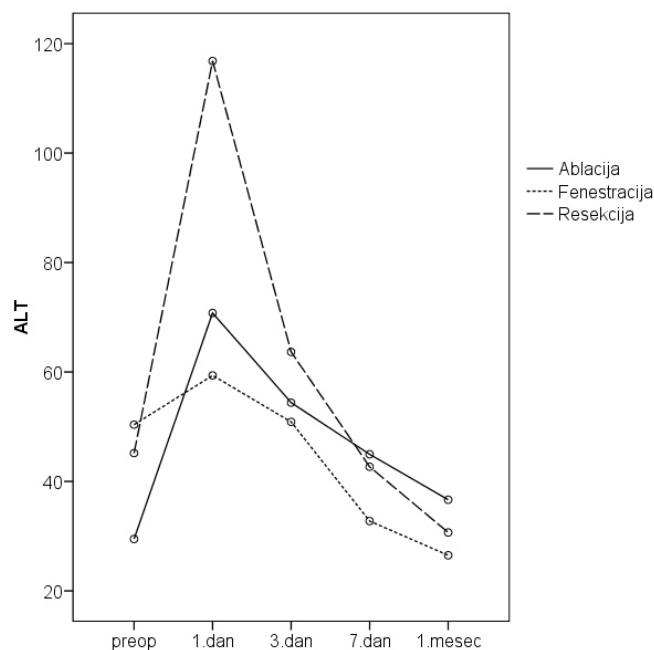
Distribucija ispitanika u odnosu na laboratorijske vrednosti ALT, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 39.

Tabela 39. Praćenje vrednosti ALT kod ispitanika (pre- i postoperativno) u odnosu na izvedenu operaciju

ALT	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		Ukupno	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
Preoperativno	29,48	38,861	50,38	58,632	45,17	57,839	36,54	46,290
Prvi dan p.o.	70,78	86,164	59,37	41,203	116,83	71,678	75,78	77,054
Treći dan p.o.	54,39	40,555	50,88	18,489	63,67	22,844	55,14	34,067
Sedmi dan p.o.	44,96	33,047	32,75	14,160	42,67	116,354	41,95	27,717
Posle operacije	36,65	29,469	26,50	6,676	30,67	14,976	33,49	24,271
Ukupno	23		8		6		37	

Postoji statistički značajna promena vrednosti ALT u **posmatranom vremenskom intervalu** ($p=0,008$). Nema razlike u promeni vrednosti između primenjenih hirurških tehnika ($p>0,05$).

Grafikon 10. Praćenje vrednosti ALT kod ispitanika (pre- i postoperativno) u odnosu na izvedenu operaciju



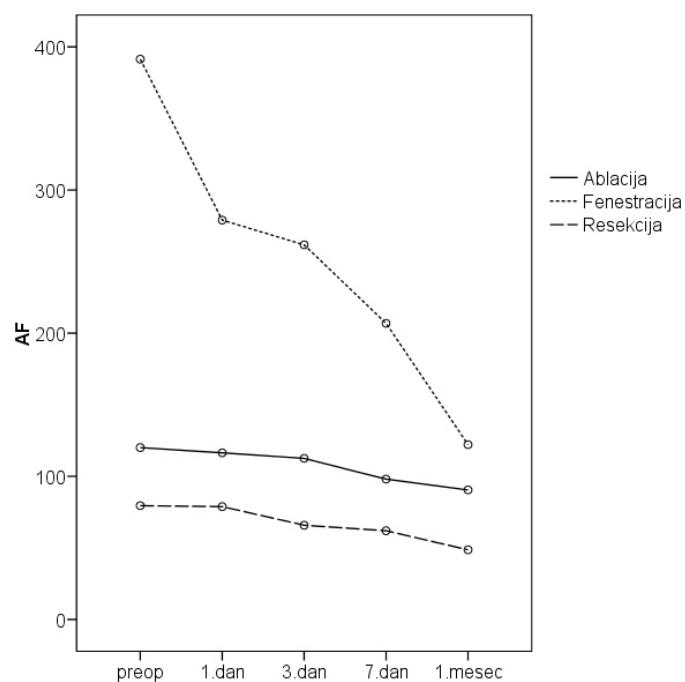
Distribucija ispitanika u odnosu na laboratorijske vrednosti alkalne fosfataze (AF), izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 40.

Tabela 40. Praćenje vrednosti AF kod ispitanika (pre- i postoperativno) u odnosu na izvedenu operaciju

AF	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		Ukupno	
		SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
Preoperativno	120,09	184,383	391,43	731,045	79,50	59,531	167,40	359,131
Prvi dan p.o.	116,41	116,984	279,00	393,144	78,83	28,393	142,49	202,086
Treći dan p.o.	112,55	96,190	261,71	298,414	65,83	21,236	134,37	161,158
Sedmi dan p.o.	98,05	75,122	206,86	248,301	62,00	15,975	113,63	129,692
Posle operacije	90,45	75,921	122,14	109,265	48,67	15,240	89,63	78,838
Ukupno		23		8		6		37

Postoji statistički značajna promena vrednosti AF u posmatranom vremenskom intervalu (**p=0,023**). Nema razlike u promeni vrednosti između primenjenih hirurških tehnika (**p>0,05**).

Grafikon 11. Praćenje vrednosti AF kod ispitanika (pre- i postoperativno) u odnosu na izvedenu operaciju



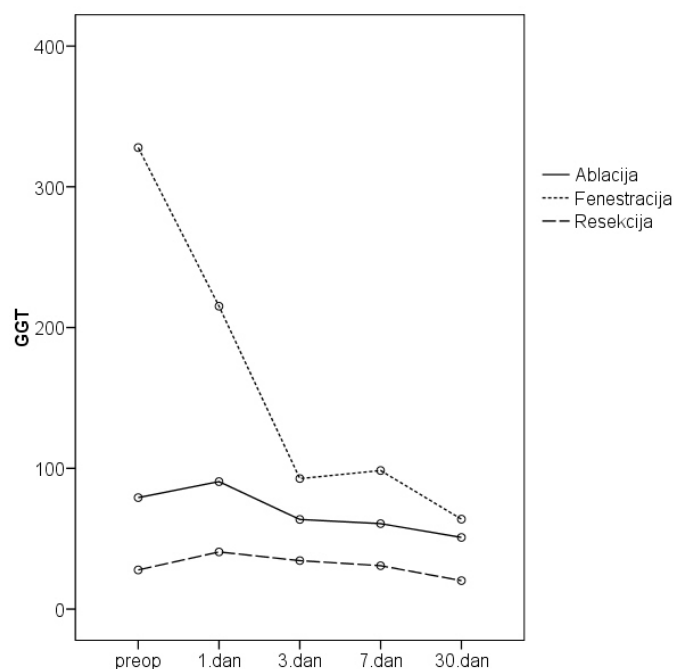
Distribucija ispitanika u odnosu na laboratorijske vrednosti (GGT), izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 41.

Tabela 41. Praćenje vrednosti GGT kod ispitanika (pre- i postoperativno) u odnosu na izvedenu operaciju

GGT	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		Ukupno	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
Preoperativno	79,18	161,760	327,86	503,888	27,80	35,919	122,82	272,996
Prvi dan p.o.	90,55	133,150	215,14	248,547	40,60	31,612	108,85	161,123
Treći dan p.o.	63,68	63,688	92,71	95,674	34,40	19,113	65,35	67,791
Sedmi dan p.o.	60,68	53,944	98,43	137,227	30,80	12,498	64,06	75,633
Posle operacije	50,91	51,609	63,86	46,027	20,20	14,342	49,06	47,749
Ukupno	22		7		5		34	

Postoji statistički značajna promena vrednosti GGT u posmatranom vremenskom intervalu ($p=0,007$). Nema razlike u promeni vrednosti između primenjenih hirurških tehnika ($p>0,05$).

Grafikon 12. Praćenje vrednosti GGT kod ispitanika (pre- i postoperativno) u odnosu na izvedenu operaciju



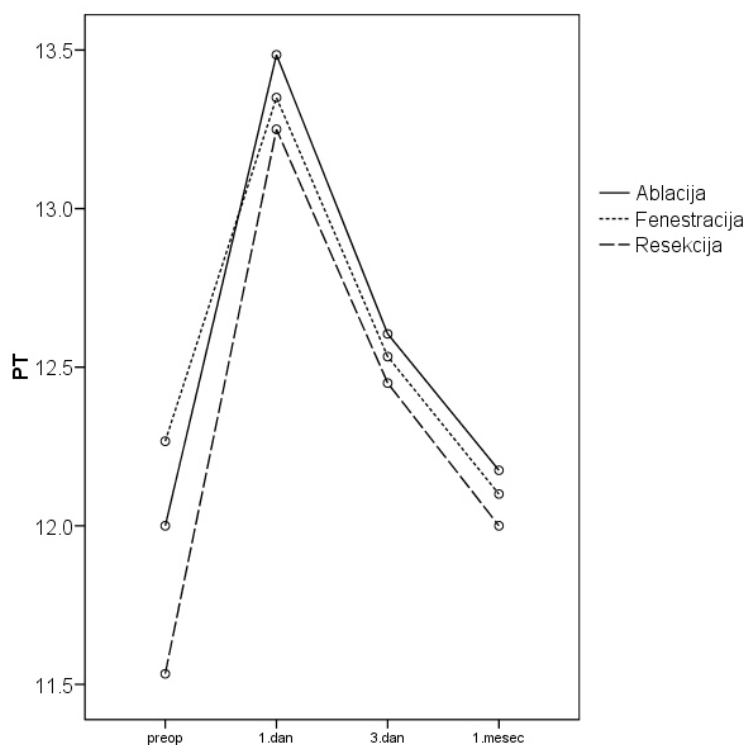
Distribucija ispitanika u odnosu na laboratorijske vrednosti (PT), izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 42.

Tabela 42. Praćenje vrednosti PT kod ispitanika (pre- i postoperativno) u odnosu na izvedenu operaciju

PT	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		Ukupno	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
Preoperativno	12,00	0,737	12,267	1,091	11,533	1,072	11,963	0,875
Prvi dan p.o.	13,485	1,331	13,350	1,547	13,250	1,682	13,416	1,392
Sedmi dan p.o.	12,605	0,777	12,533	1,103	12,450	0,745	12,562	0,812
Posle operacije	12,175	0,652	12,100	0,473	12,000	0,889	12,128	0,655
Ukupno	20		6		6		32	

Postoji statistički značajna promena vrednosti PT u **posmatranom vremenskom intervalu** ($p < 0,001$). Nema razlike u promeni vrednosti između primenjenih hirurških tehnika ($p > 0,05$).

Grafikon 13. Praćenje vrednosti PT kod ispitanika (pre- i postoperativno) u odnosu na izvedenu operaciju



Distribucija ispitanika u odnosu na laboratorijske vrednosti hemoglobina (Hgb), izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 43.

Tabela 43. Praćenje vrednosti Hgb kod ispitanika (pre- i postoperativno) u odnosu na izvedenu operaciju

Hemoglobin	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		Ukupno	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
Preoperativno	125,56	14,458	131,38	13,672	133,50	7,176	128,24	13,682
Posle operacije	112,78	15,582	116,31	17,876	115,00	18,921	114,07	16,366
Ukupno	27		13		6		46	

Postoji statistički značajna promena vrednosti Hgb u posmatranom vremenskom intervalu ($p < 0,001$). Nema razlike u promeni vrednosti između primenjenih hirurških tehnika ($p > 0,05$).

Distribucija ispitanika u odnosu na laboratorijske vrednosti tumorskih markera (CEA, CA19-9, AFP), izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 44.

Tabela 44. Praćenje vrednosti tumorskih markera ispitanika (pret i postoperativno) u odnosu na izvedenu operaciju

Tumorski markeri		Ablacija		Fenestracija		Resekcija	
		Med	IQR	Med	IQR	Med	IQR
CEA	Preop.	1,50	1,40	1,35	2,33	1,00	2,00
	Postop.	1,20	1,56	1,20	2,00	1,20	1,38
CA19-9	Preop.	8,00	18,73	6,65	80,93	13,20	66,60
	Postop.	5,70	10,43	3,35	69,75	11,00	25,55
AFP	Preop.	2,10	1,30	2,55	4,65	2,80	1,80
	Postop.	2,00	1,88	2,55	4,73	2,50	1,20

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednosti tumorskih markera između ispitivanih hiruških tehnika ($p>0,05$ za sve).

Distribucija ispitanika u odnosu na laboratorijske vrednosti albumina, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 45.

Tabela 45. Vrednosti albumina kod ispitanika u odnosu na vrstu operacije

Vrednosti albumina	N	\bar{x}	SD	min	max
Ablacija	27	34,15	4,035	28	45
Fenestracija	13	34,62	5,767	26	43
Resekcija	6	32,33	5,465	22	37
Ukupno	46	34,04	4,70	22	45

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednosti albumina između ispitivanih hiruških tehnika ($p>0,05$).

Distribucija ispitanika u odnosu na ASA skor, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 46.

Tabela 46. Distribucija ispitanika i rizik prema ASA skoru u odnosu na vrstu operacije

ASA skor	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		Ukupno	
	n	%	N	%	n	%	n	%
ASA skor I	4	14,8	3	23,1	2	33,3	9	19,6
ASA skor II	18	66,7	4	30,8	0	0,0	22	47,8
ASA skor III	5	18,5	6	46,2	4	66,7	15	32,6

Od ukupnog broja ispitanika ASA skor I imalo je 9 (19,6%), ASA skor II je bio najzastupljeniji 22 (47,8), dok je najrizičniji ASA skor III imalo 15 (32,6%) ispitanika.

ASA skor II je bio najčešći kod pacijenata kojima je rađena ablacija (enukleacija), kod ukupno 18 (66,7%), dok je ASA III skor bio najzastupljeniji kod resekcije jetre (66,7%), koja je bila najrizičnija operacija, što je moglo uticati na krajnji ishod lečenja (**p=0,025**).

Distribucija ispitanika u odnosu na drenažu, trajanje hospitalizacije, pojavu febrilnosti, komplikacije, infekcije, hemioterapije, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 47.

Tabela 47. Distribucija ispitanika u odnosu na drenažu/trajanje hospitalizacije, febrilnost, komplikacije, infekcije, hemioterapiju i vrstu operacije

Ispitivane karakteristike	Ablacija		Fenestracija		Resekcija		x ²	Sig
	Med	IQR	Med	IQR	Med	IQR		
Drenaža/ukupno/**	2,0	1	2,0	2	2,0	2	1,133	>0,05
Drenaža/trajanje/**	8,0	2	6	11	7	5	2,361	>0,05
Trajanje hospit*	18,0	3,0-30,0	17,0	6-72,0	16,0	9-21,0	0,415	>0,05
Febrilnost ***	9 (33,3 %)		3 (23,1%)		3 (50,0%)		1,370	>0,05
Komplikacije***	3 (11,1)		3 (23,1%)		1 (16,7%)		0,985	>0,05
Infekcije***	1 (3,7%)		2 (15,4%)		0 (0,0%)		2,445	>0,05
Hemioterapija***	3 (11,1%)		0 (0,0%)		0 (0,0%)		2,258	>0,05

*Med (min-max); **Med (IQR); ***n (%)

Od ukupnog broja ispitanika komplikacije je imalo **7/46 (15,2%)**, dok je bez komplikacija bilo 39/46 (84,8%). Komplikacije su imala 3 (11,1%) ispitanika kojima je rađena ablacija (kod jednog su se javili bilom i pleuralni izliv desno, kod drugog tromboflebitis potkolenice, a kod trećeg pleuralni izliv desno*); 3 (23,1%) ispitanika kojima je rađena fenestracija (kod jednog su se javili bilom i pleuralni izliv desno*, kod drugog apsces u kavitetu ciste i pleuralni izliv*, a kod trećeg pleuralni izliv*); sva tri ispitanika kasnije su dobila recidiv); 1 (16,7%) ispitanik kome je rađena resekcija (blok leve grane Hisovog snopa; *postoperativno se javio recidiv). Hemioterapiju je primilo 3 (11,1%) ispitanika i to zbog udruženih malignih oboljenja: 1 bolesnica zbog adenokarcinoma rektuma, 1 zbog Non-Hodgkin limfoma i 1 zbog maligne histiocitoze. Nijedan ispitanik nije primao HT zbog BCACa. Ne postoji statistički značajna razlika za navedene ispitivane karakteristike u odnosu na vrstu operacije (**p>0,05 za sve**).

Distribucija ispitanika u odnosu na laboratorijske vrednosti leukocita (Le), izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 48.

Tabela 48. Laboratorijske vrednosti leukocita kod ispitanika u odnosu na vrstu operacije

Leukociti	n	\bar{x}	sd	min	max
Ablacija	27	10,83	3,23	3,3	16,6
Fenestracija	13	10,62	4,02	3,5	17,9
Resekcija	6	7,05	1,39	5,6	9,5
Ukupno	46	10,28	3,49	3,3	17,9

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima Le u odnosu na vrstu primenjene operacije. Međutim, ona se ipak kretala u granicama normalnih vrednosti (**p=0,048**).

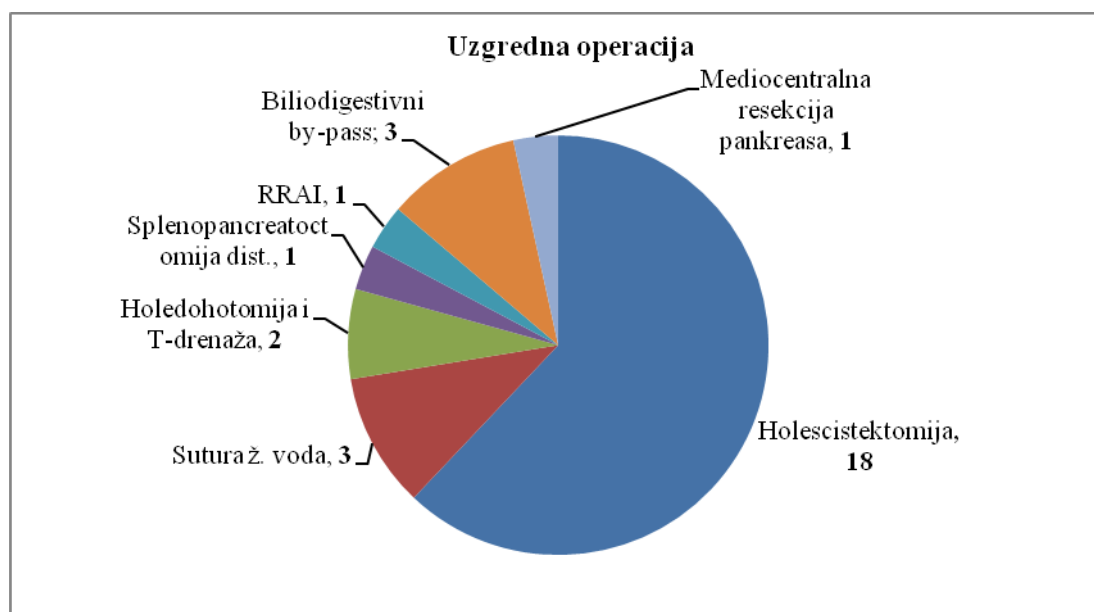
Distribucija ispitanika u odnosu na dodatnu ili uzgrednu vrstu operacije prikazana je u tabeli 49.

Tabela 49. Distribucija ispitanika prema vrsti dodatne ili uzgredne operacije

Uzgredna operacija	n	%
Holecistektomija	18	62,1
Sutura ž. voda	3	10,3
Holedohotomija i T-drenaža	2	6,9
Splenopankreatotomija distalna	1	3,4
RRAI (niska resekcija rektuma)	1	3,4
Biliodigestivni bajpas	3	10,3
Mediocentralna resekcija pankreasa	1	3,4
Ukupno	29	100

Ukupno je, pored BCA, urađeno i 29 uzgrednih operacija. Najčešće je rađena holecistektomija - kod 18 (62,0%) ispitanika, značajnije suture žučnih vodova kod 3, holedohotomija i T-drenaža kod 2, distalna resekcija pankreasa i splenektomija kod 1, RRAI kod 1, biliodigestivni bajpas kod 3 i mediocentralna resekcija pankreasa kod 1 ispitanika.

Grafikon 14 . Distribucija ispitanika prema vrsti dodatne ili uzgredne operacije



*RRAI - prednja niska resekcija rektuma

Distribucija ispitanika u odnosu na broj dana hospitalizacije i vrstu operacije prikazana je u tabeli 50.

Srednja vrednost broja dana hospitalizacije svih ispitanika u istraživanju iznosi 17,5 (opseg, 3,0-72).

Tabela 50. Broj dana hospitalizacije ispitanika u istraživanju

Broj dana hospitalizacije	n	Med	min	max
Ablacija	27	18,0	3,0	30,0
Fenestracija	13	17,0	6,0	72,0
Resekcija	6	16,0	9,0	21,0
Ukupno	46	17,5	3,0	72,0

Medijana broja dana hospitalizacije ispitanika kojima je rađena ablacija iznosi 18 (opseg, 3,0-30,0), fenestracija 17,0 dana (opseg, 6,0-72,0), dok medijana broja dana hospitalizacije ispitanika kojima je rađena resekcija iznosi 16,0 dana (opseg, 9,0-21,0). Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na broj dana hospitalizacije između ispitivanih hiruških tehnika ($p > 0,05$). Bolničkog mortaliteta nije bilo, a neposredno po izlasku iz bolnice zabeležen je mortalitet kod 1 (7,7%) bolesnika ($p = 0,273$).

Distribucija ispitanika u odnosu na pojavu recidiva, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 51.

Tabela 51. Distribucija ispitanika prema pojavi recidiva, izboru i vrsti operacije

Recidiv	Ablacija		Fenestracija		Resekcija	
	n	%	n	%	n	%
Ne	24	88,9	3	23,1	6	100
Da	3	11,1	10	76,9	0	0,0
Ukupno	27	100,0	13	100,0	6	100,0

Od ukupnog broja ispitanika recidiv se javio kod 13 (28,3%), dok kod 33 (71,7%) ispitanika recidiv nije zabeležen.

Recidiv je imalo **3 (11,1%)** ispitanika kojima je rađena ablacija, **10 (76,9%)** ispitanika kojima je rađena fenestracija, a kod pacijenata kojima je rađena resekcija nismo zabeležili recidiv.

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti recidiva između ispitanika kojima je rađena ablacija i fenestracija ($p < 0,001$). Ispitanici kojima je rađena ablacija imaju značajno ređe recidive u odnosu na ispitanike kojima je rađena fenestracija.

Distribucija ispitanika u odnosu na ukupan mortalitet, izbor i vrstu operacije prikazana je u tabeli 52.

Tabela 52 . Distribucija ispitanika na osnovu ukupnog mortaliteta

Recidiv	Ablacija		Fenestracija		Resekcija	
	n	%	n	%	n	%
Živ	24	88,9	11	84,6	5	83,3
Mrtav	3	11,1	2	15,4	1	16,7
Ukupno	27	100,0	13	100,0	6	100,0

Od ukupnog broja ispitanika redovnim praćenjem konstatovano je da je živih 40 (87,0%) pacijenata, a da je 6 (13,0%) umrlo. Kod 3/27 (11,1%) ispitanika koja su umrla rađena je ablacija, kod 2/13 (15,4%) fenestracija, a kod 1/6 (16,7%) urađena je resekcija tumora. Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na ukupan mortalitet i vrstu operacije ($p > 0,05$).

4.3. Pojava maligniteta u ispitivanoj populaciji

Distribucija ispitanika u odnosu na pol, starost, kliničku simptomatologiju i patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 53.

Starost pacijenata koji su imali patohistološki potvrđen malignitet BCACa (5/46) iznosila je **63,80±9,910**. Kod bolesnika kojima je potvrđena dijagnoza bilijarnog cistadenoma jetre (BCA) (41/46) starosna dob iznosila je **55,59±13,183**, što je znatno mlađa populacija u odnosu na bolesnike kojima je dijagnostikovano cistadenokarcinom. Uprkos ovome, nije zabeležena statistički značajna razlika u starosti između pacijenata sa benignom i malignom formom bolesti (**p>0,05**). Objašnjenje za to je u veoma maloj grupi bolesnika (5) sa cistadenokarcinomom u odnosu na cistadenom (41).

Tabela 53. Distribucija ispitanika u odnosu na pol, starost, kliničku simptomatologiju i PH nalaz maligniteta

PH nalaz/malignitet	Ne n (%)	Da n (%)	P
Starost*	55,59±13,183	63,80±9,910	>0,05
Pol-muški	2(4,9)	2(40,0)	0,009
Bol ispod DRL	16 (39,0)	2 (40,0)	>0,05
Mučnina/Nadimanje	7(17,1)	1 (20,0)	>0,05
Neodređene tegobe	10 (24,4)	0(0,0)	>0,05
Asimptomatski	12 (29,3)	1 (20,0)	>0,05
Ikterus	3 (7,3)	2 (40,0)	>0,05
Dužina trajanja simptoma**	5,00 (11,0)	1,00 (0,4)	>0,05
Dužina evolucije bolesti**	48,00 (75,0)	78,0 (-)	>0,05

* Prikazano kao $x \pm sd$; ** Prikazano kao Med(IQR)

Postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti polova između bolesnika sa benignom i malignom formom bolesti (**p=0,009**). Muški pol češće ima patohistološki nalaz maligniteta. Isto tako je važno napomenuti da je, iako nema statističke značajnosti (mali broj ispitanika sa BCACa), kod maligniteta **dužina trajanja simptoma znatno kraća 1,0 (0,4)** nego kod BCA, a **dužina evolucije bolesti iznosi 78,0 meseci**, značajno duže nego kod BCA - 48,0 (75,0).

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti kliničkih simptoma između bolesnika sa benignom i malignom formom bolesti (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika u odnosu na dijagnostičke procedure i patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 54.

Tabela 54. Distribucija ispitanika u odnosu na dijagnostičke procedure i PH nalaz maligniteta

PH nalaz/malignitet	Ne n (%)	Da n (%)	p
UZ	41 (100)	5(100)	
CT	34 (82,9)	4 (80,0)	>0,05
MRI, MRCP, ERCP	4 (9,8)	1 (20,0)	>0,05
Ostalo	9 (22,0)	1 (20,0)	>0,05
Titar AT-ehinokok	4 (14,8)	0 (0,0)	>0,05
Veličina ciste (cm)**	8,50(8,0)	11,00 (5,3)	>0,05

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti dijagnostičkih procedura između bolesnika sa benignom i malignom formom bolesti ($p>0,05$).

Distribucija ispitanika u odnosu na preoperativnu dijagnozu i patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 55.

Tabela 55. Preoperativna dijagnoza u odnosu na PH nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet	Ne n (%)	Da n (%)
Cystis simplex hepatis	21 (51,2)	1 (20,0)
Echinococcus hepatis	12 (29,3)	1 (20,0)
Cystis extrahepatalis	4 (9,8)	3 (60,0)
Tu. cysticum hepatis	4 (9,8)	0 (0,0)
Ukupno	41 (100)	5 (100)

Pet bolesnika, kod kojih je kasnije definitivnom patohistologijom dokazan malignitet (BCACa), imalo je preoperativno postavljenu dijagnozu proste (1) i ehinokokne ciste (1), a čak kod 3 (60%) bolesnika dijagnoza je bila ekstrahepatična cista. Isto tako, vredno je zabeležiti da je kod 4 ispitanika sa preoperativnom dijagnozom intrahepatičnog cističnog tumora u krajnjoj patohistologiji dijagnostikovao benigni BCA. Sve to govori u prilog tome koliko je kompleksna i teška dijagnostika ovih lezija, pogotovo ako se ne razmišlja o njima i ako se ne uzimaju u razmatranje.

Distribucija ispitanika u odnosu na biopsiju „ex tempore“ (BET) i definitivni patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 56.

Tabela 56. Nalaz BET u odnosu na PH nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet	Ne		Da		p
	n	(%)	n	(%)	
Benigno	8	(32,0)	1	(100,0)	p>0,05
Cistadenom	16	(64,0)	0	(0,0)	
Maligno	1	(4,0)	0	(0,0)	
Ukupno	25	(100)	1	(100)	

BET analizi je ukupno podvrgnuto 26/46 ispitanika ili **56,52%**. Bilijarni cistadenomi jetre (BCA), bez nalaza maligniteta u definitivnoj patohistologiji, potvrđeni su kod **16/26 (61,5%)** bolesnika. Nalaz benigno (neodređeno, bez komentara postojanja i vrste epitela i mezenhimske strome - kao karakteristika cistadenoma) imali smo u 9/26 (34,6%) slučajeva, od čega je samo 1 ispitanik na definitivnom PH nalazu imao cistadenokarcinom (BCACa), a 8 je imalo bilijarni cistadenom (BCA). Malignitet u BET analizi konstatovan je kod 1 pacijenta i to kao metastaza tumora glave pankreasa. Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti BET između bolesnika sa benignom i malignom formom bolesti (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu operacije i definitivni patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 57.

Tabela 57. Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu operacije i PH nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet	Ne		Da		p
	n	(%)	n	(%)	
Ablacija	25	(61,0)	2	(40,0)	p>0,05
Fenestracija	11	(26,8)	2	(40,0)	
Resekcija	5	(12,2)	1	(20,0)	

Kod ablacije koju smo radili kod 27/46 (58,7%) ispitanika, definitivni patohistološki nalaz je kod 2/5 (40%) potvrdio malignitet - cistadenokarcinom (BCACa); kod fenestracije koja je urađena kod 13/46 (28,3%) ispitanika bila su takođe zabeležena 2/5 (40%) pacijenta sa malignitetom i kod ukupno urađenih 6/46 (13%) resekcionih operacija prilikom PH analize našli smo 1 (20%) pacijenta sa BCACa. Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na vrstu operacije i definitivni patohistološki nalaz maligniteta (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika u odnosu na zahvaćenu stranu jetre i definitivni patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 58.

Tabela 58. Distribucija ispitanika u odnosu na zahvaćenu stranu jetre i PH nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet	Ne n (%)	Da n (%)	Ukupno n (%)	p
Levi lobus jetre	20 (48,8)	1 (20,0)	21 (45,7)	p>0,05
Desni lobus jetre	11 (26,8)	1 (20,0)	12 (26,1)	
Oba lobusa jetre	7 (17,1)	1 (20,0)	8 (17,4)	
Ekstrahepatična lokalizacija	3 (7,3)	2 (40,0)	5 (10,9)	

Malignitet (BCACa) se podjednako javljao u oba lobusa jetre, dok je nešto češći bio kod verifikovane ekstrahepatične lokalizacije - 2/5 (40%). Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na zahvaćenu stranu jetre i definitivni patohistološki nalaz maligniteta (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika u odnosu na desni lobus i obostranu lokalizaciju i definitivni patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 59.

Tabela 59. Distribucija ispitanika u odnosu na desni lobus ili obostranu lokalizaciju i PH nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet	Ne n (%)	Da n (%)	Ukupno n (%)	p	
Desni lobus/obostrano	Ne	23 (56,1)	3 (60,0)	26 (56,5)	p>0,05
	Da	18 (43,9)	2 (40,0)	20 (43,5)	
Ukupno	41 (100)	5 (100)	46 (100)		

Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na desni lobus ili obostranu lokalizaciju i definitivni patohistološki nalaz maligniteta (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika u odnosu na zahvaćene jetrene segmente i definitivni patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 60.

Tabela 60. Distribucija ispitanika u odnosu na jetrene segmente zahvaćene tumorom i PH nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet Segmenti jetre	Ne n (%)	Da n (%)	P
S1	1(2,4)	0 (0,0)	p>0,05
S2	11 (26,8)	0 (0,0)	p>0,05
S3	15 (36,6)	0 (0,0)	p>0,05
S4	23 (56,1)	2 (40,0)	p>0,05
S5	11 (26,8)	1 (20,0)	p>0,05
S6	6 (14,6)	1 (20,0)	p>0,05
S7	7 (17,1)	1 (20,0)	p>0,05
S8	5 (12,2)	0 (0,0)	p>0,05

Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na jetrene segmente zahvaćene tumorom i definitivni patohistološki nalaz maligniteta ($p > 0,05$ za sve). Treba ipak notirati da je najčešća lokalizacija bio **S4 2/5 (40%)**, što je u korelaciji i sa najčešćom ukupnom lokalizacijom.

Distribucija ispitanika u odnosu na strukturu i broj cisti verifikovanih intraoperativno, komunikaciju sa žučnim vodovima, primenu transfuzije i definitivni patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 61.

Tabela 61. Distribucija ispitanika u odnosu na strukturu i broj cisti verifikovanih intraoperativno, komunikaciju sa ž.vodom, transfuziju i PH nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet	Ne n (%)	Da n (%)	Ukupno n (%)	p
Unilokularna cista	7 (17,1)	0(0,0)	7 (15,2)	p>0,05
Multilokularna cista	26 (63,4)	5 (100)	31 (67,4)	
Više cisti	8 (19,5)	0 (0,0)	8 (17,4)	
Komunikacija sa ž.vodom*	10 (24,4)	2 (40,0)	12 (26,1)	p>0,05
Transfuzija krvi i derivata*	10 (24,4)	0 (0,0)	10 (21,7)	p>0,05

Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na strukturu i broj cisti i definitivni patohistološki nalaz maligniteta ($p > 0,05$ za sve). Međutim, od ukupno 12/46 cističnih tumora koji su imali komunikaciju sa žučnim vodovima, 2/5 (40,0%) pokazala su malignitet (BCACa).

Distribucija ispitanika u odnosu na multilokularnost ciste i definitivni PH nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 62.

Tabela 62. Distribucija ispitanika u odnosu na multilokularnost lezije i PH nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet		Ne n (%)	Da n (%)	Ukupno n (%)	p
Multilokularnost	Ne	15 (36,6)	0(0,0)	15 (32,6)	0,040
	Da	26 (63,4)	5 (100)	31 (67,4)	

Kod svih 5/46 ispitanika kojima je dokazan malignitet verifikovana je i multilokularna cista. Postoji statistički značajna razlika u odnosu na pojavu multilokularnosti cisti i definitivni patohistološki nalaz maligniteta ($p = 0,040$).

Distribucija ispitanika u odnosu na prisustvo ovarijalne strome (OS) i definitivni patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 63.

Tabela 63. Distribucija ispitanika u odnosu na ovarijalnu stromu (OS) i PH nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet		Ne n (%)	Da n (%)	p
Ovarijalna stroma (OS)	Ne	22 (53,7)	2(40,0)	p>0,05
	Da	19 (46,3)	3 (60,0)	

Ovarijalnu stromu („nalik stromi jajnika”) imalo je ukupno 22/46 (47,8%) ispitanika, a 3 (60%) ispitanika imala su ovarijalnu stromu i malignitet (BCACa). Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na prisustvo ovarijalne strome i definitivni patohistološki nalaz maligniteta (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu sadržaja ciste i definitivni patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 64.

Tabela 64. Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu sadržaja ciste i PH nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet	Ne n (%)	Da n (%)	Ukupno n (%)	p
Mucinozan	20 (48,8)	3 (60,0)	23 (50,0)	p>0,05
Serozan	9 (22,0)	0 (0,0)	9 (19,6)	
Mešoviti (seromucinozan)	4 (9,8)	0 (0,0)	4 (8,7)	
Bilijaran*	5 (12,2)	1 (20,0)	6 (13)	
Hemoragičan*	3 (7,3)	1 (20,0)	4 (8,7)	

*U oba slučaja osnova je bio mucinozan sadržaj

Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na vrstu sadržaja ciste i definitivni patohistološki nalaz maligniteta (**p>0,05**).

Tabela 65. Distribucija ispitanika u odnosu na mucinozan intracistični sadržaj i PH nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet		Ne n (%)	Da n (%)	Ukupno n (%)	p
Mucinozan	Ne	9 (22,0)	0 (0,0)	9 (19,6)	p>0,05
	Da	32 (78,0)	5 (100)	37 (80,4)	
Ukupno		41 (100)	5 (100)	46 (100)	

Ne postoji statistička značajnost vezana za mucinozan sadržaj cisti i PH nalaz maligniteta, međutim treba konstatovati da se malignitet javio kod svih cističnih tumora koji su u osnovi imali mucinozan sadržaj, koji je kod 3 (60%) ispitanika bio potpuno bistar, kod 1 bilijaran sa detritusom i mucinoznom komponentom i kod 1 sa krvarenjem u zid i u lumen ciste - hemoragično/mucinozan.

Distribucija ispitanika u odnosu na količinu sadržaja ciste i definitivni patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 66.

Tabela 66. Količina sadržaja ciste (ml) u odnosu PH nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet	Ne n (%)	Da n (%)	p
Količina sadržaja	400,00 (440)	250,00 (650)	p>0,05

Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na količinu sadržaja ciste i definitivni patohistološki nalaz maligniteta (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika u odnosu na dodatna imunohistohemijska ispitivanja i definitivni patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 67.

Tabela 67. Distribucija ispitanika u odnosu na dodatna imunohistohemijska ispitivanja i PH nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet		Ne n (%)	Da n (%)	Ukupno n (%)	p
Imunohistohemija	Ne	36 (87,8)	4 (80,0)	40 (87,0)	p>0,05
	Da	5 (12,2)	1 (20,0)	6 (13,0)	

Samo kod 1/5(20%) ispitanika sa malignitetom rađena je imunohistohemija i potvrđen je definitivni raniji patohistološki nalaz. Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na dodatna imunohistohemijska ispitivanja i definitivni patohistološki nalaz maligniteta (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika u odnosu na preoperativne vrednosti bilirubina i definitivni patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 68.

Tabela 68. Distribucija ispitanika u odnosu na preoperativne vrednosti bilirubina i PH nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet		Ne n (%)	Da n (%)	Ukupno n (%)	p
Bilirubin preop.	Normalan	36 (87,8)	3 (60,0)	39 (84,8)	p>0,05
	Povišen	5 (12,2)	2 (40,0)	7 (15,2)	

Preoperativne vrednosti bilirubina bile su povišene kod 7/46 (15,2%) ispitanika i to kod 5/41 (12,2%) kod kojih je dijagnostikovano BCA a nisu imali malignitet i kod **2/5 (40%)** ispitanika koja su imala potvrđen malignitet. Prvi je muškarac sa mucinoznim BCACa, kod koga je i zabeležen i potvrđen patohistološki nalaz i von Meyenburgov complex, a druga je bolesnica koja je imala ekstrahepatičnu lokalizaciju (BCA) sa high-grade displazijom, koja je svrstana

u malignitet in situ. Pored toga, važno je napomenuti da su 3/5 (60%) ispitanika kod kojih je potvrđen malignitet (BCACa) bila sa normalnim vrednostima bilirubina u vreme prijema i operativnog lečenja. Od ostalih 5 ispitanika koji su imali povišene vrednosti bilirubina **1** bolesnica je imala ekstrahepatičnu lokalizaciju bilijarnog cistadenoma (BCA) i to u levom hepatikusu i zajedničkom duktusu hepatikusu, **1** ispitanik je imao udruženi adenokarcinom pankreasa sa ikterusom, **1** bolesnica udružena BCA sa karcinomom rektuma, holelitijazom, simpleks cistama, holedoholitijazom i tranzitornim ikterusom, a **2** bolesnice su imale kompresiju na žučne vodove, od kojih je jedna bila sa velikim BCA, gigantskih razmera. Nije zabeležena statistički značajna razlika u odnosu na preoperativne vrednosti bilirubina i definitivni patohistološki nalaz maligniteta ($p>0,05$).

Distribucija ispitanika u odnosu na preoperativne vrednosti AST, ALT, AF, GGT, PT i definitivni patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 69.

Tabela 69. Distribucija ispitanika u odnosu na vrednosti AST, ALT, AF, GGT, PT (preoperativno) i PH nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet	n	\bar{x}	sd	p	
AST preop.	Ne	41	24,66	20,921	0,001
	Da	5	92,60	104,088	
ALT preop.	Ne	41	26,88	31,429	0,004
	Da	5	82,40	82,878	
AF preop.	Ne	41	102,10	140,984	0,008
	Da	5	491,20	865,473	
GGT preop	Ne	41	77,78	193,903	p>0,05
	Da	5	257,60	474, 117	
PT preop.	Ne	41	11,934	0,8768	p>0,05
	Da	5	11,660	0,4879	

Postoji statistički značajna razlika u odnosu na preoperativne vrednosti AST, ALT, AF i definitivni patohistološki nalaz maligniteta ($p<0,001$; $p=0,004$; $p=0,008$), dok kod laboratorijskih vrednosti GGT i PT nema statistički značajne razlike ($p>0,05$).

Distribucija ispitanika u odnosu na preoperativne vrednosti tumorskih markera i definitivni patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 70.

Tabela 70. Distribucija ispitanika u odnosu na preoperativne vrednosti tumorskih markera i PH nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet	Ne (Med/IQR)	Da (Med/IQR)	p
CEA Preop.	1,36 (1,20)	2,75(5,45)	p>0,05
CA 19-9 Preop.	8,50 (11,98)	71,50 (99,68)	0,044
AFP Preop.	2,25 (1,45)	8,00 (4,0)	0,001

Medijana preoperativno analiziranih tumorskih markera za CEA bila je 1,36 (IQR 1,20) za benigne, a za definisane malignitete 2,75 (5,45) i u tom slučaju nije zabeležena statistički značajna razlika ($p>0,05$). Medijana preoperativnih vrednosti CA 19-9 za ispitanike kod kojih nije zabeležen malignitet iznosila je 8,50 (11,98), a za ispitanike sa malignitetom 71,50 (99,68) (referentne vrednosti 0-37). Medijana preoperativnih vrednosti za tumorski marker AFP iznosi 2,25 (1,45) za benigne, a 8,00 (4,0) za maligne tumore (referentne vrednosti 0-7).

Postoji statistički značajna razlika u odnosu na preoperativne vrednosti tumorskih markera CA 19-9 i AFP i definitivni patohistološki nalaz maligniteta (**$p=0,044$; $0,001$**).

Distribucija ispitanika u odnosu na ASA skor i definitivni patohistološki nalaz maligniteta prikazana je u tabeli 71.

Tabela 71. Distribucija ispitanika u odnosu na ASA skor i patohistološki nalaz/malignitet

PH nalaz/malignitet	Ne n (%)	Da n (%)	Ukupno n (%)	p
ASA skor 1	9 (22,0)	0 (0,0)	9 (19,6)	p>0,05
ASA skor 2	19 (46,3)	3 (60,0)	22 (47,8)	
ASA skor 3	13 (31,7)	2 (40,0)	15 (32,6)	

Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na ASA skor i definitivni patohistološki nalaz maligniteta (**$p>0,05$**).

4.3.1. Prediktori maligniteta

Tabela 72. Prikazani su prediktori maligniteta u univarijantnoj i multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi

Varijabla	Univarijantna			Multivarijantna		
	P	RR	95,0% Ci	p	RR	95,0% Ci
Pol-muški	0,028	13,000	1,323-127,712			
Ikterus	0,051	8,444	0,993-71,827			
AST preop.	0,031	1,024	1,002-1,047			
ALT preop.	0,021	1,020	1,003-1,037			
CA 19-9 preop.	0,016	1,047	1,008-1,087	0,016	1,047	1,008-1,087

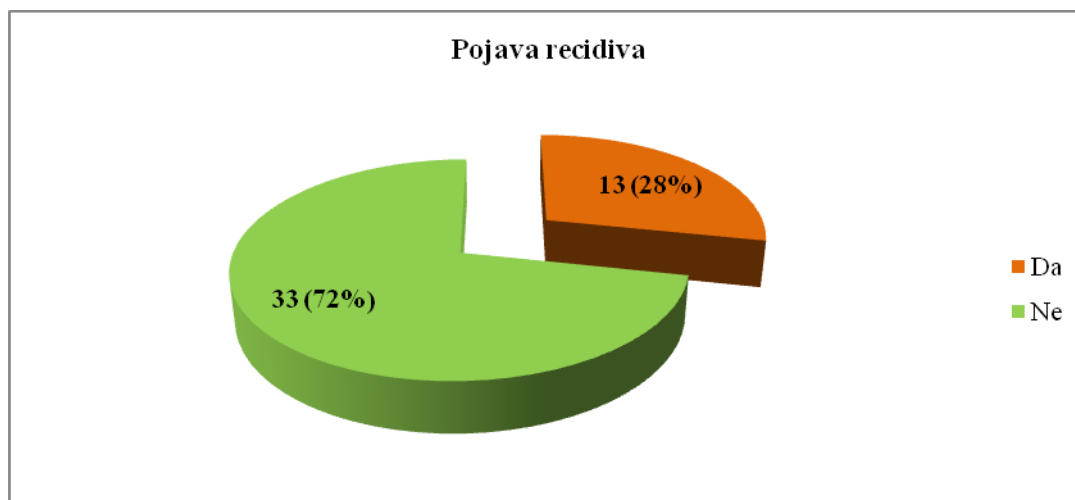
U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi su kao značajni prediktori maligniteta izdvojeni muški pol, prisustvo ikterusa, preoperativne vrednosti AST, ALT, CA19-9. Od svih navedenih varijabli, kao najznačajniji prediktor maligniteta u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi izdvojen je CA 19-9.

4.4. Recidiv u ispitivanoj populaciji

Od ukupnog broja ispitanika recidiv nije imalo 33 (71,7%), dok se kod 13 (28,3%) recidiv javio.

Distribucija ispitanika u odnosu na pojavu recidiva prikazana je na grafikonu 10.

Grafikon 10. Distribucija ispitanika prema pojavi recidiva



Distribucija ispitanika u odnosu na starost i pol, kliničku simptomatologiju, dužinu trajanja simptoma, evoluciju bolesti i pojavu recidiva prikazana je u tabeli 73.

Tabela 73. Distribucija ispitanika u odnosu na starost i pol, kliničku simptomatologiju, dužinu trajanja simptoma, evoluciju bolesti i pojavu recidiva

Ispitivane karakteristike	Bez recidiva n (%)	Recidiv n (%)	t/x ² /Z	p
Starost*	56,21±14,26	57,15±9,7	0,218	>0,05
Pol-muški	2 (6,1)	2 (15,4)	1,021	>0,05
Bol ispod DRL	12 (36,4)	6 (46,2)	0,375	>0,05
Mučnina-nadimanje	5 (15,2)	3 (23,1)	0,408	>0,05
Neodređene tegobe	8 (24,2)	2 (15,4)	0,430	>0,05
Asimptomatski	10 (30,3)	3 (23,1)	0,240	>0,05
Ikterus	3 (9,1)	2 (15,4)	0,381	>0,05
Dužina trajanja simptoma**	4 (11,0)	5,5 (17,8)	0,720	>0,05
Dužina evolucije bolesti**	60 (85,0)	36 (77,3)	0,685	>0,05

* Prikazano kao $\bar{x} \pm s.d.$; ** Prikazano kao Med (IQR)

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnoj starosti, zastupljenosti polova i simptoma bolesti, kao ni u dužini trajanja simptoma i evolucije bolesti između bolesnika sa i bez recidiva ($p > 0,05$ za sve).

Distribucija ispitanika u odnosu na dijagnostičke procedure i pojavu recidiva prikazana je u tabeli 74.

Tabela 74. Dijagnostičke procedure u odnosu na pojavu recidiva

Ispitivane karakteristike	Bez recidiva n (%)	Recidiv n (%)	t/x ²	p
US	33 (100)	13 (100)		
CT	27 (81,8)	11 (84,6)	0,051	>0,05
MRI, MRCP	3 (9,1)	2 (15,4)	0,381	>0,05
Ostalo	5 (15,2%)	5 (38,5)	2,979	>0,05
Titir AT-ehinokok	2 (10,5)	2 (18,2)	0,353	>0,05
Veličina ciste (cm)*	9,87±6,05	11,30±7,17	0,684	>0,05

* Prikazano kao $x \pm sd$

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti dijagnostičkih procedura, titra AT-ehinokoka i veličine ciste između bolesnika sa i bez recidiva ($p > 0,05$ za sve).

Distribucija ispitanika u odnosu preoperativnu dijagnozu i pojavu recidiva prikazana je u tabeli 75.

Tabela 75. Preoperativna dijagnoza u odnosu na pojavu recidiva

Ispitivane karakteristike	Bez recidiva n (%)	Recidiv n (%)	x ²	p
Cystis simplex hepatis	16 (48,5)	6 (46,2)	1,373	>0,05
Echinococcus hepatis	8 (24,2)	5 (38,5)		
Cystis extrahepatalis	6 (18,2)	1 (7,7)		
Tu. cysticum hepatis	3 (9,1)	1 (7,7)		
Ukupno	33 (100)	13 (100)		

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti preoperativne dijagnoze između bolesnika sa i bez recidiva ($p > 0,05$). Međutim, evidentno je da su se recidivi najčešće javili kod ispitanika kod kojih je postavljena preoperativna dijagnoza proste (simplex) ciste jetre 6 (46,2%) i ehinokokne ciste jetre 5 (38,5%), što govori u prilog tome da je u skladu s tim rađena i neadekvatna operacija koja je dovela do brzog javljanja recidiva (fenestracija, parcijalna resekcija itd...).

Distribucija ispitanika u odnosu na nalaz biopsije „ex tempore” (BET) i pojavu recidiva prikazana je u tabeli 76.

Tabela 76. Nalaz biopsije „ex tempore“ (BET) u odnosu na pojavu recidiva

Ispitivane karakteristike	Bez recidiva		Recidiv		χ^2	p
	n	(%)	n	(%)		
Benigno	5	(27,8)	4	(50,0)	1,485	>0,05
Cistadenom	12	(66,7)	4	(50,0)		
Maligno	1	(5,6)	0	(0)		
Ukupno	18	(100)	8	(100)		

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti nalaza BET između bolesnika sa i bez recidiva ($p>0,05$ za sve).

Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu operacije i recidiv prikazana je u tabeli 77.

Tabela 77. Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu operacije i pojavu recidiva

Ispitivane karakteristike	Bez recidiva		Recidiv		χ^2	p
	n	(%)	n	(%)		
Ablacija	24	(72,7)	3	(23,1)	21,464	<0,001
Fenestracija	3	(9,1)	10	(76,9)		
Resekcija	6	(18,2)	0	(0)		
Ukupno	33	(100)	13	(100)		

Postoji statistički veoma značajna razlika u pojavi (zastupljenosti) recidiva između bolesnika operisanih radikalnim operativnim tehnikama (ablacija, resekcija) i onih kod kojih su primenjene fenestracija i parcijalne resekcije cističnog tumora ($p<0,001$).

Distribucija ispitanika u odnosu na zahvaćenu stranu jetre i recidiv prikazana je u tabeli 78.

Tabela 78. Distribucija ispitanika u odnosu na zahvaćenu stranu jetre i pojavu recidiva

Ispitivane karakteristike	Bez recidiva		Recidiv		χ^2	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Levi lobus jetre	18(54,5)	3 (23,1)	8,655	0,034		
Desni lobus jetre	6(18,2)	6 (46,2)				
Oba lobusa jetre	4(12,1)	4 (30,8)				
Ekstrahepatična lokalizacija	5(15,2)	0(0)				
Ukupno	33(100)	13 (100)				
Desni lobus/oba	10 (30,3)	10 (76,9)	8,248	0,004		

Postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti zahvaćene strane jetre između bolesnika sa i bez recidiva ($p=0,034$), tj. bolesnici sa zahvaćenim desnim lobusom ili oba zahvaćena lobusa imali su značajno više recidiva ($p=0,004$).

Distribucija ispitanika u odnosu na zahvaćene segmente jetre i pojavu recidiva prikazana je u tabeli 79.

Tabela 79. Distribucija ispitanika u odnosu na zahvaćene segmente jetre i pojavu recidiva

Zahvaćeni segmenti jetre	Bez recidiva n (%)	Recidiv n (%)	χ^2	p
S1	0(0)	1 (7,7)	2,595	>0,05
S2	9 (27,3)	2 (15,4)	0,724	>0,05
S3	12 (36,4)	3 (23,1)	0,749	>0,05
S4	19 (57,6)	6 (46,2)	0,490	>0,05
S5	7 (21,2)	5 (38,5)	1,439	>0,05
S6	3 (9,1)	4 (30,8)	3,397	>0,05
S7	5 (15,2)	3 (23,1)	0,408	>0,05
S8	2 (6,1)	3 (23,1)	2,787	>0,05

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti zahvaćenih jetrenih segmenata između bolesnika sa i bez recidiva ($p>0,05$ za sve). Recidiv se najčešće javljao u **segmentu 4b jetre** i to u 6 (46,2%) slučajeva, zatim S5 5(38,5%), a najmanje u S1 1(7,7) i S2 2(15,4%).

Distribucija ispitanika u odnosu na strukturu i broj cisti, komunikaciju sa žučnim vodovima i pojavu recidiva prikazana je u tabeli 80.

Tabela 80. Distribucija ispitanika u odnosu na strukturu i broj cisti verifikovanih intraoperativno i pojavu recidiva

Broj cisti/komunikacija/ transfuzija	Bez recidiva n (%)	Recidiv n (%)	χ^2	p
Unilokularna cista	6 (18,2)	1 (7,7)	0,961	>0,05
Multilokularna cista	21 (63,6)	10 (76,9)		
Više cisti	6 (18,2)	2 (15,4)		
Komunikacija sa ž.vodom	9 (27,3)	3 (23,1)	0,085	>0,05
Transfuzija krvi i derivata	8 (24,2)	2 (15,4)	0,430	>0,05

Ne postoji statistički značajna razlika u strukturi i broju cisti, komunikaciji sa ž.vodom i zastupljenosti transfuzije između bolesnika sa i bez recidiva ($p>0,05$ za sve).

Distribucija ispitanika u odnosu na definitivnu patohistološku dijagnozu i pojavu recidiva prikazana je u tabeli 81.

Tabela 81. Distribucija ispitanika u odnosu na definitivnu patohistološku dijagnozu i pojavu recidiva

Patohistološka dijagnoza	Bez recidiva n (%)	Recidiv n (%)	χ^2	p
Cystadenoma mucinosum	24 (72,7)	7 (53,8)	1,513	>0,05
Cystadenoma serosum	6 (18,2)	4 (30,8)		
Cystadenocarcinoma	3 (9,1)	2 (15,4)		
Ukupno	33 (100)	13 (100)		

Ne postoji statistički značajna razlika u definitivnoj patohistološkoj dijagnozi između bolesnika sa i bez recidiva (**p>0,05 za sve**).

Distribucija ispitanika u odnosu na pojavu displazije/maligne alteracije, prisustva ovarijalne strome (OS) i pojave recidiva prikazana je u tabeli 82.

Tabela 82. Distribucija ispitanika u odnosu na displaziju/malignu alteraciju, prisustvo ovarijalne strome (OS) u odnosu na recidiv

Displazija/maligna alteracija/ Ovarijalna stroma	Bez recidiva n (%)	Recidiv n (%)	χ^2	p
Nije uočena	24 (72,7)	11 (84,6)	2,877	>0,05
Low grade dysplasia	6 (18,2)	0 (0)		
Maligna alteracija (BCACa)	3 (9,1)	2 (15,4)		
Ovarijalna stroma	17 (51,5)	5 (38,5)	0,637	>0,05

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti displazije/maligne alteracije i prisustva ovarijalne strome kod bolesnika sa i bez recidiva (**p>0,05 za sve**). Recidiv se javio kod 11(84,6%) ispitanika kod kojih nisu uočene displazija ili maligna alteracija, dok je zabeležen kod 2 (15,4%) ispitanika koji su imali malignitet potvrđen na prvoj operaciji. Recidiv sa OS imalo je 5 (38,5%) ispitanika.

Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu sadržaja ciste jetre i pojavu recidiva prikazana je u tabeli 83.

Tabela 83. Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu sadržaja ciste i pojavu recidiva

Sadržaj ciste	Bez recidiva n (%)	Recidiv n (%)	χ^2	p
Mucinozan	17 (51,5)	6 (46,2)	2,889	>0,05
Serozan	5 (15,2)	4 (30,8)		
Mešoviti (seromucinozan)	3 (9,1)	1 (7,7)		
Bilijaran	4 (12,1)	2 (15,4)		
Hemoragičan	4 (12,1)	0 (0)		
Količina sadržaja (ml)***	370,00 (440)	450,00(735)	0,134	>0,05

***Količina sadržaja u mililitrima prikazana je Mann-Whitney testom

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti vrste sadržaja ciste i njegove količine između bolesnika sa i bez recidiva ($p > 0,05$ za sve).

Distribucija ispitanika u odnosu na dodatna imunohistohemijska ispitivanja i pojavu recidiva prikazana je u tabeli 84.

Tabela 84. Distribucija ispitanika u odnosu na dodatna imunohistohemijska ispitivanja i pojavu recidiva

Patohistološka dijagnoza	Bez recidiva n (%)	Recidiv N (%)	χ^2	p
Imunohistohemija	3 (9,1)	3 (23,1)	1,608	>0,05

Imunohistohemijska analiza, kao dopunska dijagnostika nakon standardne patohistološke procedure, rađena je kod 3 (9,1%) ispitanika kod kojih nije zabeležen recidiv i 3 (23,1%) ispitanika kod kojih je recidiv ovom metodom potvrđen. Ne postoji statistički značajna razlika u imunohistohemijskom ispitivanju između bolesnika sa i bez recidiva ($p > 0,05$ za sve).

Distribucija ispitanika u odnosu na vrednosti tumorskih markera i pojavu recidiva prikazana je u tabeli 85.

Tabela 85. Distribucija ispitanika u odnosu na vrednosti tumorskih markera i pojavu recidiva

Tumorski marker		Bez recidiva (Med/IQR)	Recidiv (Med/IQR)	p
CEA	Preop.	1,30 (1,14)	2,30 (4,90)	0,104
	Postop.	1,15 (1,00)	2,10 (5,0)	0,304
CA 19-9	Preop.	9,20 (18,70)	9,00 (67,80)	0,962
	Postop.	6,50 (10,55)	5,00 (53,00)	0,940
AFP	Preop.	2,10 (1,70)	2,50 (2,60)	0,572
	Postop.	2,10 (1,70)	2,74 (2,40)	0,405

Ne postoji statistički značajna razlika u vrednosti tumorskih markera između bolesnika sa i bez recidiva ($p > 0,05$ za sve).

Distribucija ispitanika u odnosu na broj/trajanje drenaže, trajanje hospitalizacije, komplikacije, primenu hemioterapije i pojavu recidiva prikazana je u tabeli 86.

Tabela 86. Distribucija ispitanika u odnosu na broj/trajanje drenaže, trajanje hospitalizacije, komplikacije, primenu hemioterapije i pojavu recidiva

Ispitivane karakteristike	Bez recidiva (Med/IQR)	Recidiv (Med/IQR)	χ^2	p
Drenaža/ukupno/**	2,00 (1)	2 (1)	0,840	>0,05
Drenaža/trajanje/**	8,00(3)	7,00 (9)	0,771	>0,05
Trajanje hospitalizacije**	17,00 (11)	21,00(14)	1,553	>0,05
Febrilnost	33,3%	30,8%	0,028	>0,05
Komplikacije	9,1%	30,8%	3,397	0,065
Infekcije	3,0 %	15,4 %	2,335	>0,05
Hemioterapija	3,0 %	15,4 %	2,335	>0,05

**podaci su prikazani kao Med (IQR)

Ne postoji statistički značajna razlika u broju drenova/trajanja drenaže, trajanju hospitalizacije, prisustvu komplikacija, infekcija i hemoterapije između bolesnika sa i bez recidiva ($p>0,05$ za sve).

4.4.1. Operativno lečenje recidiva

Distribucija ispitanika u odnosu na izvedene operacije recidiva prikazana je u tabeli 87.

Tabela 87. Operacije recidiva ispitanika u istraživanju

Operacija recidiva	n	%
Ne	7	58,3
Ablacija	3	25,0
Resekcija	2	16,7
Ukupno	12	100,0

Od 13 (28,3%) ispitanika sa recidivom, bolesnik koji je umro nakon mesec dana od primarne operacije nije uvršten u gornju tabelu. Od preostalih 12 ispitanika 7 nije operisano, dvoje (1 muškarac i 1 žena) umrli su, dok je 5 bolesnika na redovnom praćenju i još se nisu odlučili na predlaganu operaciju recidiva. Muškarac kome je urađena fenestracija kao primarna operacija umro je zbog metastatske bolesti cistadenokarcinoma i infiltracije rebara sa okolnim strukturama i to nakon 64 meseca praćenja. Kod druge pacijentkinje uočen je recidiv na mestu ranije ablacije cistadenoma u toku njenog drugog prijema zbog patohistološki potvrđene maligne histiocitoze. Ona je umrla nakon 36 meseci od primarne operacije, primala je hemioterapiju po protokolu za malignu histiocitozu, a recidiv cistadenoma do njene smrti nije ponovo operisan. Preostalih 5 ispitanika (ženskog pola) operisano je (prethodna, primarna operacija kod 4 je bila fenestracija, s tim da je kod jedne BET nalaz bio simplex cista jetre, a definitivni nalaz cistadenom), kod operacije recidiva kod 3 su urađene ablacije cistadenoma, kod 1 bolesnice ekstenzivna leva hepatektomija i kod 1 (gde je primarno rađena

ablacija cistadenoma), zbog recidiva, urađena je segmentna resekcija S6. Patohistološki nalaz kod operacija recidiva kod 3 ispitanika bio je serozni BCA, a kod 2 bolesnice kod koje je rađena resekcija bio je mucinozni BCA. Njihov nalaz je podvrgnut imunohistochemijskoj proverbi i u oba slučaja dijagnoza je potvrđena, ali sad uz postojanje „low grade“ displazije.

Distribucija ispitanika u odnosu na patohistološki nalaz operacije recidiva prikazana je u tabeli 88.

Tabela 88. Distribucija ispitanika u odnosu na patohistološki nalaz nakon operacije recidiva

PH nalaz recidiva	n	%
Cystadenoma mucinosum	2	40,0
Cystadenoma serosum	3	60,0
Ukupno	5	100,0

Distribucija ispitanika u odnosu na displaziju/malignu alteraciju nakon operacije recidiva prikazana je u tabeli 89.

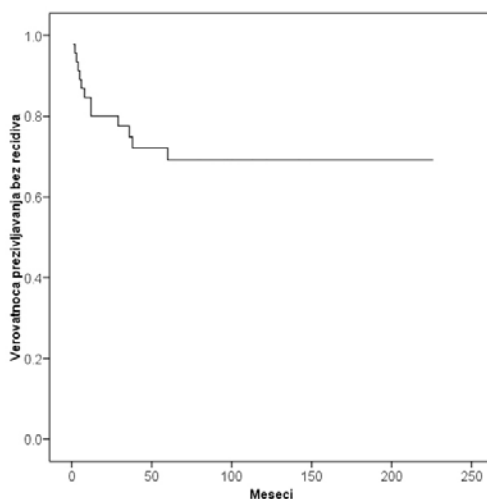
Tabela 89. Displazija/maligna alteracija nakon operacije recidiva ispitanika u istraživanju

Operacija recidiva	n	%
Ne	3	50,0
Low grade dysplasia	2	33,3
Maligna alter. (BCAc)	1	16,7
Ukupno	6	100,0

4.4.2 Vreme do pojave recidiva

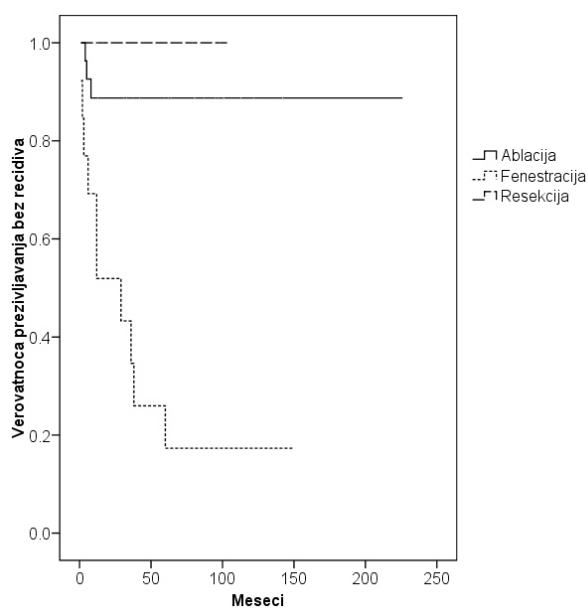
Prosečno vreme preživljavanja bez pojave recidiva je 162 ± 15 meseci. Kriva preživljavanja bez pojave recidiva prikazano je na grafikonu 16.

Grafikon 16. Kaplan-Meierova kriva preživljavanja bez pojave recidiva ispitanika sa BCA jetre



Prosečno vreme preživljavanja do pojave recidiva u odnosu na vrstu operacije iznosilo je 201 ± 13 meseci za ablaciju, dok je kod bolesnika sa fenestracijom prosečno vreme preživljavanja bilo 43 ± 15 meseci. Kriva preživljavanja do pojave recidiva u odnosu na vrstu operacije prikazana je na grafikonu 17.

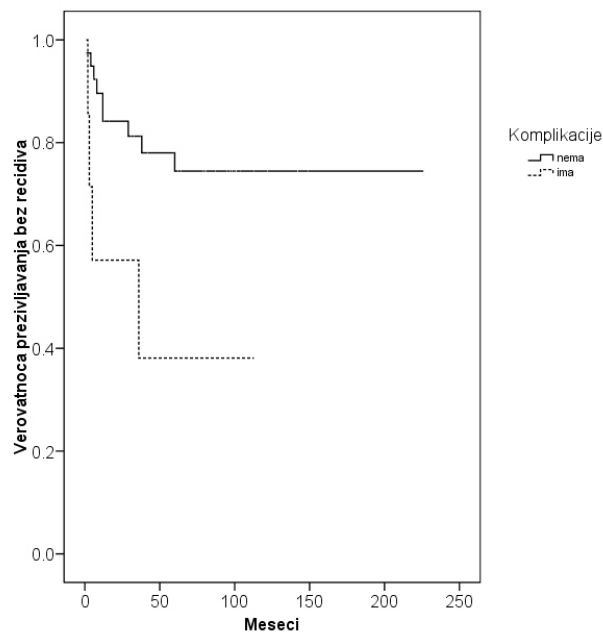
Grafikon 17. Kaplan-Meierova kriva preživljavanja ispitanika do pojave recidiva prema operativnim tehnikama



Postoji statistički veoma značajna razlika u vremenu preživljavanja do pojave recidiva između različitih operativnih tehnika (**Log Rank=24,36; p<0,001**). Prosečno vreme preživljavanja bolesnika sa ablacijom je **201±13** meseci, dok je kod bolesnika sa fenestracijom **43±15**meseci.

Prosečno vreme preživljavanja do pojave recidiva u odnosu na pojavu komplikacija prikazano je krivom preživljavanja na grafikonu 18.

Grafikon 18. Kaplan-Meierova kriva preživljavanja ispitanika do pojave recidiva u odnosu na pojavu komplikacija



Postoji statistički veoma značajna razlika u vremenu preživljavanja do pojave recidiva između bolesnika sa i bez komplikacija (**Log Rank=5,075; p=0,002**).

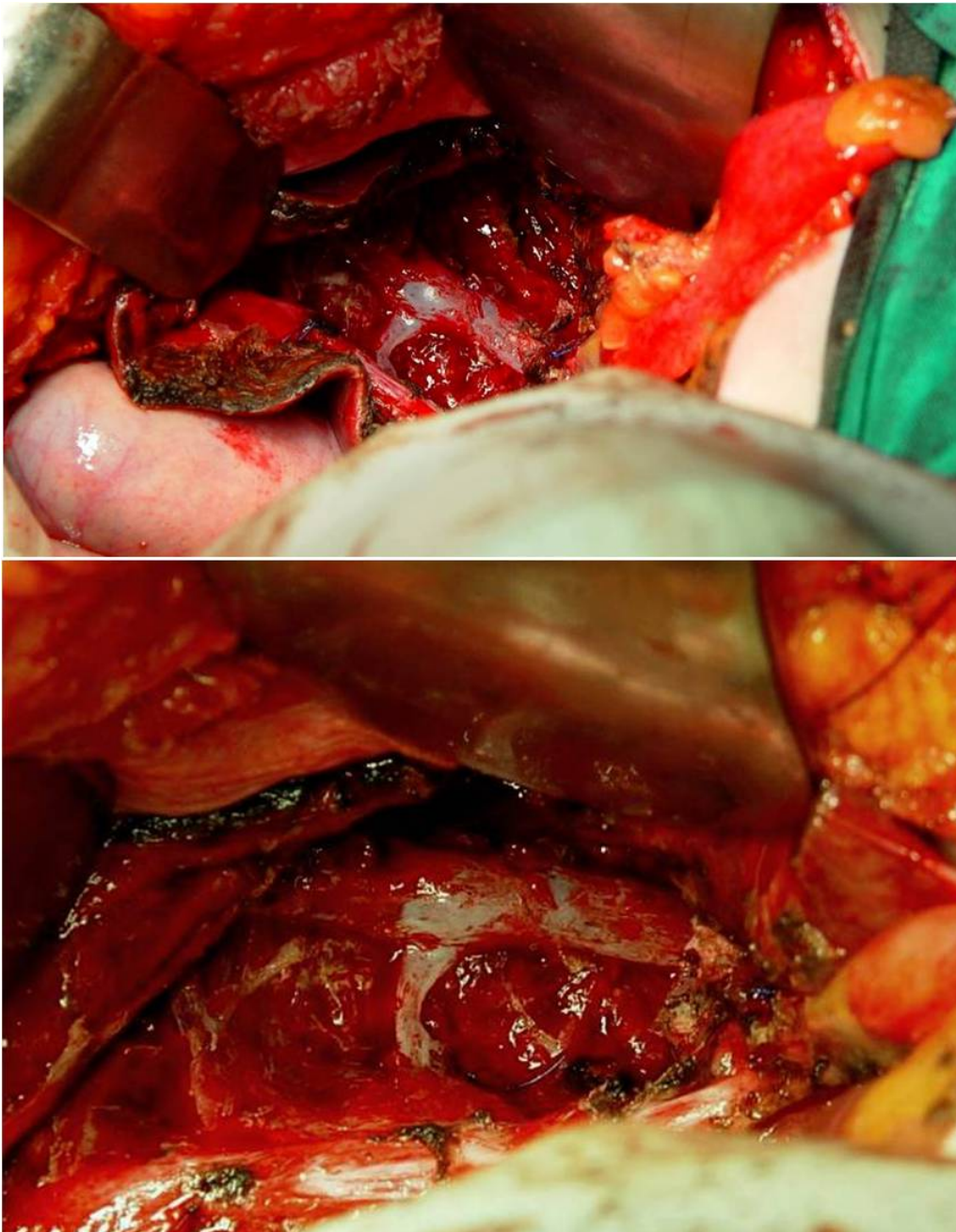
Prosečno vreme preživljavanja bolesnika sa zahvaćenim desnim lobusom ili obostranom lokalizacijom do pojave recidiva je **108±25** meseci, dok je kod bolesnika sa drugom vrstom zahvaćenosti **133±108**meseci (**Log Rank=9,721; p=0,002**).

4.4.3. Prediktori pojave recidiva

U univarijantnoj Coxovoj regresionoj analizi kao značajni prediktori pojave recidiva identifikovani su: operacija fenestracije i pojava komplikacija, prikazani u tabeli xx. U multivarijantnoj Coxovoj regresionoj analizi fenestracija predstavlja nezavisan prediktor pojave recidiva. Procenom relativnog rizika može se zaključiti da pacijent kome se kod cistadenoma/cistadenokarcinoma uradi fenestracija ima **10x veći rizik da dobije recidiv**.

Tabela 90. Prediktori pojave recidiva

Varijabla	Univarijantna			Multivarijantna		
	p	RR	95,0% Ci	p	RR	95,0% Ci
Fenestracija	<0,001	10,386	2,829-38,131	<0,001	10,386	2,829-38,131
Komplikacije	<0,035	3,570	1,092-11,674			

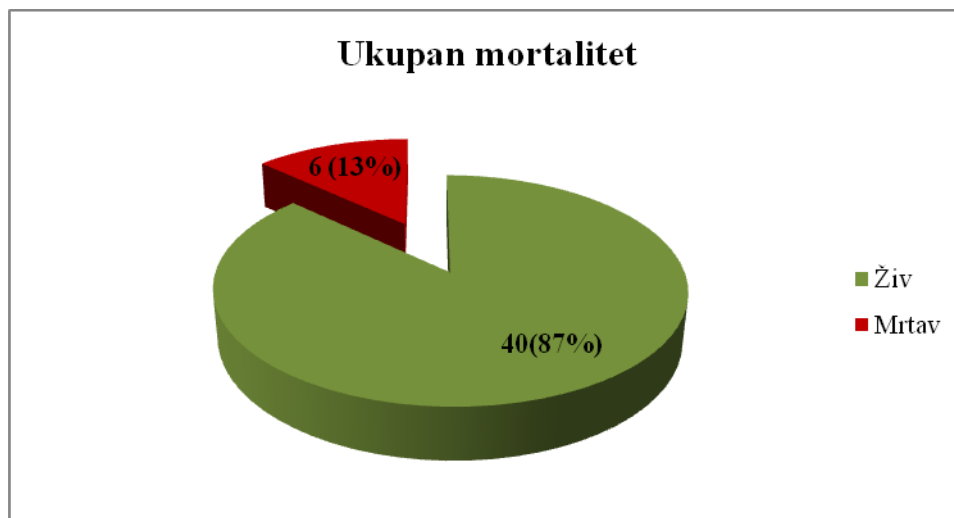


Slika 28. Kavitet u IV b segmentu jetre nakon ablacije BCA. U dnu kaviteta vidi se potpuno ogoljena srednja hepatična vena, sa koje je skinuta kapsula cističnog tumora dok su kratke vene ligirane, (naš materijal).

4.5. Mortalitet u ispitivanoj populaciji

Distribucija ispitanika u odnosu ukupni mortalitet ispitanika u istraživanju prikazana je grafikonom 19.

Grafikon 19. Ukupan mortalitet ispitanika u istraživanju



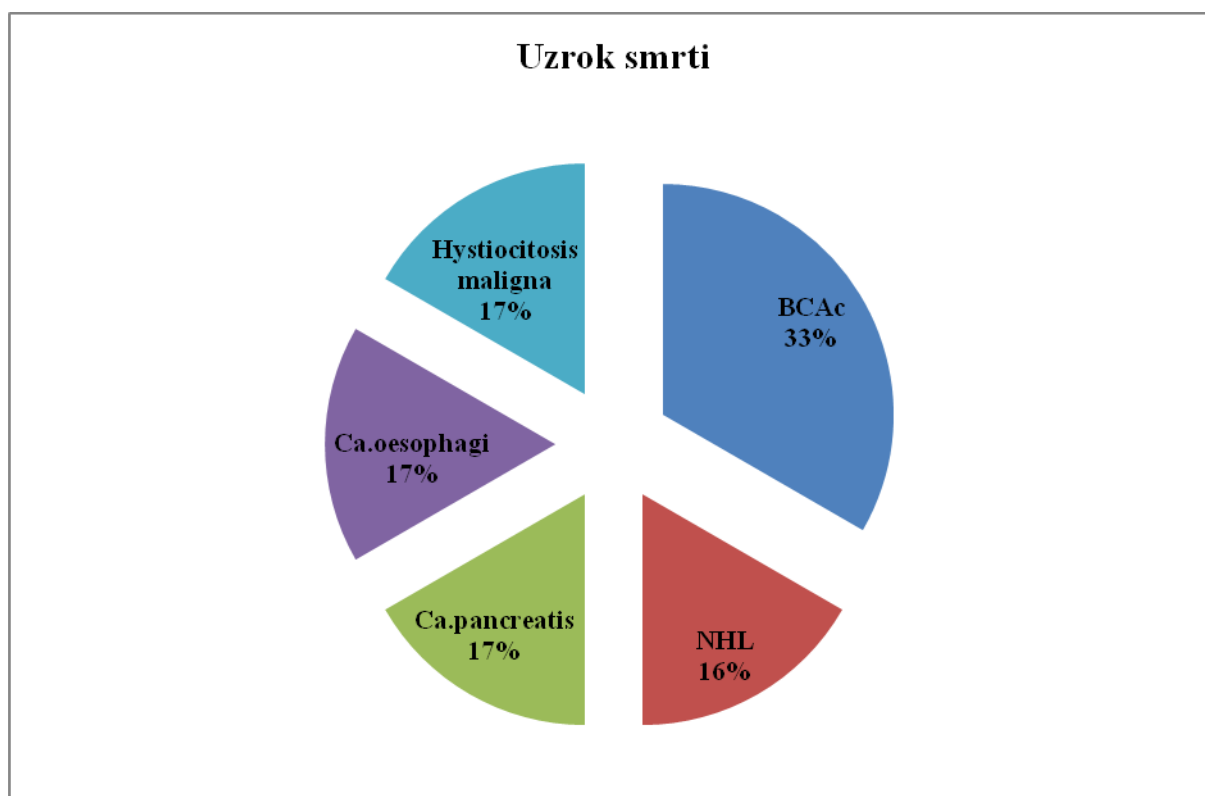
Distribucija ispitanika u odnosu uzrok smrti ispitanika u istraživanju prikazana je u tabeli 91.

Tabela 91. Uzrok smrti ispitanika u istraživanju

Uzrok smrti	n
BCACa*	1
Ca. capitis pancreatic (Meta in hepate)	1
Ca.oesophagi (Meta in hepate)	1
BCACa *	1
Hystiocitosis maligna	1
Non Hodgkin lymphoma	1

*Muški pol

Grafikon 20. Uzrok smrti ispitanika u istraživanju



Distribucija ispitanika po starosti, polu, kliničkoj simptomatologiji, dužini trajanja simptoma i dužini evolucije bolesti u odnosu na ukupni mortalitet prikazana je u tabeli 92.

Tabela 92. Ispitivane karakteristike: starost, pol, klinička simptomatologija, dužina trajanja simptoma, dužina evolucije bolesti u odnosu na ukupan mortalitet

Ukupan mortalitet	Živ n (%)	Mrtav n (%)	p
Starost*	54,58±12,63	69,17±7,834	0,009
Pol	2 (5,0)	2 (33,3)	0,022
Bol ispod DRL	16 (40,0)	2 (33,3)	p>0,05
Mučnina-nadimanje	8 (20,0)	0 (0,0)	p>0,05
Neodređene tegobe	9 (22,5)	1 (16,7)	p>0,05
Asimptomatski	12 (30,0)	1 (16,7)	p>0,05
Ikterus	3 (7,5)	2 (33,3)	0,058
Dužina trajanja simptoma**	5,0(11,0)	1,0 (4,0)	p>0,05
Dužina evolucije bolesti**	48 (70,5)	72 (156,0)	p>0,05

* Prikazano kao $\bar{x}\pm sd$ (rađen t-test); **Prikazano kao Med (IQR)

Postoji statistički značajna razlika u ukupnom mortalitetu kod operisanih ispitanika u odnosu na starost (**p=0,009**).

Distribucija ispitanika u odnosu na dijagnostičke procedure, titar antitela na ehinokokus, veličinu ciste (u cm) i ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 93.

Tabela 93. Distribucija ispitanika u odnosu na dijagnostičke procedure, titar AT na ehinokokus, veličinu ciste (cm) i ukupan mortalitet

Ukupan mortalitet	Živ		Mrtav		p
	n	(%)	n	(%)	
US	40	(100)	6	(100)	p>0,05
CT	32	(80,0)	6	(100,0)	
MRI, MRCP	5	(12,5)	0	(0,0)	
Ostalo	7	(17,5)	3	(50,0)	
Titar AT-ehinokok	4	(14,8)	0	(0,0)	p>0,05
Veličina ciste (cm)*	9,0	(8,0)	7,0	(5,8)	p>0,05

* Prikazano kao $\bar{x} \pm sd$ (rađen t-test)

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti dijagnostičkih procedura, titra AT na ehinokok i veličine ciste (cm) u odnosu na ukupan mortalitet (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika u odnosu na preoperativnu dijagnozu i ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 94.

Tabela 94. Preoperativna dijagnoza u odnosu na ukupan mortalitet

Ukupan mortalitet	Živ n (%)	Mrtav n (%)	p
Cystis simplex hepatis	18 (45,0)	4 (66,7)	p>0,05
Echinococcus hepatis	12(30,0)	1 (16,7)	
Cystis extrahepatalis	6 (15,0)	1 (16,7)	
Tu. cysticum hepatis	4 (10,0)	0 (0,0)	

Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na preoperativnu dijagnozu i ukupan mortalitet (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika u odnosu na biopsiju „ex tempore“ (BET) i ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 95.

Tabela 95. Nalaz BET u odnosu na ukupan mortalitet

Ukupan mortalitet	Živ n (%)	Mrtav n (%)	p
Ne	8 (36,4)	1 (25,0)	p>0,05
Benigno	14 (63,6)	2 (50,0)	
Maligno	0 (0,0)	1 (25,0)	
Ukupno	22 (100)	4 (100)	

postoji

statistički značajna razlika u odnosu na biopsiju „ex tempore“ (BET) i ukupan mortalitet (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu operacije i ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 96.

Tabela 96. Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu operacije i ukupan mortalitet

Ukupan mortalitet	Živ n (%)	Mrtav n (%)	p
Ablacija	24 (60,0)	3 (50,0)	p>0,05
Fenestracija	11(27,5)	2 (33,3)	
Resekcija	5 (12,5)	1 (16,7)	

Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na vrstu operacije i ukupan mortalitet (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika u odnosu na zahvaćenu stranu jetre i ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 97.

Tabela 97. Distribucija ispitanika u odnosu na zahvaćenost strane jetre i ukupan mortalitet

Ukupan mortalitet	Živ n (%)	Mrtav n (%)	p
Levi lobus jetre	19(47,5)	2 (33,3)	p>0,05
Desni lobus jetre	10(25,0)	2 (33,3)	
Oba lobusa jetre	6(15,0)	2 (33,3)	
Ekstrahepatična lokaliz.	5 (12,5)	0 (0,0)	
Ukupno	40 (100)	6 (100)	

Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na zahvaćenu stranu jetre i ukupan mortalitet (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika u odnosu na zahvaćenost desnog lobusa jetre ili obostranu lokalizaciju i ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 98.

Tabela 98. Distribucija ispitanika u odnosu na zahvaćenost desnog lobusa/obostranu lokalizaciju i ukupan mortalitet

Ukupan mortalitet		Živ n (%)	Mrtav n (%)	p
Desni lobus /Obostrano	Ne	24 (60,0)	2 (33,3)	p>0,05
	Da	16 (40,0)	4 (66,7)	
Ukupno		40 (100)	6 (100)	

Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na zahvaćenost desnog lobusa ili obostranu lokalizaciju i ukupan mortalitet (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika u odnosu na zahvaćene jetrene segmente i ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 99.

Tabela 99. Distribucija ispitanika u odnosu na zahvaćene jetrene segmente i ukupan mortalitet

Ukupan mortalitet	Živ n (%)	Mrtav n (%)	p
S1	1 (2,5)	0 (0,0)	p>0,05
S2	10 (25,0)	1 (16,7)	p>0,05
S3	15 (37,5)	0 (0,0)	p>0,05
S4	22 (55,0)	3 (50,0)	p>0,05
S5	9 (22,5)	3 (50,0)	p>0,05
S6	5 (12,5)	2 (33,3)	p>0,05
S7	7 (17,5)	1 (16,7)	p>0,05
S8	5 (12,5)	0 (0,0)	p>0,05

Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na zahvaćene segmente jetre i ukupan mortalitet (**p>0,05 za sve**).

Distribucija ispitanika u odnosu na strukturu, broj cisti verifikovanih intraoperativno, komunikaciju sa žučnim vodom, primenu transfuzije i ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 100.

Tabela 100. Distribucija ispitanika u odnosu na strukturu, broj cisti verifikovanih intraoperativno, komunikaciju sa žučnim vodom, primenu transfuzije i ukupan mortalitet

Ukupan mortalitet	Živ n (%)	Mrtav n (%)	Ukupno n (%)	p
Unilokularna cista	7 (17,5)	0 (0,0)	7 (15,2)	p>0,05
Multilokularna cista	26 (65,0)	5 (83,3)	31 (67,4)	
Više cisti	7 (17,5)	1 (16,7)	8 (17,4)	
Komunikacija sa ž.vodom	12 (30,0)	0 (0,0)	12 (26,1)	p>0,05
Transfuzija	9 (22,5)	1 (16,7)	10 (21,7)	p>0,05

Ne postoji statistički značajna razlika u strukturi i broju cisti, komunikaciji sa ž.vodom i primeni transfuzije u odnosu na ukupan mortalitet (**p>0,05 za sve**).

Distribucija ispitanika u odnosu na definitivnu patohistološku dijagnozu i ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 101.

Tabela 101. Distribucija ispitanika u odnosu na definitivnu patohistološku dijagnozu i ukupan mortalitet

Ukupan mortalitet	Živ n (%)	Mrtav n (%)	p
Cystadenoma mucinozum	27 (67,5)	4 (66,7)	p>0,05
Cystadenoma serosum	10 (25,0)	0 (0,0)	
Cystadenocarcinoma	3 (7,5)	2 (33,3)	

Ne postoji statistički značajna razlika u definitivnoj patohistološkoj dijagnozi u odnosu na ukupan mortalitet ($p > 0,05$ za sve).

Distribucija ispitanika u odnosu na displaziju/malignu alteraciju i ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 102.

Tabela 102. Distribucija ispitanika u odnosu na displaziju/malignu alteraciju, OS i ukupan mortalitet

Displazija/maligna alteracija/ Ovarijalna stroma	Živ n (%)	Mrtav n (%)	Ukupno n (%)	p
Nije uočena	32 (80,0)	3 (50,0)	35 (76,1)	p > 0,05 0,058
Low grade dysplasia	5 (12,5)	1 (16,7)	6 (13,0)	
Maligna alteracija (BCACa)	3 (7,5)	2 (33,3)*	5 (10,9)	
Ovarijalna stroma (OS)	21 (52,5)	1 (16,7)	22 (47,8)	0,101

* Pol-muški

Kod ispitanika koji su imali **zabeleženu malignu alteraciju**, a bilo ih je ukupno 5 (10,9%), tri žene su bile sa prepoznatom OS. Kod dve bolesnice urađena je kompletna ablacija, a kod treće resekcija tumora (ekstrahepatična lokalizacija). Sve su žive, njihovo ukupno praćenje iznosi 122, 113 i 13 meseci, bez znakova recidiva. Međutim, od ukupno 6 pacijenata koji su umrli, samo je jedna bolesnica imala ovarijalnu stromu (**OS**) i **ona nije pokazivala znake displazije i maligne alteracije 1(16,7%)**. Urađene su joj kompletna ablacija BCA i biliodigestivna derivacija zbog udruženog adenokarcinoma glave pankreasa. Tokom praćenja bolesnice u periodu od 42 meseca razvile su se difuzne metastaze u jetri, nakon čega je umrla. Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti displazije/maligne alteracije i prisustva ovarijalne strome u odnosu na ukupan mortalitet ($p > 0,05$ za sve).

Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu, količinu sadržaja ciste i ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 103.

Tabela 103. Distribucija ispitanika u odnosu na vrstu, količinu sadržaja ciste i ukupan mortalitet

Sadržaj ciste	Ukupan mortalitet				P
	Živ		Mrtav		
	n	(%)	n	(%)	
Mucinozan	20	(50,0)	3	(50,0)	p > 0,05
Serozan	9	(22,5)	0	(0,0)	
Mešovit (seromucinozan)	4	(10,0)	0	(0,0)	
Bilijaran*	4	(10,0)	2	(33,3)	
Hemoragičan*	3	(7,5)	1	(16,7)	
Količina sadržaja (ml)**	390,0	(483)	400,0	(440)	p > 0,05

*U osnovi mucinozan; **Količina sadržaja u mililitrima, prikazana je Mann-Whitney testom

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti sadržaja ciste i količine (ml) u odnosu na ukupan mortalitet ($p > 0,05$ za sve). Treba napomenuti, međutim, da su svi bolesnici koji su umrli u osnovi imali mucinozan intracistični sadržaj, od kojih je jedan bio pomešan sa bilijarnim, a drugi sa hemoragičnim, dok su preostala tri imala potpuno bistru i mucinoznu tečnost.

Distribucija ispitanika u odnosu na dodatna imunohistohemijska ispitivanja, vrednosti bilirubina i ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 104.

Tabela 104. Distribucija ispitanika u odnosu na imunohistohemijska ispitivanja, vrednosti bilirubina i ukupan mortalitet

Ukupan mortalitet	Živ n (%)	Mrtav n (%)	Ukupno n (%)	p
Imunohistohemija	4 (10,0)	2 (33,3)	6 (13,0)	$p > 0,05$
Vrednosti bilirubina	5 (12,5)	2 (33,3)	7 (15,2)	$p > 0,05$

Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na imunohistohemijska ispitivanja i vrednosti bilirubina i ukupan mortalitet ($p > 0,05$ za sve).

Distribucija ispitivanih vrednosti AST, ALT, AF, GGT, PT preoperativno u odnosu na ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 105.

Tabela 105. Distribucija ispitivanih vrednosti AST, ALT, AF, GGT, PT preoperativno u odnosu na ukupan mortalitet

Ukupan mortalitet		x; ⁻	sd	p
AST preop.	Živ	26,30	26,901	0,016
	Mrtav	70,33	92,820	
ALT preop.	Živ	27,03	31,918	0,013
	Mrtav	72,17	77,924	
AF preop.	Živ	97,78	135,040	0,008
	Mrtav	455,17	785,920	
GGT preop.	Živ	70,90	189,913	0,051
	Mrtav	273,50	430,447	
PT preop.	Živ	11,888	0,8771	$p > 0,05$
	Mrtav	12,017	0,6242	

Postoji statistički značajna razlika kod preoperativno ispitivanih vrednosti AST ($p=0,016$), ALT($p=0,013$), AF ($p=0,008$), GGT ($p=0,051$) u odnosu na ukupan mortalitet, dok za preoperativne vrednosti PT nije uočena ($p>0,05$).

Distribucija ispitivanih vrednosti AST, ALT, AF, GGT, PT postoperativno u odnosu na ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 106.

Tabela 106. Distribucija ispitivanih vrednosti AST, ALT, AF, GGT, PT postoperativno u odnosu na ukupan mortalitet

Ukupan mortalitet		\bar{x}	sd	p
AST postop.	Živ	22,23	11,151	$p>0,05$
	Mrtav	26,83	12,687	
ALT postop.	Živ	30,59	21,900	$p>0,05$
	Mrtav	42,00	25,068	
AF postop.	Živ	79,26	59,183	$p>0,05$
	Mrtav	132,67	121,243	
GGT postop.	Živ	47,37	42,818	$p>0,05$
	Mrtav	65,50	56,698	
PT postop.	Živ	11,988	0,5284	0,006
	Mrtav	12,780	0,8106	

Ne postoji statistički značajna razlika kod ispitivanih vrednosti AST, ALT, AF, GGT postoperativno u odnosu na ukupan mortalitet ($p>0,05$ za sve), dok je u ispitivanim postoperativnim vrednostima PT ova razlika zabeležena ($p=0,006$).

Distribucija ispitivanih vrednosti hemoglobina pre- i postoperativno u odnosu na ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 107.

Tabela 107. Distribucija ispitivanih vrednosti hemoglobina (pre- i postoperativno) u odnosu na ukupan mortalitet

Ukupan mortalitet		\bar{x}	sd	p
Hgb preop.	Živ	128,75	13,638	$p>0,05$
	Mrtav	124,83	14,770	
Hgb postop.	Živ	114,53	16,053	$p>0,05$
	Mrtav	111,00	19,688	

Ne postoji statistički značajna razlika kod vrednosti hemoglobina pre- i postoperativno u odnosu na ukupan mortalitet ($p>0,05$ za sve).

Distribucija ispitivanih vrednosti tumorskih markera (pre- i postoperativno) u odnosu na ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 108.

Tabela 108. Distribucija ispitanika u odnosu na vrednosti tumorskih markera (pre- i postoperativno) i ukupan mortalitet

Tumorski markeri	Ukupan mortalitet		p
	Živ Med/IQR)	Mrtav Med/IQR)	
CEA preop.	1,30 (1,0)	2,7(4,03)	p>0,05
CEA postop.	1,20(1,05)	2,62(-)	p>0,05
CA 19-9 preop.	9 (18,70)	14,00(-)	p>0,05
CA 19-9 postop.	5,30(11,10)	12,85 (87,32)	p>0,05
AFP preop.	2,10 (1,70)	2,80(-)	p>0,05
AFP postop.	2,10 (1,63)	3,10 (-)	p>0,05

Ne postoji statistički značajna razlika kod vrednosti tumorskih markera (pre- i postoperativno) u odnosu na ukupan mortalitet ($p>0,05$ za sve).

Distribucija ispitivanih vrednosti albumina i leukocita postoperativno u odnosu na ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 109.

Tabela 109. Distribucija ispitivanih vrednosti albumina i leukocita postoperativno u odnosu na ukupan mortalitet

Ukupan mortalitet		\bar{x}	sd	p
Albumin pop	Živ	34,50	4,685	
	Mrtav	31,00	3,847	
Leukociti	Živ	10,576	3,4226	p>0,05
	Mrtav	8,340	3,6214	

Ne postoji statistički značajna razlika kod vrednosti albumina i leukocita postoperativno u odnosu na ukupan mortalitet ($p>0,05$).

Distribucija ispitanika u odnosu na ASA skor i ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 110.

Tabela 110. Distribucija ispitanika u odnosu na ASA skor i ukupan mortalitet

ASA skor	Ukupan mortalitet		p
	Živ n (%)	Mrtav n (%)	
ASA 1	9 (22,5)	0 (0,0)	p>0,05
ASA 2	20 (50,0)	2 (33,3)	
ASA 3	11(27,5)	4 (66,7)	
Količina sadržaja (ml)***	40 (100)	6 (100)	

Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na ASA skor i ukupan mortalitet (**p>0,05**).

Distribucija ispitanika u odnosu na broj drenova/trajanje drenaže, trajanje hospitalizacije, febrilnost, komplikacije, infekcije, primenu adjuvantne HT i ukupan mortalitet prikazana je u tabeli 111.

Tabela 111. Distribucija ispitanika u odnosu na broj drenova/trajanje drenaže, trajanje hospitalizacije, febrilnost, komplikacije, infekcije, primenu adjuvantne HT i ukupan mortalitet

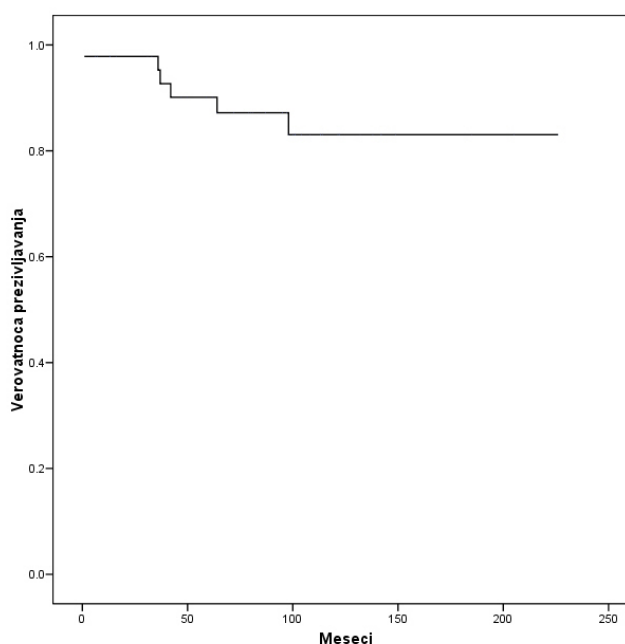
Ukupan mortalitet	Živ (Med/IQR)	Mrtav (Med/IQR)	p
Drenaža/ukupno/*	2,00 (1)	2 (0)	p>0,05
Drenaža/trajanje/*	8,00(3)	8,00 (6)	p>0,05
Trajanje hospitalizacije	17,50 (11)	17,00(8)	p>0,05
Febrilnost	35,0%	16,7%	p>0,05
Komplikacije	17,5%	0,0%	p>0,05
Infekcije	7,5 %	0,0 %	p>0,05
Adjuvantna HT	2,5%	33,3 %	0,004

*Abdominalna drenaža, ukupno i trajanje drenaže, prikazana je Mann-Whitney testom

Ne postoji statistički značajna razlika u odnosu na broj drenova/trajanje drenaže, trajanje hospitalizacije, febrilnost, komplikacije, infekcije, primenu adjuvantne HT i ukupan mortalitet (**p>0,05**).

4.5.1. Vreme preživljavanja

Grafikon 21. Kaplan-Meierova kriva preživljavanja za ukupni mortalitet



Prediktori preživljavanja

Tabela 112. Prikazani su prediktori preživljavanja

Varijabla	Univarijantna			Multivarijantna		
	P	RR	95,0% Ci	p	RR	95,0% Ci
Starost	0,016	1,122	1,022-1,232			
Pol	0,002	17,892	2,836-112,864	0,017	13,877	1,610-119,617
Ikterus	0,052	5,403	0,984-29,673			
AST preop.	0,004	1,023	1,007-1,039			
ALT preop.	0,004	1,020	1,006-1,033			
AF preop.	0,006	1,003	1,001-1,004	0,006	1,003	1,001-1,004
GGT preop.	0,027	1,002	1,000-1,004			
PT postoper.	0,018	4,201	1,276-13,835			

Ci: Confidence interval (Interval poverenja)

U univarijantnoj Coxovoj regresionoj analizi su, kao značajni prediktori preživljavanja, identifikovani: starost, pol, prisustvo ikterusa, preoperativne vrednosti AST, ALT, AF, GGT, kao i postoperativne vrednosti PT. Kao najznačajniji prediktori preživljavanja u multivarijantnoj Coxovoj regresionoj analizi izdvojeni su pol i preoperativna vrednost AF.

6. Diskusija

„Vreme je veliki učitelj, ali, nažalost, ubija sve svoje učenike.“

Hektor Berlioz

Studija koju čini 46 ispitanih pacijenata sa BCA/BCACa predstavlja rezultat rada u tri klinike, pre svega na Klinici za digestivnu hirurgiju (40) i Urgentnom centru Kliničkog centra Srbije (4), kao i Kliničko-bolničkom centru „Bežanijska Kosa“ (2). Najveća serija ovog retkog tumora do sada objavljena je od strane Devaney i saradnika sa 52 BCA i 18 BCACa [136]. Po našim saznanjima i dostupnim podacima, naša serija je druga najveća serija u svetskoj literaturi. Većina slučajeva je identifikovana u proteklih 10, a naročito u poslednjih 5 godina. Ova veća učestalost može se objasniti tehnološkim napretkom i primenjivanim sofisticiranim dijagnostičkim procedurama, a pre svega i samom svešću o prisutnosti ove bolesti. Kao i primarni hepatobilijarni cistadenom, i cistadenokarcinomi se smatraju retkim epitelnim tumorima jetre. Prvi opisi slučajeva cističnih lezija jetre potiču iz 1887. godine [199]. Bilijarne cistadenome su prvi put dokumentovali Vilis, Ričmond i Tompson i Volf [103, 200]. Prvi opis hepatobilijarnih karcinoma okarakterisao ih je kao multilokularne lezije koje su ograničene visokocilindričnim epitelom sa debelom celularnom stromom [201]. Ličnim angažmanom prikupili smo podatke o najmanje 1200 slučajeva bilijarnih cističnih tumora jetre do sada objavljenih u dostupnoj literaturi. Svakako da taj broj nije definitivan.. Slučajevi su najvećim delom pojedinačno dokumentovani. Objavljene veće serije prikazane su u tabeli 113.

Tabela 113. Najveće lične serije objavljene u svetskoj literaturi BCA/BCACa do 2013. godine

Autor	God.	BCA	BCACa	Ukupno	Zemlja
Devaney K.	1994.	52	18	70	SAD
Koffron A.	2004.	34	–	34	SAD
Buetow PC.	1995.	27	7	34	SAD
Xinting Sang	2011.	19	14	33	Kina
Chu Wang	2012.	20	10	30	Kina
Tae Hoon Oh	2006.	7	6	13	Koreja
Vogt DP.	2005.	18	4	22	SAD
Yoh Zen	2006.	7	2	9	Japan
Gadžijev E.	1996.	5	–	5	Slovenija
Chouillard E.	2010.	6	3	10	Francuska
Emre A.	2011.	8	1	9	Turska
Ratti F.	2011.	12	–	12	Italija
Guillaume M.	2013.	13	–	13	Kanada

Iako se smatra da su BCA zastupljeni sa manje od 5% u intrahepatičnim neparazitskim cističnim lezijama bilijarnog porekla, [104,108,117,173,202-4] Bacher i kolege su dokumentovali jednu veću učestalost cističnih tumora jetre i ona je iznosila **6,25%**. Ova razlika je objašnjena relativno malim brojem prikazanih slučajeva (n=64) [205]. Regev i sar. su 2001. godine referisali rad u kom je većini bolesnika bila dijagnostikovana jednostavna cista, ali sa iznenađujuće visokim udelom cistadenoma (10%) i ehinokoknih cisti (10%). Verovatno objašnjenje za vrlo visoku zastupljenost ove dve neobične bolesti jeste češće upućivanje bolesnika sa kompleksnim cistama u tercijarne centre [128]. BCACa se javljaju sa incidencijom od 0,41% svih jetrenih epitelnih tumora [206].

Kod naših pacijenata zastupljenost BCA u jetri iznosila je 89% svih ispitanika, dok je ekstrahepatična lokalizacija podrazumevala zastupljenost u preostalih 11%. Sličnu distribuciju zabeležili su i drugi autori, navodeći intrahepatičnu lokalizaciju u oko 85 % ovih lezija [125-6], a ekstrahepatičnu u 10-15% slučajeva, pre svega u ekstrahepatičnim žučnim vodovima, a ređe na zidu žučne kese [104,117,207]. Ova lokalizacija često stvara dijagnostičku konfuziju u odnosu na druge patološke promene, naročito bilijarni papilom [129]. Pored toga, BCA mogu da se jave i u drugim delovima gastrointestinalnog trakta, na primer u žučnoj kesi ili slepom crevu [117,162,208-13].

Histološki slične lezije mogu da se pojave u skoro svakom sistemu organa, kao na primer u plućima ili štitnoj žlezdi. Opisani su i cistadenomi u ORL regiji (larinks, pljuvačne žlezde) i u urološkim organima (bubrezi, prostata, testisi i retroperitoneum) [214]. Najčešće su se pojavljivali u pankreasu i na jajniku [215-17].

Etiologija i patogeneza

Etiologija bilijarnih BCA i BCACa još uvek je nedovoljno jasna. Različiti autori su do sada diskutovali o različitim hipotezama. Razmatrani su i kongenitalni i stečeni uzroci. Većina njih je zastupala stanovište da se ovi tumori razvijaju iz abnormalne primitivne hepatobilijarne osnove. Tako je, kao jedna od glavnih teorija, prihvatana kongenitalni izvor [137,218]. Tu pripada, s jedne strane, i mnogo citirana hipoteza od Moschowitza. Po njemu, ovi cistični tumori jetre ukazuju na aberantne (nenormalne) žučne puteve [218]. Ovaj iskaz su potkrepili Ishak et al., koji su našli abnormalne strukture žučnih puteva u dva dokumentovana slučaja. Osim toga, kod dvoje od ukupno 14 pacijenata nastupile su druge anomalije u razvoju, kao na primer uterus bicornis ili ureter duplex [104]. Pošto smetnje u razvoju nastupaju kombinovano, ovo bi moglo da ukaže na urođene uzroke. Pored toga, i pojavljivanje policističnih oboljenja

bubrega i ciste pankreasa u kontekstu sa cistadenomatoznim žučnim putevima kod određenih sindroma ide u prilog ovoj tezi. Zajedničko pojavljivanje BCA u jetri i cistadenoma pankreasa dodatno podržavaju kongenitalnu teoriju nastanka ovih lezija. U našoj seriji kod dve pacijentkinje (starosti 50 i 60 godina) imali smo sinhrono cistadenome u jetri i pankreasu (rep i telo). U oba slučaja radilo se o seroznim cistadenomima. BCA jetre kod obe pacijentkinje odstranjen je ablacijom, a na pankreasu su u jednom slučaju rađene distalna pankreatektomija i splenektomija, a u drugom centralna resekcija pankreasa.

Fukunaga N, opisuje slučaj mlađeg muškarca sa prostom cistom jetre koga je jedanaest godina kontrolisao i kod koga je nakon operativnog lečenja dokazana transformacija u cistadenomu, što sugeriše na moguć nastanak i iz kongenitalnih cisti jetre [219].

Von Meyenburg je zastupao gledište da se ove tumorske lezije, između ostalog, baziraju i na grešci u vezi između intralobularnih (proksimalnih) i ekstralobularnih (distalnih) nedostataka na žučnim putevima. Ovi cistični prošireni perzistirajući embrionalni žučni putevi označeni su kao „od Meyenburgovog kompleksa“ [220-3]. Subramony i sar. su u jednoj studiji posredstvom svetlosnih i elektronskih mikroskopa ustanovili histološka obeležja koja se pojavljuju kod cistadenoma, kao i u tkivu fetalnog žučnog mehura. U okvirima imunohistohemijskih mogućnosti dokazali su sličnu reaktivnost epitela i ćelija strome oba tkiva i time učvrstili hipotezu da cistadenomi nastaju iz ektopičnih ostataka embrionalnih žučnih puteva [137].

Gotovo identične rezultate objavili su 2007. Abdul-AL Hala M. i kolege, u svojoj imunohistohemijskoj studiji o ekspresiji receptora za estrogen i progesteron i inhibin α kod BCA, prikazanu na devet svojih slučajeva. Osim toga, oni su u svom radu pronašli inhibin α pozitivno luteinizirane stromalne ćelije u 3/9 slučajeva BCA, što je bio prvi izveštaj o takvim ćelijama u tumoru jetre. Ove luteinizirane ćelije su bile neupadljive na bojenje hematoksilinom i eosinom (H&E), ali su bile lako uočljive imunohistohemijskim pregledima. Ovo zapažanje može dodatno da podrži njegovu sličnost sa istinskim stromalnim tkivom jajnika i s pravom može da sugeriše ulogu složene hormonske interakcije u patogenezi tumora [186]. Shodno ovim navodima, BCA sa mezenhimskom stromom ima CK profil koji podržava poreklo iz bilijarnog trakta, dok nalaz pozitivnosti ER, PR i inhibina α u stromi tipa jajnika podržava njenu hormonsku zavisnost i objašnjava njenu ekskluzivnu pojavu kod žena.

Dalja imunohistohemijska istraživanja podržavaju teoriju da BCA nastaju kao rezultat hepatobilijarne osnove i nastaju iz primitivnih ćelija. U ovom kontekstu, Siren i kolege opisuju tri slučaja cistadenoma i jedan slučaj cistadenokarcinoma. Pri tome se pokazalo da epitel zida

ciste BCA pored citokeratina ekspirira i CA 19-9, koji se normalno gradi od ćelija pankreasa i epitelnih ćelija žučnih puteva [224].

Mezenhimske ćelije strome kod ovih pacijenata pokazivale su glatke markere ćelija mišića kao α -SMA i desmin, koje su prisutne i u primitivnim žučnim putevima. Nasuprot tome, epitel BCACa ekspirirao je samo citokeratin, a stroma samo α -SMA. Čini se da cistadenokarcinomi ne poseduju imunoreaktivnost za CA 19-9 i desmin [225]. Ovi nalazi nude pretpostavku da cistadenomi vode unazad do hepatobilijarnih matičnih ćelija (praćelija).

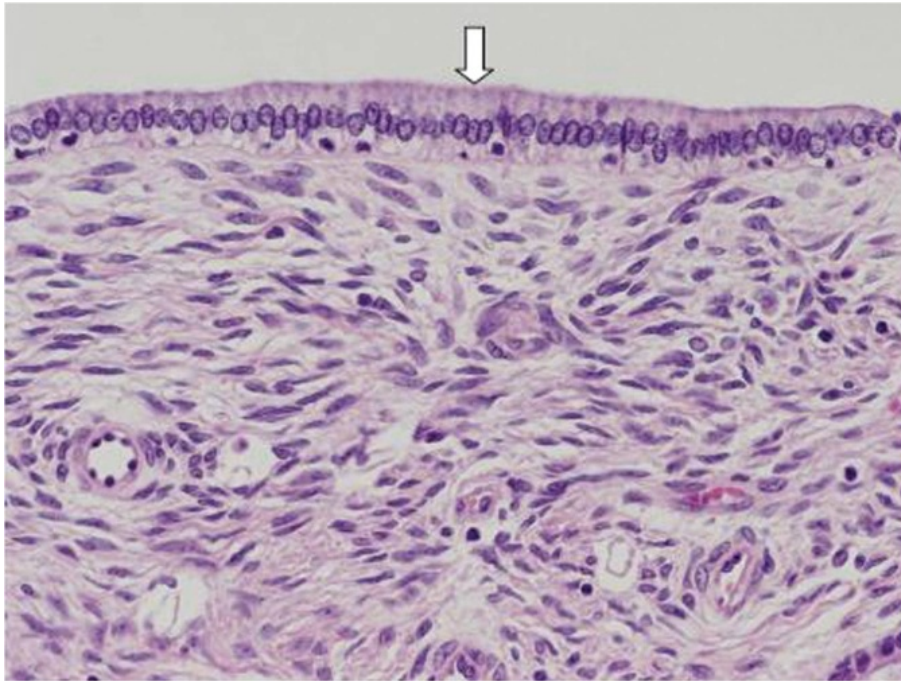
Dalje objašnjenje za nastajanje cistadenoma jeste svetlosno mikroskopska sličnost između mezenhimske strome ovih tumora i tkiva ovarijuma. Prihvata se da se BCA sa mezenhimskom stromom (MS) razvijaju iz ektopične intrahepatične ovarijalne strome [97]. Interesantno mišljenje izneli su Erdogan i saradnici u svom radu, pretpostavljajući da epitelne ćelije koje pokrivaju embrionalne gonade u ranom fetalnom životu mogu da budu zajedničko poreklo cistadenoma i strome jajnika [217].

BCA sa mezenhimskom stromom pojavljuju se isključivo kod žena u srednjim godinama [97]. Moguće objašnjenje za ovo posmatranje dali su Scott i kolege. Oni su uz pomoć imunohistohemijskih metoda demonstrirali prisustvo receptora estrogena u mezenhimskim ćelijama strome, smatrajući da estrogen radi kao promotor tumora [130]. Grayson i kolege su dokazivali receptore progesterona u ćelijama i prihvatili da razvoj MS zavisi od prisustva endogenog progesterona [226].

Pedram-Canihac i saradnici [227] izvestili su o imunobojeњу stromalnih mezenhimskih ćelija kod 3 od 5 slučajeva i PR u svih pet slučajeva BCA. A Daniels i kolege [135] objavili su rezultate o 12 slučajeva BCA sa mezenhimskom stromom koji su pokazali stromalnu ER i PR pozitivnost u 70, odnosno 60% slučajeva. Abdul-Al HM objavljuje znatno viši procenat (100%) pozitivnih za ER, a nešto niži (65%) za PR. U svim izveštajima pozitivna imunoreaktivnost bila je u obliku bojenja jezgara, dok je jedino izveštaj Abdul-Al HM i saradnika prvi opisao bojenje epitela za ER i PR kod hepatobilijarnog cistadenoma. Ovi nalazi podržavaju teoriju o mogućoj hormonskoj zavisnosti ovog tumora. Time može da bude objašnjena i dominacija kod žena.

Neizvesno je da li su BCACa karcinomi „de novo“ ili su izvedeni iz cistadenoma. U našoj studiji bilo je pet slučajeva (5/46) sa patohistološkim nalazom cistadenokarcinoma, od kojih su tri bila (sve bolesnice su ženskog pola) sa fokalnom malignom alteracijom, sa poljima epitela

koja su odgovarala BCA, prelaznom zonom, a potom i zonama čistog maligniteta. Pored toga, sve tri bolesnice imale su i ovarijalnu stromu („nalik stromi jajnika“).



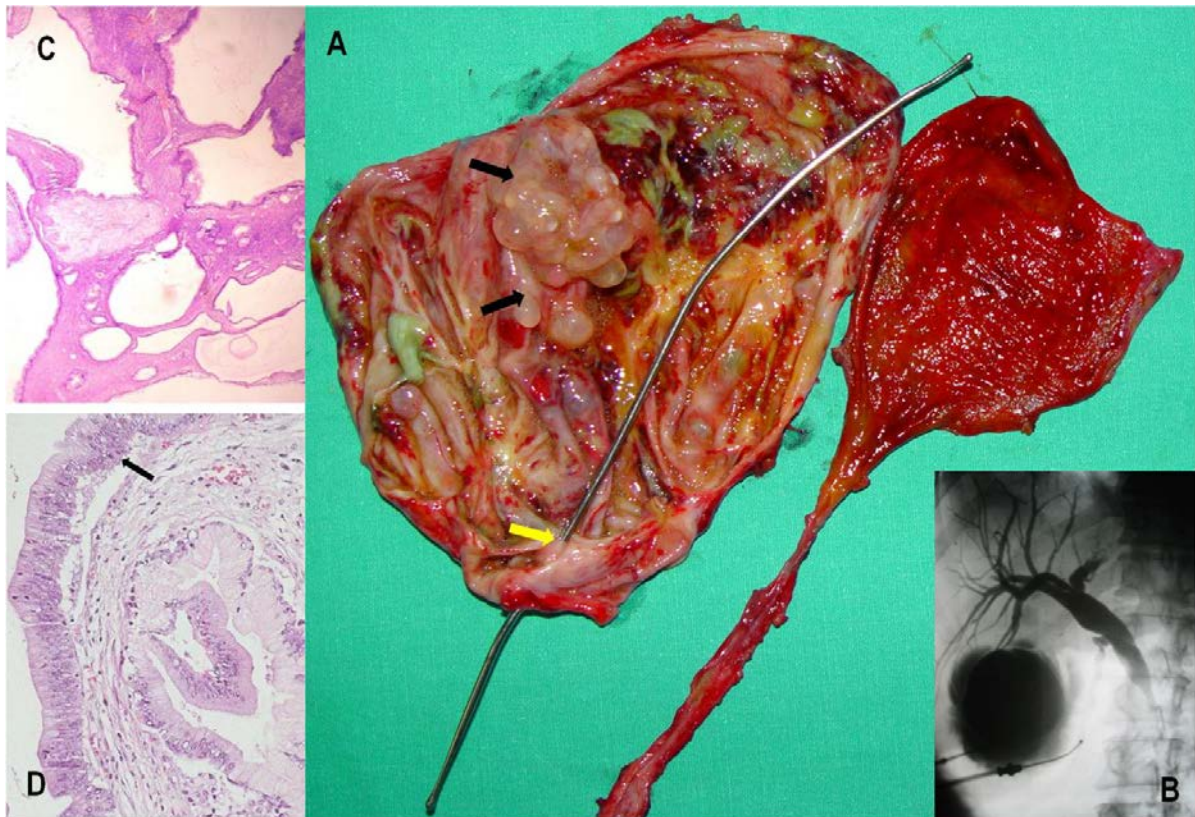
Slika 29. Cilindrični epitelni sloj (strelica), sa prisutnom mezenhimskom ovarijalnom stromom (naš materijal).

BCACa je pokazao da se razvija iz BCA na osnovu postojanja prelazne zone između normalnih ćelija i atipičnih ćelija u zidu ciste [228]. Nalaženje benignih površina epitela u čak 90% cistadenokarcinoma u histološkim analizama potvrdilo je teoriju da BCACa posredstvom maligne transformacije nastaju iz bilijarnih cistadenoma [148]. Mnogi cistadenokarcinomi sadrže i oblasti i delove cistadenoma u istom uzorku. Kod naših ispitanika takve prelazne zone zabeležili smo kod tri pacijenta. Devaney i sar. su BCACa podelili na dva tipa: jedan je obično praćen stromom nalik stromi jajnika, razvija se isključivo kod žena i ima indolentan tok, dok drugi nema tu stromu, javlja se kod muškaraca i ima agresivan tok [136].

Ovo može bar delimično da objasni fenomene koje smo uočili u našoj studiji, gde se većina BCA pojavila kod žena (91,3%) (42/46), posebno mlađih i srednjih godina (<60), dok je kod BCACa 40% (2/5) pacijenata bilo muškog pola, starijih od 60 godina. Tri pacijentkinje bile su sa fokalnom malignom alteracijom i prelaznom zonom BCA u BCACa, sve sa ovarijalnom stromom, a jedna od njih sa kliničkom istorijom dugom 19 godina.

Sve ovo nas navodi na pomisao da bi se karcinogeneza i nastanak BCACa mogli klasifikovati u dva režima: prvi je posledica maligne transformacije iz prethodno postojećeg BCA, uglavnom viđen i najčešći kod pacijenata ženskog pola i nekih starijih sa indolentnim tokom, a drugi se

pre svega javlja kod pripadnika muškog pola, agresivnijeg je toka i predstavlja još jedan neodređeni entitet.



Slika 30. A. Otvoreni preparat cističnog tumora (kod 66 g. stare pacijentkinje) sa grozdastom proliferacijom na zadnjem zidu i sondom postavljenom kroz tanki kanal kojim je komunicirala sa zajedničkim hepatikusom. B. Usporedna intraoperativna holangiografija i cistografija nije pokazala komunikaciju iako je ona postojala. C. Tubuloglandularna adenomatozna proliferacija sa formiranjem makroskopskih i čestih mikrocističnih dilatacija lumena koja ima jednoređni epitel sa mucinskom produkcijom i tipičnom stromom koja podseća na ovarijumsku stromu (OS) (HEx13). D. Nepravilna arborizacija i umnožavanje duktalnih struktura mogu se često videti, ali bez infiltracije okolne strome; međutim, postoje retki mikrofokusi sa intraepitelnom malignom alteracijom (x112) (naš materijal)

Prvi slučaj takve maligne transformacije opisao je **Woods 1981.** godine. Pri tom su se kod pacijenta u periodu od šest godina pojavila tri recidiva, koja su mogla uspešno da budu hirurški lečena. Ponovljeni histološki pregledi biopsiranog materijala pokazali su umnožene atipičnosti epitela. Postale su vidljive benigne i atipične epitelne ćelije koje su ulazile jedna u drugu, te je postavljena dijagnoza cistadenokarcinoma [142,144]. I drugi autori su demonstrirali slučajeve cistadenoma sa malignim potencijalom. **Lazarides i Kamath** su izvestili o slučaju kod kog je posle mirovanja od 32 godine nakon resekcije BCA nastupila maligna transformacija i nastao je BCACa [229]. **Lei i Howard** su pokazali slučaj kod kog je posle 22 godine u okvirima trećeg

recidiva dokazana maligna transformacija benignog tumora [174]. Smatra se da je za ovaj period transformacije potrebno oko desetak godina, mada su se cistadenokarcinomi pojavljivali i posle mirovanja od samo 4 godine [114,115]. Spomenuli smo bolesnicu koja je prvi put operisana pre 19 godina u drugoj ustanovi, kada je urađena nepotpuna resekcija ekstrahepatičnog cistadenoma. Ubrzo se razvio recidiv, a potom je, nakon „praćenja“ toka bolesti koje je trajalo više od 17 godina (sa prekidima), kod nas urađena operacija recidiva, potpuna resekcija hepatoholedohusa i rekonstrukcija sa Roux izolovanom vijugom. Na patohistološkoj i imunohistohemijskoj analizi evidentiran je teški stepen displazije i transformacija prema BCACa. Ovakav tok i razvoj bolesti nakon pojave recidiva ukazuje na mogućnost brže transformacije ka malignitetu u određenom vremenskom periodu. Što je vremenski period duži, maligna transformacija recidiva je izvesnija. Shodno tome, vredno je napomenuti da su Matsuoka i sar. 1997.godine prvi put opisali slučaj maligne transformacije BCA u periodu praćenja od 8 godina, koji je dokumentovan pomoću CT [145]. Zabeležena je i transformacija jednostavne ciste jetre nakon 11-godišnjeg praćenja kod BCA sa srednjim stepenom epitelne displazije kod 25-godišnjeg muškarca [219]. Pored toga, opisivani su i slučajevi cistadenokarcinoma koji su proizašli iz drugih benignih oboljenja, npr.iz Carolieve bolesti, tako da se može prihvatiti stanovište da i ovo oboljenje poseduje maligni potencijal [230].

Neki autori su zastupali mišljenje da su ovi tumori stečeni i da su uslovljeni uticajima životne sredine. Ova teorija je podržana radom Crüickshankaa i Sparshotta, koji su eksperimentalno indukovali malignu transformaciju benigne ciste na jetri posredstvom aflatoksina [140]. Poučen ovim radom Duran je 1992 godine eksperimentalno u jetru miševa ubrizgavao... indukujući pri tom BCA [231]. Ovde se mora razmotriti i rizik kod bolesnika kojima su rađene perkutana aspiracija i sklerozacija različitim sklerozantnim sredstvima (apsolutni alkohol, minocin...), zbog mogućnosti maligne transformacije. Dalju etiološku ulogu bi mogao da igra i virus hepatitisa B. Godine 1989. dokumentovan je slučaj pacijenta sa hroničnim hepatitisom B. Kod njega su pronađene morfološke i histohemijske karakteristike BCACa zajedno sa koegzistirajućim hepatocelularnim karcinomom, kod kog je bio jasan etiološki uticaj virusa [232]. Ovaj stav do danas nije našao svoje sledbenike. Ovaj stav do danas nije našao svoje sledbenike. Sličan slučaj opisao je Maruyama 2003 prateći razvoj i strukturu cisteu periodu od 10 godina kod bolesnice sa hepatitisom C [233].

Ako se sumira sve navedeno, može se zaključiti da se najverovatnije pre, kao i posle, pojavljuje kongenitalni uzročnik BCA. Uticaji spoljašnjih faktora se ipak ne mogu isključiti i trebalo bi i u

budućnosti da daju podsticaj za dalja istraživanja i diskusije. Maligni potencijal benignih tumora čini se sigurnim, ali je do sada dokumentovan samo posredstvom pojedinačnih opisa slučajeva. Temeljne studije kao siguran dokaz ovih tvrdnji još uvek izostaju.

Odnos polova, starost, krvna grupa

Hepatobilijarni cistadenomi i cistadenokarcinomi mogu da se jave u bilo kom uzrastu, iako su vrlo retki kod dece i mladih. Oko 85-95% obolelih su žene (najčešće se spominje učestalost od oko 90%), koje imaju ubedljivu i sigurnu prevlast u odnosu na muškarce [104,110,117-8,143,147-8]. BCA ipak uglavnom pogađa žene srednje dobi [234].

Od ukupnog broja pacijenata naše serije (46), 42 (**91,3%**) bile su ženskog, a samo 4 (**8,7%**) muškog pola. Prosečna starost svih 46 ispitanika u istraživanju iznosila je $56,48 \pm 13,03$ (opseg 27-79 godina). Uzrast na prezentovanju naše podgrupe pacijenata koju su činili cistadenokarcinomi (5/46) stariji je od onog u podgrupi cistadenoma i iznosi **63,80 \pm 9,910** godina naspram **55,59 \pm 13,183**; uprkos tome, nije zabeležena statistički značajna razlika, $p > 0,05$. To se verovatno može protumačiti malom grupom ispitanika sa BCACa. **Prosečna starost pacijenata** sa cistadenomom je, po analizi najveće do sad objavljene serije, iznosila 51 godinu, a kod cistadenokarcinoma je ona bila 60,1 godina [136], što se gotovo podudara i sa našim rezultatima. U dve najnovije veće studije zabeležena je nešto mlađa populacija, tako da je prosek starosti kod BCA iznosio 44 (kod obe), a za BCACa 57 i 56,9 godina [147-8]. Saglasno tome, analizom još nekih serija, dobili smo potvrdu da je oko 87% pacijenata sa BCA i 94% pacijenata sa BCACa bilo starije od 30 godina.

Analizom naših ispitanika u odnosu na BCACa (5/46), može se reći da je odnos gotovo 1:1 (2 muškarca prema 3 žene), što se poklapa sa velikom većinom slučajeva referisanih u svetskoj literaturi. Pojedini autori navode da se cistadenokarcinomi pojavljuju u 60% slučajeva kod žena i u 40% slučajeva kod muškaraca [235]. Međutim, u nekim radovima pojava BCACa ne pokazuje sličnu žensku tendenciju (učestalija pojava kod muškaraca) [148], tako da do sada prijavljeni slučajevi ne mogu u potpunosti i sa sigurnošću da govore u prilog razjašnjenju polne tendencije BCACa.

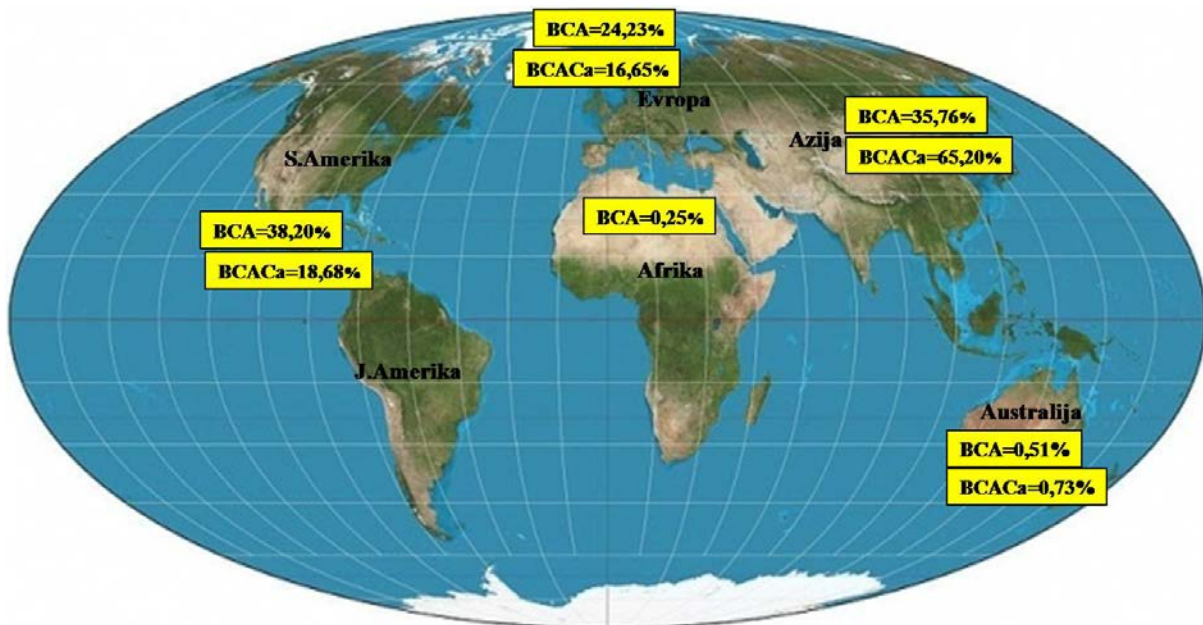
Ovi intrahepatični bilijarni cistični tumori mogu da se jave u svakom životnom dobu. Zabeležen je uzrast od 8 meseci stare devojčice [236], jednogodišnjeg [123], i dvogodišnjeg deteta [237], pa sve do 87 godina stare žene. Zbog toga se BCA mora uvek uzeti u obzir ukoliko je evidentirana cista jetre [118,136,238]. Koliko je nama poznato, do sada je kod dece

opisano 13 slučajeva cistadenoma [112,123,236-42]. Naš najmlađi ispitanik bio je muškarac star 27, a najstariji 79 godina. Interesantno je i napomenuti da je od ukupnog broja naših ispitanika najčešće zastupljena krvna grupa bila **A** 19/46 (41,3%), **O** krvnu grupu imalo je 17/46 (37,0%), **B** 8/46 (17,4%) a krvnu grupu **AB** imalo je 2/46 (4,3%) ispitanika. U literaturi nismo našli podatke o eventualnoj predispoziciji neke krvne grupe za razvoj BCA.

Geografska zastupljenost

Geografska zastupljenost do sada publikovanih slučajeva hepatobilijarnih cističnih tumora bila je veoma neujednačena. Velika većina slučajeva poticala je iz Severne Amerike (n=341) (290 BCA(38%) i 51 BCACA(18,68%), potom sledi 458 (280 BCA (36%); 179 BCACa (65%) dokumentovanih slučajeva iz Azije i 230 (189 BCA (24%); 40 BCACa (16,65%) pacijenata iz Evrope.

BCACa su se najčešće pojavljivali kod Azijata (65%). Nije bilo većih izveštaja iz Afrike i Južne Amerike. Australija je bila zastupljena sa svega 6 slučajeva (4 BCA i 2 BCACa). Možda su pogrešne dijagnoze ili nedostajuće publikacije bile odgovorne za ovu nepravilnu regionalnu podelu. Iz tog razloga se uzročnici BCA i BCACa ne mogu sa sigurnošću svesti na civilizacijske faktore, iako je kod drugih tumora jetre i gastrointestinalnog trakta sasvim jasna predispozicija Azijata. Na to ne ukazuju ni podaci iz literature.



Slika 31. Geografska zastupljenost bilijarnih cistadenoma i cistadenokarcinoma po kontinentima

Klinička simptomatologija

Simptomatologija BCA može značajno da varira i uglavnom je atipična. Pošto su klinički znaci većinom relativno blagi, nepouzdati i nespecifični, postavljanje dijagnoze je otežano. Hepatobilijarni cistični tumori često rastu veoma sporo i uglavnom dostignu enormne mere pre nego što postanu simptomatski. Najčešće se otkrivaju rutinskim ultrasonografskim pregledom.

Najčešći simptom kod naših ispitanika bio je bol u gornjem desnom kvadrantu trbuha (kod 39,1%) (18/46), dok je mučninu sa nadimanjem imalo 17,4% (8/46) pacijenata, a neodređene tegobe, opštu slabost i malaksalost 21,7% (10/46). Više od 50% ispitanika imalo je više simptoma istovremeno (do 4). Mi smo zabeležili 28,3% (13/46) potpuno asimptomatskih, od kojih su četiri BCA bila palpabilna. To je bio i najčešći nalaz pri fizikalnom pregledu, abdominalni tumor koji i prominira iznad nivoa ravni grudnog koša. I pored takvog nalaza, 4 naša bolesnika imala su potpuno asimptomatski tok bolesti.

Knott i sar. smatraju da se pojavljivanje simptoma i tipičnih znakova javlja sa veličinom ciste od najmanje 5 cm u prečniku [169]. Drugi autori navode podatak da se u oko 9,5% slučajeva pokazalo da pacijenti ne osećaju nikakve simptome i da se dijagnoza sasvim slučajno postavlja [147,149,150,206].

Ipak, većina je saglasna da su najčešće uključeni abdominalni bol, palpabilna tumefakcija (često asimptomatska), nadutost, mučnina i povraćanje, povremena pojava ikterusa, ali su tegobe uglavnom u zavisnosti od same lokalizacije tumora [112,153,243-4]. Regev je u 88 % slučajeva zabeležio abdominalne simptome [128]. U nekim slučajevima pacijenti su se žalili na tegobe koje postoje već deceniju, a da im nisu znali uzrok [127,245]. S druge strane, kraće trajanje simptoma, osobe starije životne dobi, posebno muške populacije, ukazuju na veći rizik za pojavu BCACa [147].

Bolovi uglavnom nastaju zbog rapidnog uvećanja tumora ili intracističnog krvarenja, koje dovodi do rastezanja i napetosti Glissonove kapsule jetre [246-7]. Pored navedenih simptoma, ređe mogu biti prisutni žutica ili kolike žučnih puteva. To su obično tipični znaci za kalkulozu žučne kese i holedoholitijazu, za malignome žučnih puteva i pankreasa ili za hronični hepatitis. Ovi simptomi vode do eksterne kompresije žučnih puteva kao posledice rasta tumora ili do direktne perforacije sistema žučnih puteva zbog tumora [117,248-51].

Žutica kao redak simptom bila je izražena kod 10,9% (5) pacijenata u našoj studiji. Od toga su 2 imala ekstrahepatičnu lokalizaciju BCA. Jedna pacijentkinja je imala udruženu

holekoholitijazu sa BCA, a kod 1 muškarca zabeležen je BCA udružen sa karcinomom glave pankreasa. Kod drugog je BCACa doveo do kompresije i infiltracije žučnih vodova. Još ređi simptom koji se sreće kod BCA jeste ascit, zabeležen kod bolesnice koja je imala gigantski centralno lociran tumor, koji je vršio kompresiju na portnu i venu kavu inferior.

Anamnestički podaci kod naših pacijenata izveštavali su o dužim nespecifičnim abdominalnim tegobama. Pri tom je trajanje tegoba variralo (opseg 0,5-120,0 meseci). Prosečno trajanje je iznosilo 5 (interkvartilni opseg 10) meseci. Dužina evolucije bolesti kretala se u opsegu od 0,5 do 204,0 meseci, a medijana 48 (interkvartilni opseg 80,5 %). Razlika koja se pojavila u trajanju simptoma sugeriše da su pacijenti, koji su bili simptomatski i koji su ranije tražili medicinsku pomoć, imali verovatnije agresivniju leziju, dok su oni asimptomatski ili koji su pak imali simptome relativno duži period imali stabilniju, tj. manje agresivnu leziju. Kraće trajanje simptoma ukazuje i na veći rizik od pojave BCACa. Smatramo da kod bolesnika koji se javi sa ponovljenom cistom jetre posle izvedene operacije ili nekog drugog tretmana sa pravom treba posumnjati na postojanje cistadenoma ili cistadenokarcinoma.

Laboratorijsko-hemijske analize

Laboratorijski parametri u većini slučajeva nisu povišeni. Izuzetak su laboratorijske vrednosti koje pokazuju opstrukciju žučnih puteva, kao na primer direktni i indirektni bilirubin, γ -GT, AF, AST i ALT. Zabeležene su statistički značajne promene vrednosti preoperativno u odnosu na postoperativne vrednosti kod AST, ALT, AF, gama-GT, PT, kao i vrednosti hemoglobina ($p < 0,001$). Nisu, međutim, zabeležene razlike u promeni vrednosti za navedene parametre između primenjenih hirurških tehnika. U odnosu na definitivni patohistološki nalaz i pojavu maligniteta, zabeležena je takođe statistički značajna razlika u odnosu na preoperativne vrednosti AST, ALT, i AF ali ne i gama-GT i PT. Ispitivanja na viruse hepatitisa bila su negativna, osim kod 1 pacijenta koji je bio pozitivan na virus hepatitisa B. U nekim slučajevima su BCA i BCACa tumorski markeri u serumu, odnosno intracistično, bili povišeni (AFP, CEA, CA 125 ili CA 19-9) [252-3].

Preoperativne vrednosti u serumu pokazale su da za **CEA** nije zabeležena statistički značajna razlika ($p > 0,05$) kod BCA je srednja vrednost iznosila 1,36 (IQR 1,20) a kod BCACa je medijana iznosila 2,75 (IQR 5,45). Vrednosti **CA 19-9** za BCA bile su 8,50 (IQR 11,98), a za BCACa 71,50 (99,68), (referentna vrednost 0-37), za **AFP** kod BCA medijana je iznosila 2,25 (1,45) i BCACa medijana 8,00 (4,0), (referentna vrednost 0-7). Kod ova dva markera zabeležena je statistički značajna razlika preoperativnih vrednosti u odnosu na definitivni

patohistološki nalaz maligniteta, a CA 19-9 je, po našim rezultatima, dao jasne pokazatelje kao prediktor maligniteta ($p=0,016$).

Značajno povećanje nivoa vrednosti tumorskog markera CA 19-9 kod BCA i BCACa zabeležili su i drugi autori [121,176-7]. Ovo nam sugeriše da oni mogu da budu koristan parametar u postoperativnom praćenju ovih bolesnika. I pored toga, uloga ovih markera nije sasvim jasna. Iako oni uglavnom asociraju na maligna oboljenja, kao na primer CA 19-9, vrednosti mogu da budu povišene i kod benignih neoplazmi, što navode i pojedini autori [148]. Nasuprot tome, **Horsmans** i kolege su dokumentovali slučaj BCACa kod koga nije zabeležen porast tumorskih markera [165].

Mi smo uporedili vrednosti CA 19-9 iz seruma kod BCA, BCACa i naknadno običnih cisti (SC), radi procene uloge CA19-9 u diferencijalnoj dijagnozi. Na osnovu podataka koje smo dobili može se zaključiti da merenje CA19-9 iz seruma može da bude korisno u diferencijalnoj dijagnozi običnih cističnih lezija jetre, ali ne i između BCA i BCACa ili nekih drugih malignoma koji potiču iz bilijarnog trakta. Tumor markeri u serumu mogu da se koriste za preoperativnu diferencijaciju između multicističnih tumora i jednostavnih cisti jetre, kod kojih nema primetnijeg skoka. Diferencijacija između benigne i maligne neoplazije ne čini se mogućom, tako da bi trebalo preduzeti dalje postupke za egzaktnije pronalaženje dijagnoze. Povezanost između hepatobilijarnih tumora i tumor markera CEA, AFP i CA 125 u serumu još nije dokazana. Oni se u praksi ipak odnose na preoperativnu dijagnostiku i posmatraju se kao smernica za eventualna neoplastična dešavanja.

O vrednosti CA 72-4 u serumu, koji se inače može povećati kod karcinoma želuca i ovarijuma, kao i kod drugih ginekoloških oboljenja, diskutovano se kao o mogućem tumor markeru za BCACa [254]. Predloženo je da se ovaj marker uvrsti u monitoring hepatobilijarnih lezija, smatrajući ga specifičnim za cistične tumore, što je učinjeno u poslednjih nekoliko godina. Mi smo ga analizirali preoperativno kod 5 pacijenata koji su imali BCA, svi su bili u normalnim vrednostima osim kod 1 (vrednost 11,3). Kod istog pacijenta vrednosti ovog markera bile su povišene i postoperativno, što nam je ukazalo na recidiv i njegovu moguću ulogu u praćenju bolesnika. U ostalim postoperativno sprovedenim kontrolama kod 17 ispitanika nismo imali porast ovog markera, uključujući tu i pacijente koji su kao definitivnu dijagnozu imali BCACa.

Vrednosti markera iz aspirirane tečnosti ciste i dalje su predmet polemike u proceni njihove uloge u dijagnostikovanju ovih tumora, njihovoj diferencijaciji između benigne i maligne varijante, kao i razlikovanju u odnosu na proste ciste jetre. Pojedini autori smatraju da povišene

vrednosti CEA u aspiriranoj intracističnoj tečnosti mogu da budu korišćene kao kriterijumi za razlikovanje benignih i malignih tumora jetre [164,255]. Ulogu i analizu intracistične tečnosti naročito je proučavao Koffron kod 22 bolesnika sa BCA i kontrolnom grupom koju su činili SC jetre i policistična bolest [121]. Analizom cistične tečnosti pokazao je visoke vrednosti CA19-9, ali ne i CEA i vrlo visoku specifičnost i osetljivost, od gotovo 100%, za BCA. Nivo intracistične vrednosti CA 19-9 kretao se u rasponu od 2247 do 1.757 510 (normalna serumska vrednost <33 U/mL) za BCA. Vrednosti CEA bile su u rasponu od 3,3 do 212 (normalna vrednost <7ng/ml). Nasuprot tome, svi bolesnici sa SC jetre imali su intracistične vrednosti CA 19-9 u opsegu normalnih vrednosti. **Mi nismo dobili takve rezultate.**

Karakteristika sadržaja intracistične tečnosti u odnosu na analize tumorskih markera kod naših ispitanika sa BCA pokazala je značajno visoke vrednosti CA 19-9 (medijana je iznosila 5445,0; IQR 7345,25) (opseg 1300-12000) i po našem iskustvu nema značaja za dijagnozu, kako za razlikovanje benignih i malignih lezija, tako i za dijagnozu jednostavnih (simpleks) cisti jetre.

Imali smo povišene ili visoke intracistične vrednosti markera kod sve tri vrste lezija (BCA, BCACa, SC) bez naročitog pravila i zaključili smo da nije pouzdana diferencijacija na osnovu porasta ili normalnih vrednosti markera u sadržaju ciste.

U grupi pacijenata koje smo operisali sa cističnim promenama u jetri bilo je i **SC jetre** kojima je dijagnoza potvrđena definitivnim patohistološkim pregledom. Kod 17 pacijenata (14 žena i 3 muškarca) u toku operacije uzimali smo tečni sadržaj ciste i određivali vrednosti tumorskih markera. Sa ovim analizama započeli smo 2009. godine i dobili smo interesantne i pomalo iznenađujuće vrednosti: visoke vrednosti CEA (opseg 544 do >100 000 kU/L) dobili smo kod 50% od 12 analiziranih pacijenata (opseg 18,3-118,5); izrazito visoke vrednosti CA19-9 kod 93,75% (15/16) ; AFP je kod svih 12 analiziranih pacijenata bio u granicama normalnih vrednosti, a vrednosti CA 72-4 (analizirano 14 ispitanika) kod 21,42% (3/14) bile su iznad dozvoljenih (opseg 11,3-17,1kU/L).

Slične vrednosti zabeležili su u svojim serijama i neki drugi autori [148]. Naravno, u ovim razmatranjima treba jasno odvojiti dobijene vrednosti tumorskih markera iz seruma i onih dobijenih analizom tečnog sadržaja ciste.

Tabela 114. Prikaz vrednosti tumorskih markera **intracističnog sadržaja** kod pacijenata sa prostim (simpleks) cistama jetre (SC)

Pacijenti No	God/Pol	CA 19-9 kU/L	CEA	CA 72-4 kU/L	AFP
1.	75/M	12000	*	3,3	*
2.	72/Ž	1177	*	1,5	*
3.	75/Ž	6136	*	1,4	0,4
4.	68/Ž	>12000	141	1,7	0,5
5.	61/Ž	>10000	56,5	11,3	2,4
6.	52/Ž	>10000	18,3	0,8	<0,605
7.	69/Ž	544	1,5	1,3	<0,605
8.	58/Ž	1000	*	*	*
9.	61/Ž	2644	1,2	2,1	2,1
10.	61/M	>100 000	4,368	*	<0,605
11.	51/Ž	548	53,3	1,3	0,4
12.	74/Ž	0,6	4,1	17,1	2,2
13.	63/Ž	>100 000	118,5	5,6	<0,4
14.	42/Ž	*	0,2	1,0	<0,605
15.	55/M	>10000	1,2	0,9	1,0
16.	74/Ž*	>5216	21	12,7	1,9
17.	54/Ž	906	*	*	*
Ukupno		16/15 (93,75%)	12/6 (50%)	14/3 (21,42%)	13/0

*Nije rađen

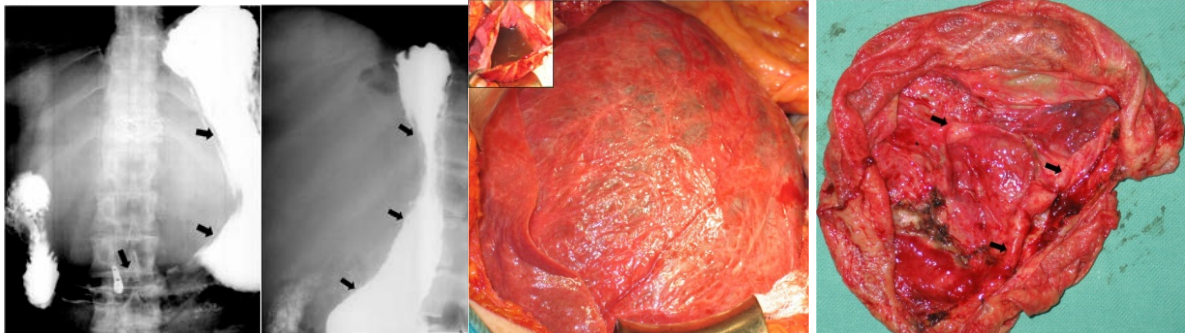
Referisani su radovi u kojima se tvrdi da tumorski markeri u jednostavnim cistama jetre nisu povišeni, a da je uobičajeno da kod tumora gde su bili povišeni posle adekvatne hirurške intervencije padaju na normalne vrednosti. Ipak, vlada nepodeljeno mišljenje da je pacijente neophodno podvrgnuti dugogodišnjem postoperativnom praćenju, kako bi se recidivi blagovremeno prepoznali i lečili [121,224].

Dijagnostika

Korektna dijagnoza često zavisi od karakterističnih nalaza prilikom radioloških pregleda [246]. Ultrasonografski pregled rađen je kod svih 46 (100%) pacijenata, a CT kod 38 (82,6%). Oba pregleda predstavljaju najčešće korišćene dijagnostičke metode u našoj studiji. S obzirom na to da su klinički simptomi pacijenata sa bilijarnim cističnim tumorima uglavnom nespecifični, ova slika bolesti predstavlja vrlo visok dijagnostički izazov. Kako je poslednjih godina porasla svest o ovoj retkoj bolesti, posebno zato što dijagnostički postupci, kao što su ultrasonografija (US), kompjuterizovana tomografija (CT), nuklerana magnetna rezonanca (MR), neprekidno tehnički napreduju, usavršavaju se i time omogućavaju egzaktniju preoperativnu dijagnostiku, ovi tumori se sve češće otkrivaju.

Radiološkim pregledima se često prikazuje uvećana jetra. Povremeno se može videti promena položaja organa ili eksterni pritisak na susedne organe, kao što je to bio slučaj kod naše

pacijentkinje sa urađenom radiografijom želuca, gde se vide komprimovani i potisnuti želudac i duodenum lateralno i nadole.



Slika 32. Na urađenoj radiografiji želuca prikazana je kompresija BCA na želudac i duodenum. Intraoperativne slike pokazuju veliku cističnu tumefakciju (promera 260x220mm) sa mucinoznim sadržajem, tamnobraon boje. Treba zapaziti brojne interne septe i muralne nodule u samom zidu. Cistična lezija je ablacijom odstranjena u celosti, a patohistološka analiza potvrdila je da se radi o BCA (naš materijal)

Kod dijagnostikovanja bilijarnih cističnih tumora jetre US i CT imaju komplementarne uloge. **Ultrasonografski** je moguće dobro obuhvatiti morfološke kriterijume ovih tumorskih lezija. **CT** ne vodi bezuslovno širim i bogatijim informacijama. On omogućava precizne podatke o lokalizaciji, veličini i prostiranju (širenju) tumora [234,252]. U našoj seriji **kalcifikacije** su otkrivene kod 6 slučajeva (4 sa BCA i 2 sa BCACa) i kod svih su urađeni UZ i CT. Kod 4 ispitanika sa BCA bile su prisutne kalcifikacije (2/4 su detektovane pomoću UZ i 3/4 pomoću CT), dok su kod BCACa bile prisutne u 2 ispitanika (1/2 su otkrivene pomoću UZ, a 2/2 pomoću CT). Ukupno 12 od 46 ispitanika pokazalo je **papilarne proliferacije** unutar ciste i muralne kvržice (nodule) na zidu ciste, i to: 8/41 BCA i 4/5 BCACa (9 otkriveno pomoću UZ, 11 pomoću CT i 8 pomoću obe metode). Kod 37 od ukupno 46 slučajeva (33/41 BCA i BCACa 4/5) prikazane su unutrašnje pregrade, **interne septe** (31 detektovana pomoću UZ, 29 pomoću CT, 5 pomoću MR, 25 korišćenjem UZ i CT). Ovde je vrlo važno napomenuti da smo u našoj seriji proliferacije i muralne nodule detektovali kod 4/5 BCACa, što ukazuje da njihova prisutnost i potvrda korišćenim dijagnostičkim procedurama može vrlo verovatno da sugerise malignitet.

Neki autori su pokušali da razviju sistem bodovanja koji bi mogao da olakša put za razlikovanje i preoperativnu dijagnostiku BCA i BCACa [147]. Spomenuti su sledeći parametri

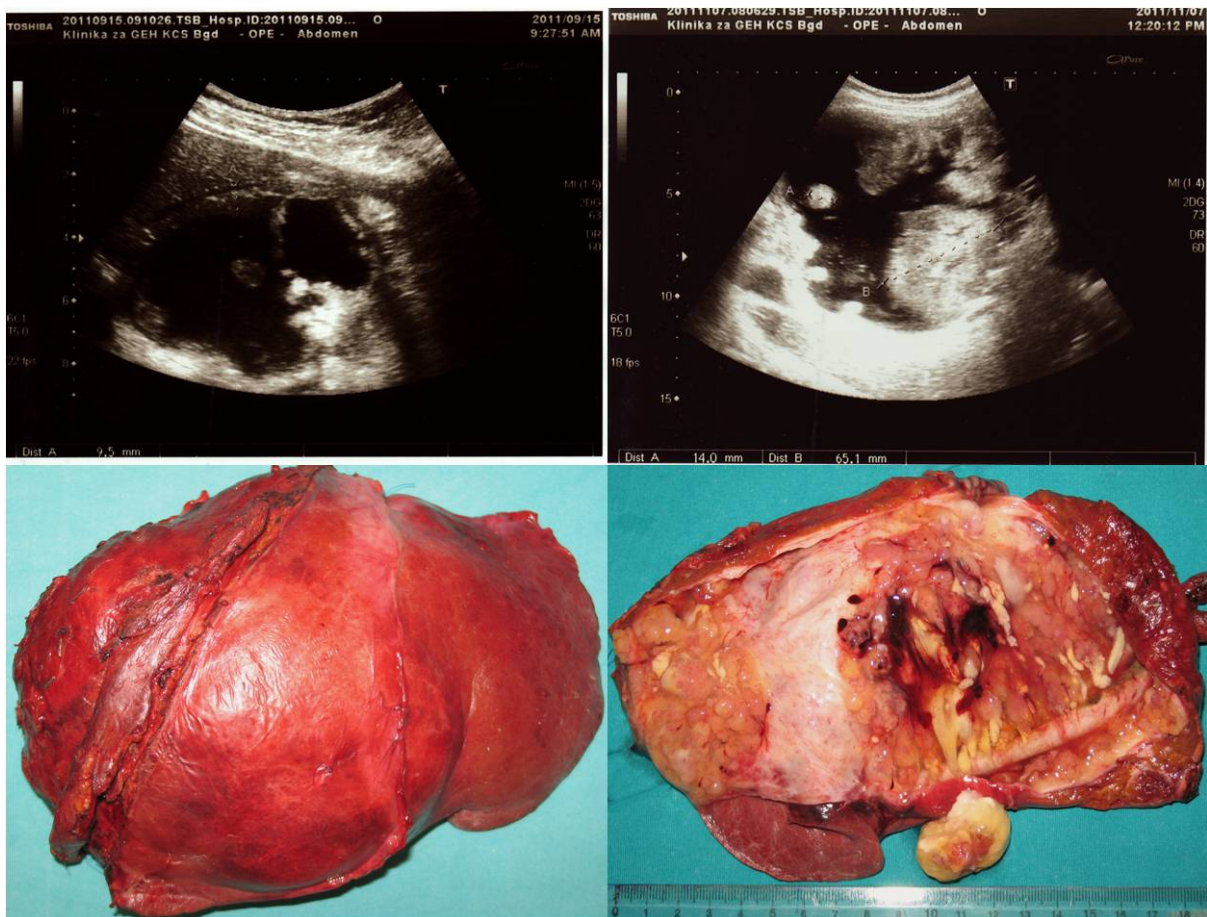
koji mogu da ukažu na razliku: 1. starosna grupa, dob pacijenata; 2. pol; 3. trajanje simptoma; 4. lokalizacija tumora; 5. veličina lezije; 6. prokrvljenost, snabdevanje krvlju zida (kapsule) ciste (verifikovana nakon intravenske aplikacije kontrastnog sredstva) - hipervaskularnost ili hipovaskularnost. Teoh smatra da se veličina lezije, tj. njen prečnik, ne smatra značajnim faktorom u razlikovanju BCA i BCAC [106]. Sigurnija diferencijacija između benignih i malignih cističnih hepatobilijarnih lezija nije moguća na bazi trenutno raspoloživih dijagnostičkih procedura. Malo je izveštaja i o ulozi i prisustvu ovarijumske strome [207].

Tabela 115. Neke od radioloških karakteristika cističnih lezija jetre

Karakteristike cistične lezije	Cistadenomi	Jednostavne ciste	Ehinokokne ciste
Interne septe	Prisutne	Odsutne	Zajedničke
Kalcifikacije	Zajedničke	Odsutne	Zajedničke
Komunikacija sa žučnim vodom	Moguća	Odsutna	Moguća
Serološki testovi na Ehinokokus	Negativni	Negativni	Pozitivan
Broj cisti	1	≥ 1	≥ 1
Multilokularnost	Prisutna	Odsutna	Moguća
Sadržaj ciste	Mucinozan	Serozan	
Dvostruko konturisan zid	Moguć	Odsutan	Moguć
Papilarne proliferacije	Zajedničke	Odsutne	Moguće
Recidiv nakon parcijalne ekscizije	Zajednički	Izuzetan	-
Maligna transformacija	Moguća	Izuzetna	-

Ultrasonografija (US)

US važi kao metod izbora u preoperativnoj dijagnostici hepatobilijarnih cističnih tumora. Lezije imponuju kao ovalne ili okruglaste cistične izrasline sa multiplim septama. One mogu da variraju u broju i debljini. Često se US vide nepravilnosti u vidu čvornovatih, papilarnih promena na unutrašnjem zidu cističnog tumora, koje su relativno tipične za BCA i BCACa [256]. Dosta autora se slaže da je UZ osetljiviji za detekciju internih septi (pregrada), dok je CT neophodan da bi se što tačnije definisali anatomski odnosi lezije prema drugim strukturama u jetri [106]. Evidentno je da su ove tehnike snimanja komplementarne jedna drugoj u prikupljanju važnih radioloških karakteristika i mi s pravom, na osnovu našeg ispitivanja, preporučujemo objedinjenu primenu UZ i CT za diferencijalno-dijagnostičku preoperativnu procenu. Ehogenitet sadržaja ciste dopušta izvesne zaključke. Pri tom, skoro ehoslobodan sadržaj govori o seroznim cistama, a ehobogata površina o svežem krvarenju ili empijemu. Mogu da se vide i tečnost i kalcifikacija [257-8].



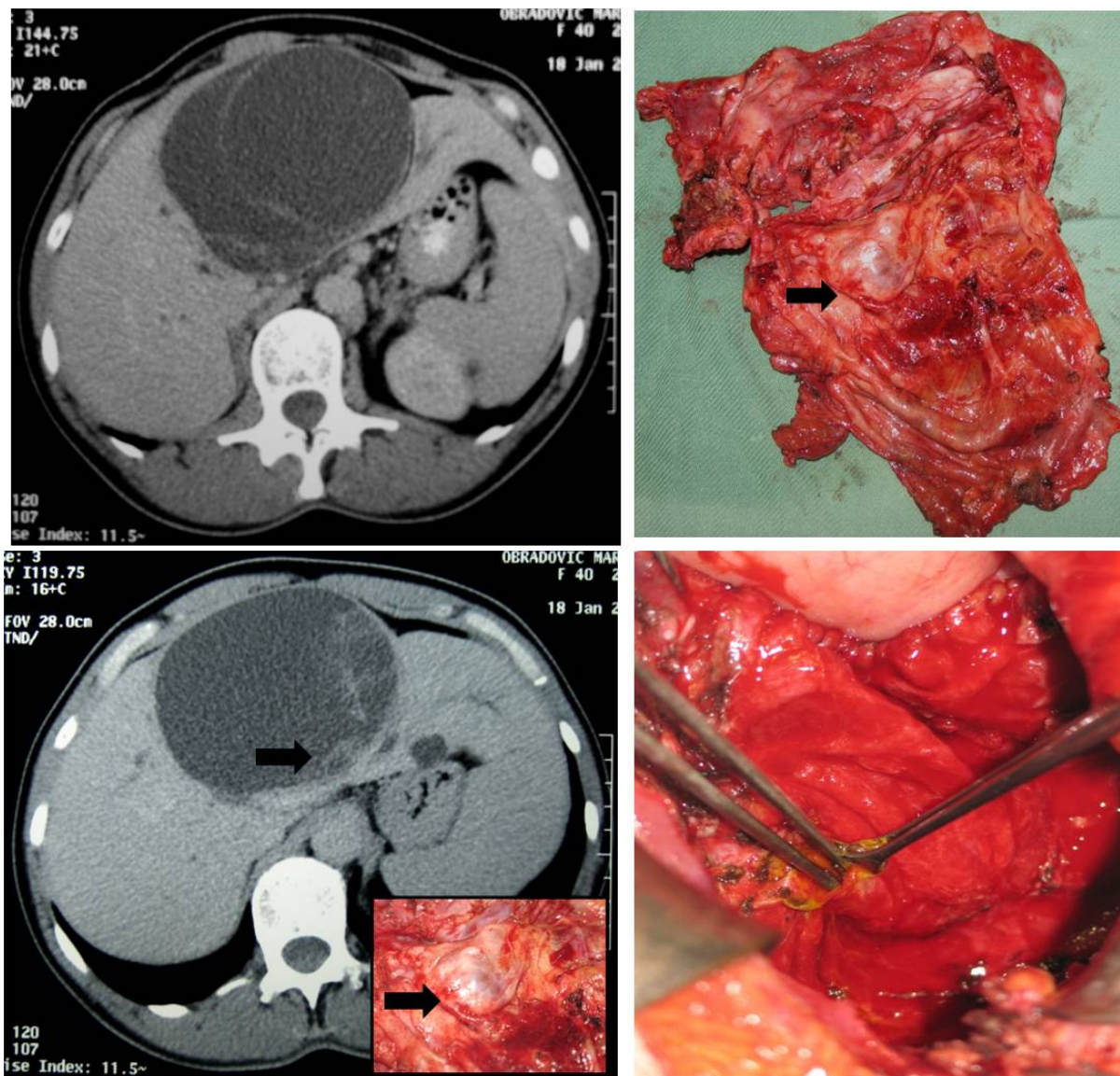
Slika 33. UZ nalaz prikazuje uvećanu jetru sa solidno-cističnom tumorskom promenom, promera oko 150x120mm, koja zauzima donji i srednji deo desnog režnja, kao i veći deo III i IV segmenta jetre, sa znatno zadebljalom kapsulom promera preko 10 mm. Važno je zapaziti brojne proliferacije i muralne nodule unutar zida ciste. Učinjena je leva hepatektomija, odstranjen je tumor i otvoren preparat sa gustim mucinoznim sadržajem i brojnim proliferacijama (naš materijal)

Sonografija omogućava egzaktno opis morfolologije intrahepatičnog tumora i veoma je značajan postupak za razlikovanje tumora i drugih cisti jetre. Ultrazvuk se postoperativno koristi kao pouzdan i vrlo pristupačan metod u praćenju bolesnika, kao i u otkrivanju i pojavi recidiva. Uz pomoć endosonografije može se sa priličnom sigurnošću govoriti i o uvećanim limfnim čvorovima [257-8].

Kompjuterizovana tomografija (CT)

Kompjuterizovana tomografija je veoma pogodna za dijagnostikovanje hepatobilijarnih cističnih tumora jetre. Na CT se ovi tumori pojavljuju kao hipodenzni, pokazuju neregularno zadebljale zidove, interne septe i čvoriće (nodule) na sluzokoži, odnosno na unutrašnjem zidu, sa prominiranjem u lumen cističnog tumora. Pri tom, pojedinačne površine mogu da pokazuju različite vrednosti debljine, što je verovatno usled različite koncentracije mucinoznih, seroznih

ili delom hemoragičnih tečnosti. Posle intravenoznog ubrizgavanja kontrasta moguće je posmatrati bojenje kontrastom u predelu septi i zidova, pri čemu se oni jasnije prikazuju. Takođe se mogu videti intramuralne ili septalne kalcifikacije [247]. Nasuprot sonografiji, CT nudi bolju procenu veličine i prostiranja tumorskih lezija. Može se dobro opisati i odnos prema susednim organima. CT doprinosi boljoj diferencijalnoj dijagnozi cističnih lezija jetre. Ove interne septe sa kalcifikacijama važe kao karakteristika i obeležje benignih cistadenoma. Ako asociraju na nodularne komponente tumora, onda se pre radi o malignom cistadenokarcinomu [95,124]. Ovaj postupak se pokazao kao izvanredan u kontroli recidiva. Matsuoka i saradnici su dokumentovali prvi do sad opisan slučaj maligne transformacije cistadenoma posredstvom CT. [145].



Slika 34. A. CT pokazuje dobro definisanu ovoidnu tumefakciju, niskog denziteta (gustoće), u levom lobusu jetre sa jasnim internim septama **B.** Cistični tumor sa iregularnim papilarnim projekcijama u zadebljalom, nepravilnom

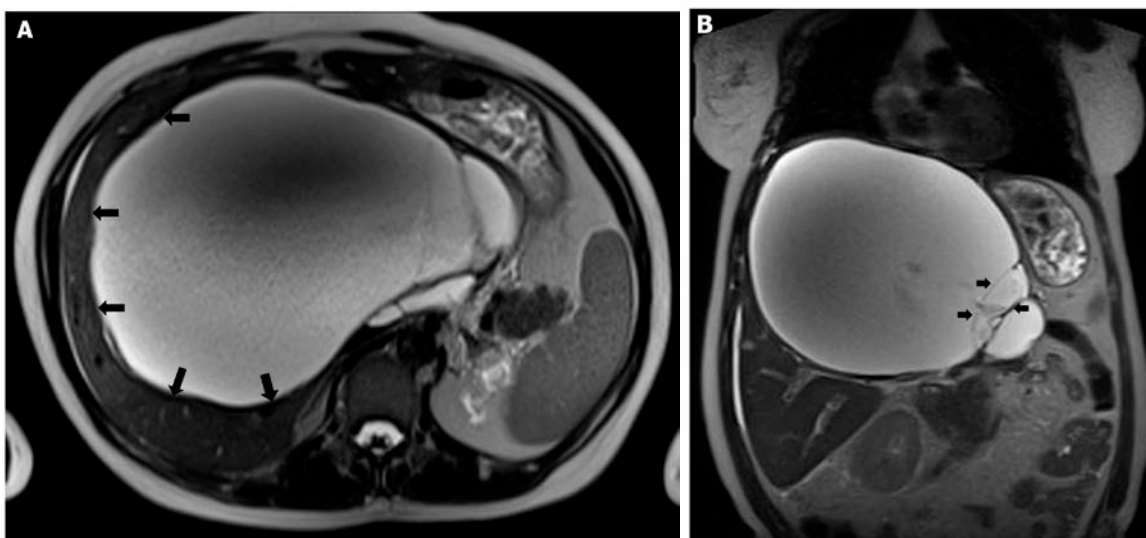
zidu ciste (strelica); intraoperativni nalaz (mala slika u uglu) pokazuje prisutne zidne kvržice (muralni noduli) u kavitetu ciste C. E nukleiran preparat pokazuje veliki hepatobilijarni cistadenom levog lobusa jetre sa solidnom komponentom (strelica), prethodno identifikovane na CT, kao i intraoperativno verifikovanu komunikaciju sa žučnim vodom (naš materijal)

MR (Nuklearna magnetna rezonanca)

U poslednje vreme MR se sve češće koristi u dijagnostici hepatobilijarnih cističnih tumora. Ona pokazuje slične vrednosti kao i CT, mada nudi prednost bolje karakterizacije mekog tkiva, izbegavaju se jonizujuć zraci, pravi poprečni presek, ali i slike više ravni tela [125,159]. Time se dobija tačna procena položaja tumora u odnosu na okolne strukture krvnih sudova i susedne organe. To je važno za dobro planiranje operacije, procene operabilnosti tumora i moguće komunikacije sa žučnim vodovima. Mi smo MR, u kombinaciji sa MRCP, nažalost radili samo kod 11% ispitanika. Tipičan nalaz na MR bilijarnog cistadenoma jeste multilokularna cista s debelim zidovima. Retko su prisutne kalcifikacije ili čvrste lezije koje strče u cistu, što može da ukaže na prisutnost cistadenokarcinoma [95].

Nalazi MR uglavnom ovise o intracističnoj tečnosti, njenom sastavu i angažmanu žučnih vodova. Signal intracistične tečnosti na MR isti je kao kod jednostavnih nekomplikovanih bilijarnih cisti. To je obično hipointenzivno u T1-sekvenci i hiperintenzivno u T2-sekvenci [125]. Razlike mogu da budu posledica intracističnog krvarenja (krvni ugrušci ili methemoglobin) ili proteinskog sadržaja (mucin, sluz) [95]. Posredstvom MR intracistična tečnost se različitim intenzitetom signala, koji je izazvan varirajućom koncentracijom proteina, može bliže okarakterisati kao serozna, muzinozna ili hemoragična [259].

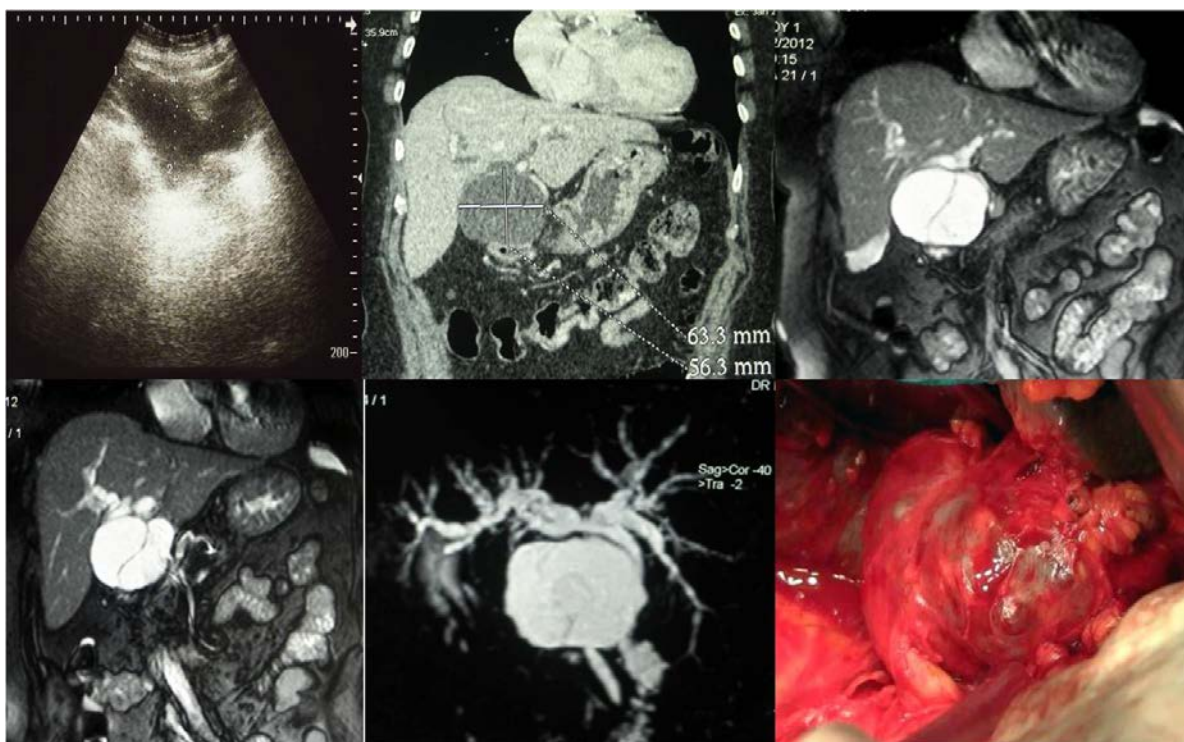
U slučaju krvarenja, difuzno su ili delimično prisutni hipersignal u T1 i hiposignal u T2 [260]. Hipointenzivna mesta u hiperintenzivnoj tečnosti u T2 sekvenci mogu otkriti prisutnost krvnih ugrušaka [261]. Proteinska koncentracija i viskoznost tečnosti mogu da variraju u intracističnom signalu iz hipo- u hiperintenzivno u T1 i od hiper- do hipointenzivno u T2 [159].



Slika 35. A. MR prikazuje gigantski BCA koji zauzima parenhim oba lobusa jetre, pri tom komprimujući i potiskujući deo desnog lobusa put lateralno. B. Prikazane su jasno uočljive interne septe (strelice), kao i zahvaćenost lobus caudatusa (naš materijal)

Na MR se ciste na T1 slici pojavljuju homogeno slabog signala u poređenju sa normalnim parenhimom jetre, od koga se oštro odvaja. Na T2 slici pokazuju pojačan signal, tipično za prazne prostore ispunjene tečnošću [125,234]. Ovi znaci nisu specifični, pošto su objavljeni slučajevi sa T1 hiperintenzitetom i T2 hipointenzitetom i kod drugih oboljenja jetre [262].

U literaturi je opisano vrlo malo slučajeva bilijarnih cistadenoma sa intraduktalnim tumorskim rastom. Obično su prikazane dilatacije intrahepatičnih žučnih vodova koje BCA čine svojim rastom i kompresijom na okolne strukture. Mi smo kod naše pacijentkinje uz pomoć MR i MRCP prikazali upravo ekstrahepatičnu formu BCA sa intraduktalnim rastom u predelu zajedničkog žučnog voda (ductus hepatoholedochusa). MR je korisna metoda u otkrivanju intraduktalnih tumorskih ekstenzija. Posebna pažnja mora da se posveti uklanjanju celog tumora. Recidivi kod nepotpune resekcije ekstrahepatičnog BCA mogu da se jave i u 90% slučajeva [98]. MR zbog svega navedenog važi kao dopunski postupak, uz US i CT, u preoperativnoj dijagnostici ovih tumora. Ona je korisna i za postoperativno praćenje, naročito recidiva i metastaza. Mana MR su visoki troškovi i ograničena raspoloživost, pa iz tih razloga još uvek, bar u našoj zemlji, ne spada u rutinske postupke.



Slika 36. US, CT, MR i MRCP sa ekstrahepatičnom lokalizacijom BCA (hepatoholedohus), koja može vrlo lako da bude zamenjena sa cistom holedohusa. U donjem desnom uglu intraoperativni nalaz cističnog tumora u hilusu. Učinjena je resekcija hepatoholedohusa zajedno sa tumorom i rekonstrukcija na izolovanoj jejunalnoj vijuzi po Rouxu. PH nalaz je potvrdio da se radi o BCA sa malignom alteracijom (naš materijal)

Angiografija

Angiografija može da bude od koristi u proceni celijačnog trunkusa, gornje mezenterične arterije i arterija jetre. Retko vodi do dijagnoze i pre se posmatra kao dodatna dijagnostička metoda. Od pomoći je kod preoperativne procene vaskularne anatomije i donošenja zaključka u vezi sa nekim mogućim diferencijalnim dijagnozama (na primer hemangiom). Mi smo je radili u samo dva slučaja, i to na samom početku bavljenja ovom problematikom, kada druge dijagnostičke metode poput MRi MRCP, endo-US i CT angiografije nisu bile dostupne. Kod oba pacijenta lokalizacija tumora bila je u hilusu jetre i postojala je opravdana bojazan i sumnja da se eventualno radi i o aneurizmi neke od arterija te regije. BCA imponuje kao hipovaskularna tumefakcija sa obiljem kontrastnog sredstva u zidovima ciste. Intrahepatični krvni sudovi su najčešće komprimovani, lučno razapeti i potisnuti. Nepravilnosti u morfologiji krvnih sudova, infiltracije, nepravilna suženja sa nareckanim ivicama i suženim lumenom ponekad i potpuno opstruisanim, mogu da se uzmu kao kriterijumi za malignu alteraciju, a time i za razlikovanje BCA i BCACa [147]. Veliki tumori mogu da prodru i u ograničene krvne sudove, na primer arterije jetre i njihove grane, art. gastroduodenalis ili venu portae. Najvažnije

pitanje, koje uz pomoć angiografije treba da se razjasni, jeste vaskularna infiltracija, a time i „staging“ i operabilnost tumora. Ipak, ispitivanja arterijskog sistema jetre kod bolesnika kojima se planira elektivna resekcija jetre zbog tumora ima svoju vrednost. Pored toga što daje preoperativni uvid u vaskularizaciju tumora, ona prikazuje izvanrednu mapu arterijskog sistema odgovarajućeg lobusa jetre koji je predviđen za resekciju, a ukoliko je potrebno može da se koristi i za ispitivanje portnog sistema. Naime, venska faza angiograma, nakon ubrizgavanja kontrasta, prikazaće sistem vene porte, pa mogu da se otkriju kompresije, infiltracije, abnormalni kolateralni sistem i portna hipertenzija, što je od velike važnosti za procenu i samu koncepciju operacije.

Endoskopska retrogradna holangiopankreatikografija (ERCP)

ERCP se koristi za preoperativno anatomsko prikazivanje i analizu sistema žučnih puteva. Mi smo ga kod naših pacijenata koristili samo u jednom slučaju, kad smo pokazali komunikaciju ciste sa tumorom, gde je ERCP uz MRCP bio od velike koristi [263]. Kod pacijenata sa bilijarnom opstrukcijom dijagnostički je veoma dragocena. Ovaj pregled može i postoperativno da dokaže povrede žučnih vodova i sa tim povezane fistule, eventualne terapijske ugradnje stenta ili papilotomije [161,208].

Aspiracija tankom iglom i perkutana drenaža

Biopsiju (aspiraciju) jetre iglom prvi je koristio Paul Ehrlich 1883. godine. Potom je dugo korišćena za dijagnostikovanje apscesa jetre, da bi potom kao metoda bila potpuno zaboravljena sve do 1940. godine, kad je obnovljena zbog patohistoloških nalaza jetre.

Aspiraciju sadržaja ciste finom iglom pod kontrolom US radili smo u samo dva slučaja. Citologija je u oba navrata bila negativna na maligne ćelije. S obzirom na rizik koji ona nosi, nismo imali nikakav benefit od ove metode. Ako je praktično nemoguće isključiti malignu transformaciju BCA pre operacije, treba uložiti svaki napor da se cistadenomi izdiferenciraju od bilijarnih ili parazitarnih (ehinokoknih) cisti, kao i od drugih benignih tumora sličnog radiografskog izgleda. Stoga neki autori smatraju da aspiracija tankom iglom pod kontrolom ultrazvuka može da bude od koristi za dalje dijagnostičko pojašnjenje atipičnih bilijarnih cisti. Pored FNB, kod jednog pacijenta je preoperativno urađena i perkutana drenaža cistične formacije sa gustim sadržajem, sa pretpostavkom da se radi o apscesu ili ehinokoknoj cisti (dobijao je i Albendazol nakon toga). Međutim, tek nakon definitivne hirurške intervencije potvrđeno je da se radi o BCACa. Nakon praćenja od 64 meseca i recidiva koji se pojavio

nakon 38 meseci od primarne operacije, pacijent je umro sa prisutnom diseminacijom osnovne bolesti i infiltracijom trbušnog i dela zida grudnog koša (drenažni put!!!). Regev i sar. navode da je kod 50% slučajeva simptomatskih SC jetre kojima je rađena perkutana aspiracija (najčešće da bi se ublažili simptomi) dolazilo do pojave recidiva koji je bio praćen i povratkom simptoma u roku od 3 nedelje do 9 meseci (srednja vrednost 4 ½ meseca) [128].

Neki autori smatraju da dobijena intracistična tečnost može da posluži za određivanje tumor markera i citološku analizu sadržaja, a time i za diferenciranje mucinoznih cistadenoma od neneoplastičnih cisti i apscesa [158,164,187,264]. Mi se, na osnovu naših rezultata koji su pokazali porast tumorskih markera (CA19-9) i kod jednostavnih cisti, ne možemo složiti sa ovom konstatacijom (vidi **tabelu 114**).

Treba dobro i kritički razmotriti primenu i korist ove metode. Pre svega, mora se imati u vidu ograničena mogućnost citologije zbog loše celularnosti briseva, ali i zbog dominantne tečnosti u tumoru.

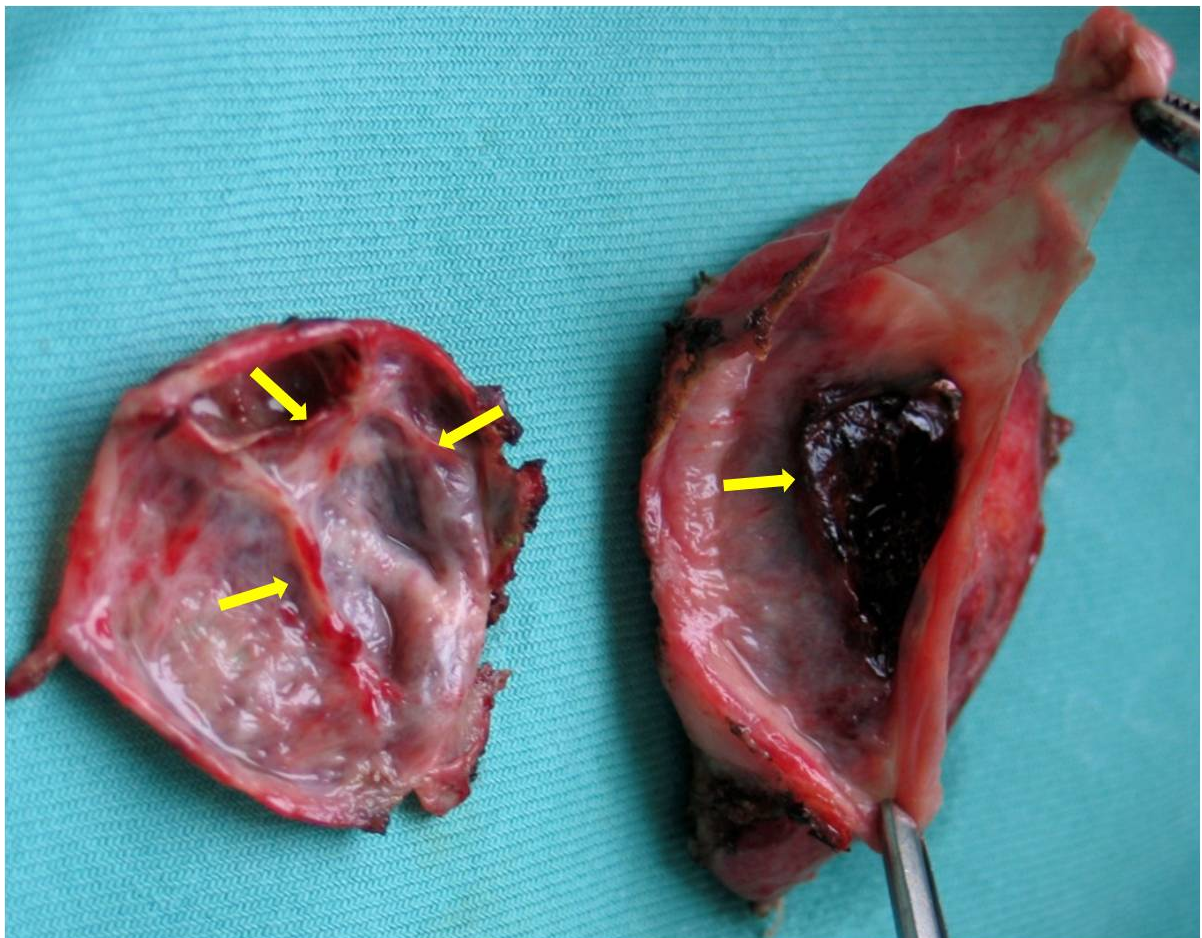
Aspiracija finom iglom koja bi se koristila u diferencijaciji BCA i BCACa svakako je nepotrebna, posebno kada su neoplastični fokusi toliko mali da se teško mogu otkriti. Maligne ćelije vrlo često nije moguće detektovati [143]. Važno je napomenuti da se u jednom BCACa benigne i maligne površine često nalaze jedna pored druge, tako da benigna citologija ne može da se prenese na ukupan tumor. Postoji takođe opravdana zabrinutost od širenja malignih ćelija duž puta iglene biopsije i zbog toga ona nije deo rutinske prakse u dijagnostikovanju lezija jetre koje postavljanje konačne dijagnoze pre operacije čine još težom. Ukoliko je operacija planirana, aspiracija finom iglom je potpuno nepotrebna i treba je izostaviti. Uzevši sve navedno u obzir, može se zaključiti da se FNB (ili **FNA**) ne smatra delom rutinske prakse u lečenju cističnih lezija jetre i njenu primenu je neophodno razmatrati pod vrlo strogim kriterijumima, od slučaja do slučaja [106]. Ukratko, verovatna dijagnoza bilijarnog cističnog tumora u većini slučajeva može se postaviti samo snimanjem, bez potrebe za finom iglenom aspiracijom (FNA). Perkutana drenaža ima primenu kod eventualnih postoperativnih komplikacija i stvaranja apscesnih kolekcija na mestu kaviteta operisanog BCA.

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza bilijarnih BCA i BCACa obuhvata sve slike bolesti, koje korišćenim dijagnostičkim metodama mogu da se prepoznaju kao cistične lezije [245]. Tu, na primer, spadaju jednostavne kongenitalne ciste jetre, ehinokokne ciste, hemoragične ciste, piogeni

apscesi, cistični sarkomi, mezenhimski hamartom, holedohalne ciste, IPMN žučnih vodova i bilijarna papilomatoza. Jednostavne ciste jetre obično nemaju interne septe i iregularna ograničenja. Najizazovnije diferencijalnu dijagnozu može da predstavlja hemoragična cista, gde se ultrasonografski vizualizuju unutrašnja zgrušavanja kao papilarne proliferacije i pseudokvržice. U ovakvim primerima MR može da bude ključna u postavljanju ispravne dijagnoze, demonstrirajući nivo tečnost-tečnost unutar ciste sa tipičnim T1 hiperintenzitetom u svom zavisnom delu [159].

Kompjuterizovana tomografija je pokazala sledeće parametre u razlikovanju male jednostavne ciste u odnosu na metastaze: osetljivost (76,9%), specifičnost (61,6%) i tačnost (67,3%) [265]. MR je prilikom diferencijacije ova dva entiteta pokazala prednost u odnosu na CT na osnovu sledećih parametara: osetljivosti (96,6%), specifičnosti (96,8%) i tačnosti (96,7%) [265]. Iako apscesi jetre i ehinokokne ciste mogu da izgledaju kao BCA i BCACa prilikom snimanja, njihovu razliku treba praviti na osnovu specifičnosti kliničke slike.



Slika 37. Odstranjen BCA jetre sa krvarenjem i koagulomom (strelica) u samom zidu, koji je imitirao papilarne proliferacije i zidne kvržice, može pogrešno da sugerise da se radi o BCACa. Jasno vidljive interne septe (strelice) (naš materijal)

Mi smo, analizirajući naše slučajeve prikupljene za poslednjih 20 godina, zaključili da se u okviru diferencijalne dijagnostike vrlo retko razmišljalo o BCA, posebno o njegovoj malignoj formi BCACa. To je verovatno bila posledica njihovog inače retkog javljanja, a manje se i mislilo na tu formu cističnog tumora, delom zbog nespecifičnosti simptoma, a delom zbog slabije informisanosti o njegovim karakteristikama.

U prilog ovim konstatacijama govore i rezultati koje smo zabeležili kao preoperativnu dijagnozu kod ispitivane populacije. Najčešće su bile zastupljene dijagnoze ciste jetre 22/46 (47,8%), koje su smatrane uglavnom kao jednostavne ciste, sa vrlo malim procentom sumnje na BCA. Preoperativna dijagnoza ehinokokne ciste postavljena je kod 28,3% pacijenata (13/46), ekstrahepatične ciste kod 15,2% (7/46), a cističnog tumora (BCA) kod 8,7% (4/46) pacijenata. S druge strane, ono što je najvažnije napomenuti jeste da smo, kao posledicu navedenog, **imali srazmerno mnogo neadekvatnih operacija** koje su podrazumevale pre svega fenestraciju ciste, marsupijelizaciju i slično (laparoskopskom ili otvorenom tehnikom) i koje su redovno dovodile do recidiva u vrlo kratkom vremenskom roku.

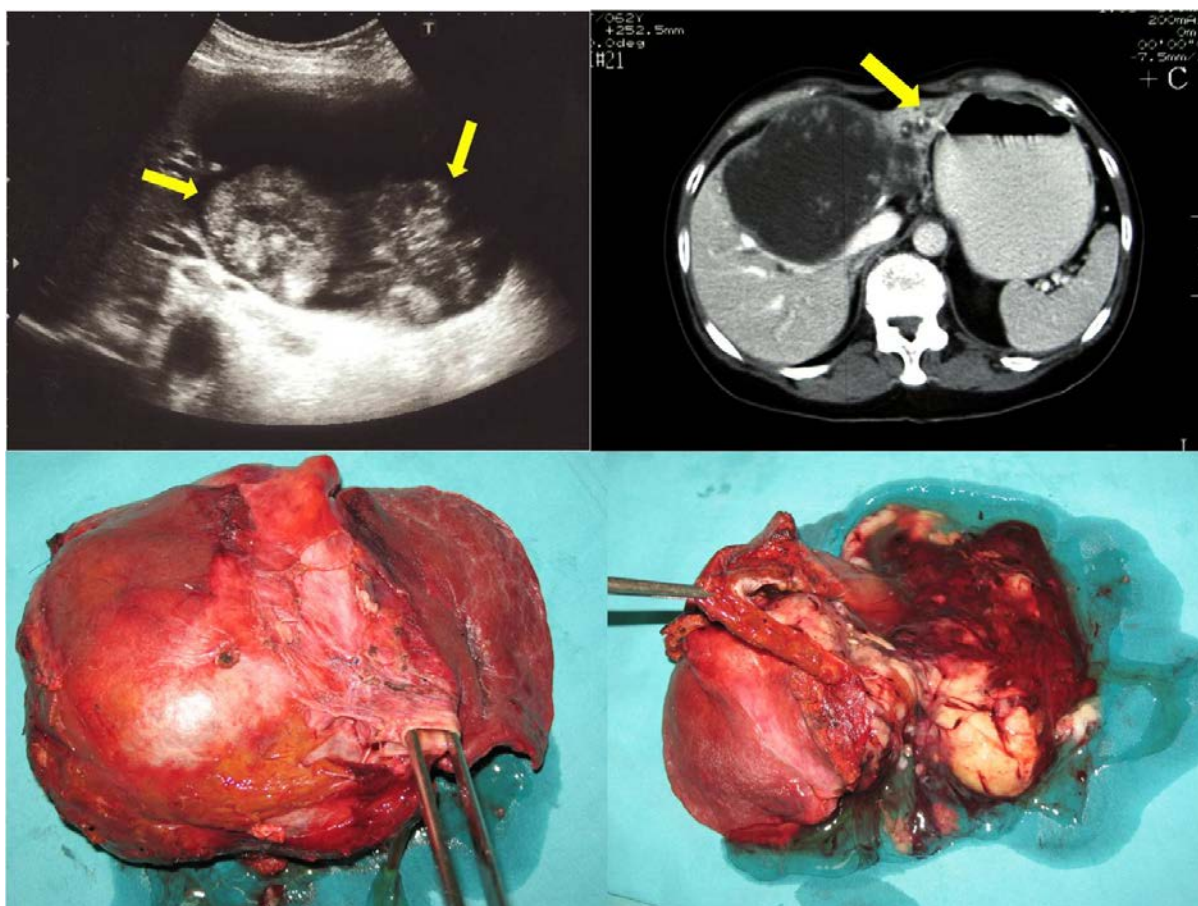
Fenestracija ili slične procedure (palijativne procedure u odnosu na BCA), rađene su kod ukupno 28,3% pacijenata (13), što predstavlja relativno visok procenat ili 1/3 svih operisanih. Ako opet pogledamo preoperativne dijagnoze, fenestracija je rađena kod 38,5% (5/13) ispitanika sa „jednostavnom cistom“, (46,2%) (6) sa „ehinokoknom cistom“, a po jednom kod preoperativno dijagnostikovane ekstrahepatične ciste i cističnog tumora. Statistički gledano, nije zabeležena značajna razlika u zastupljenosti preoperativne dijagnoze u odnosu na vrstu operacije ($p > 0,05$). Na osnovu naših rezultata može se zaključiti da je preoperativna dijagnoza važna u planiranju i izvođenju definitivne operacije, da ju je teško tačno postaviti zbog nespecifičnosti simptomatologije i da se dijagnostičkim procedurama najčešće može „posumnjati“, ali ne i čvrsto tvrditi da se radi o BCA ili BCACa. Preoperativno donesena pretpostavka, utemeljena na nalazima UZ, CT i MR, da je lezija benigna, nije sigurna i zbog toga nije preporučljiva [158]. Ova konfuzija u diferencijalnoj dijagnostici nastaje zbog sličnosti radioloških nalaza i morfoloških karakteristika nekih lezija jetre koje navodimo.

Jednostavne (simplex) ciste jetre

Jednostavne jetrene ili kongenitalne ciste benigne su razvojne lezije koje ne komuniciraju s bilijarnim stablom [266]. Mogu se pojaviti pojedinačno ili kao multiple i mogu da budu urođene ili stečene. Najčešći izveštaji o zastupljenosti ovih cisti u odnosu na benigne lezije jetre i tumore variraju između 1 i 20%. Ciste su obložene slojem kubičnih ćelija i najčešće su ispunjene sa dosta serozne tečnosti. Obično se otkrivaju sasvim slučajno. Kad svojim rastom komprimuju okolinu, pre svega žučne vodove i krvne sudove, postaju simptomatske [267]. Na US nalazu cista se pojavljuje kao anehoičan (crn) prostor, s dobro definisanim rubovima. Krvarenja unutar cistične šupljine u vidu proliferacija mogu da oponašaju BCA ili čak BCACa, predstavljajući veliku dijagnostičku enigm, naročito ukoliko postoji i interna septa [267]. Prilikom kompjuterske tomografije, njihov tečni sadržaj može se uopšteno odrediti od 0 do 15 Hounsfield jedinica. Primenom i.v. kontrasta ne dolazi do bolje vizualizacije zida ciste. Mogu su otkriti i magnetnom rezonancom (T1 snimak= tamno; T2 snimak= svetlo, s visokim intenzitetom signala).

Intraduktalna papilarna mucinozna neoplazija jetre (IPMN)

Donedavno su bilijarni intraduktalni papilarni mucinozni tumori jetre (IPMN) sporadično referisani u literaturi [268]. Još je manje opisano slučajeva cističnih IPMN koji oponašaju BCA i BCACa [269-71]. Ovi cistični tumori komuniciraju sa žučnim vodovima u kojima se nalaze promenljive količine lepljivog mucina koji pravi opstrukciju, što dovodi do opšte ili segmentne dilatacije žučnih vodova [270]. Terada i saradnici opisali su slučaj intraduktalne papilarne neoplazme žučnog voda, koja se javila kao velika cistična masa sa papilarnim proliferacijama [132]. Aoki je 2005. godine opisao IPMN koji je oponašao BCA. Naglašeno je da ova neoplazma kao cistična varijanta vrlo često imitira BCA ili BCACa. I pored toga što se mogu zameniti u dijagnostici, diferencijacija ove dve bolesti može da ima mali terapijski značaj, s obzirom na to da je izbor lečenja uvek totalna hirurška ekscizija. Opreznost je neophodna jer kod cističnog IPMN može doći do površinskog širenja tumora, uključujući i različitu dužinu zahvaćenog žučnog voda koji je normalnog izgleda [268].



Slika 38. US i CT prikazuju cističnu formaciju u jetri sa papilarnim proliferacijama (strelica), cistični IPMN koji imitira BCA sa dilatacijom žučnih vodova proksimalno od tumora (strelica). Učinjena je leva hepatektomija, odstranjen preparat pokazuje dilatiran žučni vod iz koga se cedi lepljiv mucinozan sadržaj, koji ispunjava lumen. Proliferacije sa hemoragičnim sukrvičavim sadržajem intracistično (naš materijal)

Apscesi i hematomi mogu da pokažu neregularna ograničenja zidova i unutrašnji eho na sonografiji. Citologija nakon aspiracije tankom iglom može da bude od pomoći, međutim, kao što smo već rekli, ona ima ograničenu i strogo selektivnu primenu. Kod prisustva malignih ćelija, mucina ili povišenih tumorskih markera u tečnom sadržaju ciste ove dijagnoze mogu da se isključe. Zavisno o njihovom uzroku, jetreni apscesi su klasifikovani kao (1) piogeni ili (2) parazitski. Ovaj faktor u velikoj meri određuju diferencijalna dijagnoza, dijagnoza i terapija. Sveže nastali apscesi obično imaju nejasne margine, a nakon konsolidacije su okruglog ili eliptičnog oblika. Nekad se mogu uočiti kao potvrda apscesa i mehurići gasa. Apscesi su najčešće hipoehogeni, niske gustoće. Dobro uzeta, izdašna anamneza, klinička slika infekcije (sepsa, temperatura, leukocitoza) smernica je u kom pravcu treba da razmišljamo [99,272].

Ehinokokne ciste mogu da pokažu sliku vrlo sličnu cistadenomu, pri čemu su ciste ćerke nešto manje i uniformnije i pokazuju tipičnu „šaru pčelinjeg saća“. Pozitivan test antitela na ehinokokus takođe je koristan, ali se ne može uzeti kao potpuno pouzdan i tačan. Mi smo u našoj seriji ispitanika sa BCA kod 15,4% (4/26) od 26 urađenih BET imali njegovu lažnu pozitivnost, što govori u prilog ovoj konstataciji.

Mezenhimski hamartomi su vrsta veoma retkih dobroćudnih tumora, koji mogu da liče na cistadenome. Maresch R. prvi je još 1903. godine opisao hamartom kao tumor cistične strukture, ali je termin mezenhimski hamartom prvi upotrebio Edmondson 1956. godine [201]. Oni se uopšteno pojavljuju kod male dece, mlađe od 2 godine (najčešće već u prvoj godini života) i više su hipervaskularni, sa jasnim patološkim krvnim sudovima. Češće se nalaze u desnom režnju jetre, rastu vrlo brzo i progresivno, a dečaci su češće pogođeni nego devojčice. U odraslih, mezenhimski hamartom je redak. Njegov ubrzan rast neki dovode u vezu sa stimulacijom steroidima. Hamartom ostaje asimptomatski do postizanja određene veličine, kad slično BCA, kompresijom na okolinu dovodi do izvesne simptomatologije. U svojoj unutrašnjosti cista sadrži najčešće žućkast sadržaj. Opisana je takođe i maligna transformacija. Zbog svoje sklonosti da raste i moguće maligne transformacije, smatra se da je hirurška ekscizija obavezna [273].

Nediferencirani sarkomi se posmatraju kao maligni pandan mezenhimskim hamartomima. Mogu se pojaviti kod dece, mladih i odraslih mlađe životne dobi. Pri tome se pokazuju kako cistične, tako i solidne komponente [274].

Cistične metastaze mogu da potiču od adenokarcinoma ovarijuma, karcinoma želuca, karcinoma endometrija, nekih neuroendokrinih tumora ili sarkoma. Dosta su retke, ali trebalo bi ih uvek povezivati u diferencijalnoj dijagnozi cističnih neoplazmi jetre.

Druga retka oboljenja, kao što su policistična degeneracija bubrega i jetre ili idiopatski prošireni žučni putevi (Carolijev sindrom) ne bi trebalo da se ne razmatraju kada je u pitanju diferencijalna dijagnostika []. I kod njih je moguća maligna transformacija.

I cistični primarni hepatocelularni karcinomi, kavernozi hemangiomi ili holecistični limfangiomi mogu na US, CT i MR da pokažu multilokularne cistične lezije [234,275]. Hemangiomi kod 20-30% slučajeva mogu da imaju multiplu formu [276].

Uzevši sve u obzir, kada se sumnja na BCA prilikom diferencijalne dijagnostike je neophodno uvek misliti i na njegovu malignu stranu, BCACa. Današnji radiološki postupci predstavljaju

dobro oruđe u preoperativnoj dijagnostici hepatobilijarnih cističnih tumora, međutim, oni dopuštaju samo pretpostavku, ali ne i potpunu i sigurnu potvrdu. Uprkos nespecifičnim kliničkim simptomima, ultrasonografski dijagnostikovana multilokularna cistična neoplazma jetre, koja je potvrđena na CT, MR ili angiografiji, trebalo bi da pobudi sumnju na BCA ili BCACa. I pored svega navedenog, konačna dijagnoza se uvek postavlja definitivnim patohistološkim pregledom.

Terapija

U prošlosti su mnoge terapijske mere, kao što su aspiracija, sklerozantna terapija etanolom i minociklinom, fenestracije, marsupijelizacija, unutrašnja drenaža (Roux-en Y), kao i resekcija pokušavane radi lečenja BCA [171]. Međutim, pokazale su se vrlo neefikasnim, osim radikalnih procedura kao što su enukleacija (ablacija) i resekcija. Zabeležena je stopa recidiva 100% posle aspiracije, skoro 90% nakon delimične ekscizije i 20% posle kompletne ekscizije ili resekcije [146,172]. Kompletna resekcija bilijarnih cističnih tumora, s obzirom na sklonost ka recidivu i potencijalu za maligne promene, trebalo bi da bude izabran tretman kad god je to moguće, posebno zato što je razlikovanje između BCA i BCACa (preoperativno i intraoperativno) i utvrđivanje njihovog malignog potencijala izuzetno teško, pa se smatra da je totalna ekscizija (resekcija, ablacija) idealna jer može da ponudi najbolje šanse za izlečenje. Ona može da bude jedina i definitivna terapija [122,143,148,172,178,202,253,277]. Operacija će, pored sigurnosti hirurškog lečenja, omogućiti pravilno, detaljno histološko ispitivanje ciste i adekvatnu klasifikaciju. Naravno da će od opšteg stanja pacijenta, anatomskog položaja ciste i iskustva hirurga biti donesena odgovarajuća odluka o daljem modalitetu hirurškog lečenja. U skladu s tim, neki autori su predložili i transplantaciju jetre kod bolesnika sa velikim centralno lociranim BCA i bilobularnom zahvaćenošću jetre [175,263,278]. Naše iskustvo, a i izveštaji drugih autora, govore u prilog tome da ablacija (enukleacija) tumora, ako se pažljivo i polako radi, može da se planira i kod izuzetno velikih cističnih lezija, gde su i krvni sudovi i žučna kesa komprimovani ili zahvaćeni i da može dati zadovoljavajući ishod [148]. Nekad može biti teško odvojiti zid cistadenoma, posebno nakon ranijih postupaka ili infekcije unutar ciste, a ukoliko se to pokaže problematičnim i rizičnim uvek je bolje uraditi resekciju. Naročitu pažnju treba posvetiti velikim, centralno postavljenim BCA jer predstavljaju poseban problem zbog često intimnog kontakta sa jetrenim venama, venom porte i žučnim vodovima pa su ponekad povrede tih struktura neizbežne [119,136]. Da bi se to izbeglo jedino rešenje može da bude transplantacija jetre [175].

Mi smo ablaciju radili kod 27/46 (58,7%) naših ispitanika, čija je prosečna starost bila $56,74 \pm 13,00$ godina. U 41% slučajeva najčešći simptom je bio bol ispod desnog rebarnog luka, dok je potpuno asimptomatskih bilo 26%. Medijana dužine trajanja simptoma kod bolesnika kojima je urađena ablacija iznosila je 3,0 (10,5 IQR), a medijana dužine evolucije bolesti 60,0 (90,0 IQR). Medijana veličine cističnih lezija iznosila je 8,7 (opseg 3,0-35,0). BET je rađena kod 18 ispitanika, potvrdu BCA imali smo u 15/18 (83,3%) slučajeva, neodređen nalaz „benigno“ u 2 (11,1%) i nalaz maligniteta kod 1 (5,6%). Interesantno je napomenuti da je kod lokalizacije tumora u levom lobusu jetre najčešće rađena ablacija - 15 (55,6%), kao i resekcija jetre 3/6 (50,0%). Nije uočena statistički značajna razlika u odnosu na vrste rađenih operacija kod naših ispitanika ($p > 0,05$). Isto tako, važno je napomenuti da je, zbog same hirurške tehnike ablacije, ona znatno lakše izvodljiva kod pacijenata koji imaju tzv. „ovarijalnu stromu“ (OS) zbog postojanja plana i klivaža u odvajanju tumora od parenhima jetre. Mi smo u našoj seriji imali 13 (48,1%) ispitanika kojima smo radili ablaciju kod kojih je patohistološkim nalazom potvrđeno postojanje OS. Sve ablacije su urađene bez ozbiljnijeg intraoperativnog gubitka krvi i ordiniranja transfuzije.

Ustanovili smo, takođe, značajnu statističku razliku u distribuciji ispitanika sa lokalizacijom u desnom lobusu jetre i obostranom lezijom u odnosu na vrstu operacije koja je rađena ($p = 0,016$). Kod ovih pacijenata znatno je češće rađena fenestracija - 10 (76,9%). Izbor ove hirurške procedure možda se može objasniti znatno većim rizikom zbog nepristupačnosti i verovatne kolizije sa vaskularnim i bilijarnim strukturama. Pored toga, medijana veličine lezija kod pacijenata kojima je rađena fenestracija bila je nešto veća i iznosila je 11,0 (opseg 4,0-31,0 cm). Sve ovo bi moglo ići u prilog tome zašto je korišćena ova jednostavnija i u osnovi manje rizična procedura. Treba dodati i činjenicu da je na biopsiji „ex tempore“ (BET) kod 85,7% (6) pacijenata kojima je rađena fenestracija nalaz bio neodređen („benigno“), pa se hirurg najverovatnije i zbog toga pogrešno odlučivao za ovu proceduru.

Ovi „konzervativni“ postupci, koji se primenjuju u terapiji cistadenoma, kao što su drenaža, fenestracija ili aspiracija ciste, marsupijalizacija ili parcijalna resekcija ciste, posmatraju se kao palijativne hirurške procedure. One mogu da budu rezervisane samo za one slučajeve u kojima totalna ekscizija (ablacija) i radikalna resekcija mogu da ugroze osnovne strukture jetre i gde tehnički nisu izvodljive, pre svega kod velikih centralno lociranih tumora/cisti. Za takve slučajeve indikovana je transplantacija jetre [175]. Ona bi došla u razmatranje kod tumora oba režnja jetre, kada se isključe sve ostale terapijske opcije i kada je pacijent ocenjen kao neko ko

ispunjava neophodne kriterijume za transplantaciju, kao i kada su šanse za uspeh dobre [122,169,175].

S druge strane, postoji dilema između navedene palijativne procedure i transplantacije jetre koju preporučuju neki autori [122,175,263,278]. Tu se dugoročna imunosupresivna terapija kod transplantacije mora staviti u balans s rizikom od maligne alteracije koja je procenjena na 20% slučajeva [122,131]. Činjenica je da kod spomenutih „palijativnih procedura“ postoji značajan rizik za progresiju tumora i pravi benigni tumor pokazuje tendenciju da recidivira ili da alterira u cistadenokarcinom [142,145,174,187,279].

Mi smo kod naših ispitanika zabeležili recidiv kod 76,9% (10/13) kojima je rađena ovakva „palijativna procedura“ (fenestracija), dok kod je radikalno operisanih ablacijom recidiv imalo 11% (3). Kod resekcije jetre recidiv nije zabeležen. Postoji statistički značajna razlika u učestalosti recidiva između bolesnika kojima je rađena ablacija i fenestracija ($p < 0,001$), tj. recidiv se znatno češće sreće kod bolesnika kojima je rađena fenestracija. Kod trajanja operacije takođe je zabeležena statistička značajnost između ispitivanih grupa, tj. fenestracija traje znatno kraće od ablacije i resekcije ($p = 0,017$). Resekcija jetre rađena je kod 13% (6) ispitanika, od toga je kod 33,3% (2) zabeležena „low grade“ displazija i kod 16,7% (1) malignitet (BCACa). Nije zabeležen recidiv u praćenju ovih bolesnika, a 1 bolesnica umrla je nakon 98 meseci od primarne operacije BCA (segmentna resekcija jetre S 2) zbog verifikovanog karcinoma jednjaka i metastaza u jetri.

Potpuna ekscizija tumora je izbor lečenja za BCA. Svaka parcijalna ekscizija, fenestracija, marsupijelizacija, uvek dovode do lokalnog recidiva, što je evidentno iz naše serije i serije drugih autora [98,128,172,263]. Hirurgija može da bude zastupljena primenjivanjem metoda enukleacije, klinaste resekcije, resekcije jetre (velika, mala), ali u literaturi postoji značajna podrška za enukleaciju (ablaciju) kao postupak izbora [263,280]. Za razliku od HCC-a, selektivni vaskularni tretmani, kao što su podvezivanje arterija jetre i arterijska embolizacija, nisu korisni zbog inherentne prirode tumora. Gledajući distribuciju ispitanika u odnosu na ukupan mortalitet i izvedenu hiruršku proceduru, umrlo je 11,1% (3/27) pacijenata kojima je rađena ablacija, 15,4% (2/13) kojima je rađena fenestracija i 16,7% (1/6) kojima je učinjena resekcija jetre i tu nije zabeležena statistička značajnost ($p > 0,05$). Zbog svega ovoga bi ovim metodama tretiranja (fenestracija, aspiracija, sklerozacija, marsupijelizacija itd...), koje se praktikuju kod jednostavnih cisti jetre, trebalo prići s velikom rezervom i oprezom [120-

1,138,175]. U svakom slučaju, odluku o daljem lečenju ovakvih bolesnika treba staviti u dalje razmatranje.

Kad je u pitanju cistadenokarcinom (BCACa), jedan broj autora smatra da treba preduzeti radikalnu resekciju tumora sa pograničnim parenhimom jetre po striktnim onkološkim propisima [120,135,143,148,171,176]. Pri tom, u zavisnosti od širenja i lokalizacije tumora, dolaze u obzir resekcija segmenta jetre ili lobektomija. Kod kompresije i bliskog kontakta između zida ciste tumora i hepatičnih žučnih vodova, odnosno kod infiltracije tumora u žučni vod, trebalo bi da slede i disekcija i resekcija zahvaćenog žučnog voda. Da bismo obezbedili protok žuči, nekad je neophodna i enterostomija (holangiojejunostomija) između žučnih vodova obe strane jetre ili stavljanje T-drena [178,208].

Analizirajući patohistološke nalaze naših ispitanika kojima smo radili ablaciju u odnosu na pojavu displazije i maligne alteracije, zabeležili smo „low grade“ displaziju kod 14,8% (4/27) i malignu alteraciju u BCACa kod 7,4% (2/27). Praćenjem ovih bolesnika nismo zabeležili recidiv nakon operacije, mada se ona kod malog broja ispitanika sa BCACa, operisanih ovom metodom, pokazala kao uspešna. S druge strane, kod 15,4% (2/13) ispitanika kojima je rađena fenestracija zabeležen je BCACa (oba su bili muškarci). Jedan je umro nakon mesec dana, a drugi nakon 64 meseca (recidiv zabeležen nakon praćenja od 38 m).

Starost pacijenata kojima je potvrđen malignitet (BCACa) iznosila je $63,80 \pm 9,910$, nije zabeležena statistički značajna razlika u odnosu na starost pacijenata sa BCA ($55,59 \pm 13,183$), iako je ona znatna. Međutim postoji veoma statistički značajna razlika u zastupljenosti polova između bolesnika sa BCA i BCACa, jer je muški pol češće imao malignu formu ovog tumora ($p=0,009$). Zabeležili smo takođe (iako je relativno mali broj ispitanika sa BCACa) podjednaku zastupljenost u oba lobusa jetre, dok je nešto češća bila kod ekstrahepatične lokalizacije 40% (2/5) iako nije zabeležena statistička značajnost. Kod svih 5 BCACa zabeležena je multilokularna cista i evidentirano je da postoji statistički značajna razlika u odnosu na pojavu multilokularnosti i definitivni patohistološki nalaz ($p=0,040$). Što se tiče samog sadržaja ciste, u 3 slučaja verifikovan je bistar mucinozan sadržaj. U dva slučaja verifikovana je kombinacija – u jednom slučaju mucinozno/hemoragičnog i u drugom mucinozno/bilijarnog sadržaja. Ovarijalnu stromu imalo je 60% (3/5) ispitanika i nije zabeležena statistička značajnost. Analizirajući laboratorijske vrednosti pacijenata uočeno je da AST ($p=0,000$), ALT($p=0,004$), AF($p=0,008$) i tumorski markeri CA 19-9 ($p=0,044$), AFP ($p=0,001$), mereni preoperativno u odnosu na pojavu maligniteta, predstavljaju statistički značajnu razliku ($p<0,05$). Kao osnovni

prediktori maligniteta mogu se smatrati pol, ikterus, AST, ALT, CA 19-9 (preoperativne vrednosti). Od svih navedenih najznačajniji opšti prediktor maligniteta je marker CA 19-9.

U studiji Devaney-a i kolega objavljeno je da pacijenti sa BCACa koje karakteriše mezenhimalna stroma nalik stromi jajnika imaju znatno veću dugoročnu prognozu u poređenju sa pacijentima koji su imali BCACa koji nemaju strome nalik stromi jajnika. Vogt i kolege izvestili su slično tj. znatno lošiju prognozu BCACa među muškarcima, verovatno zbog veće verovatnoće BCACa bez mezenhimalne strome [136,149].

Kod nastupanja teških kontraindikacija za hiruršku terapiju, kao što su minimalna rezerva funkcije jetre ili uznapredovali stadijum tumora sa infiltriranjem susednih organa (dijafragme, želuca, mišića prednjeg trbušnog zida, rebara), ne postoje definitivni kurativni terapijski postupci. Lauffer i kolege u objavljenoj meta analizi 112 slučajeva invazivnih BCACa izveštavaju o 33% pacijenata sa petogodišnjim preživljavanjem kod neresektabilnih BCACa koji su tretirani definitivnom hemoterapijom i zračenjem [188].

Alternativni terapijski koncepti su trenutno još veoma ograničeni. Efektivna terapijska opcija bi mogla da bude **intraarterijalna hemoterapija sa Cisplatinom**. Hanazakii kolege su publikovali prvi slučaj pacijentkinje sa uznapredovalim cistadenokarcinomom, koji je jednom bio tretiran Cisplatinom (85 mg), kada je posle 8 meseci došlo do drastičnog smanjenja tumora sa 12 na 2 cm [281]. Da bi se, s jedne strane, smanjio operativni rizik, a s druge strane, postoperativni rizik insuficijencije jetre, postoji i mogućnost **embolizacije krvnog suda jetre**. **Kosuge i sar.** su 1992. izveštavali o pacijentu kod kog je 16 dana preoperativno embolizovana desna grana vene porte. Rezultat je bila atrofija embolizovanog režnja jetre i relativna hipertrofija drugog režnja. Time je minimizirana verovatnoća da nastupi smetnja u funkcionisanju jetre posle hemihepatektomije [198].

U palijativne terapijske opcije spada **hemoterapija sa 5%-FU**. Ona se može odrediti pacijentima kod kojih je na osnovu lokalizacije ili širenja tumora bila moguća samo parcijalna resekcija tumora. Ovom terapijom se pokušava zaustaviti dalji rast tumora [198].

Patomorfološke karakteristike BCA

Lokalizacija

Hepatobilijarni cistični tumori su skoro uvek pojedinačni. Većinom su lokalizovani u jetri ili duž zajedničkih žučnih puteva i poseduju normalno direktnu vezu sa parenhimom jetre. Oko

80-84% se nalazi intrahepatično, do 20% ekstrahepatično: zajednički žučni vod (6%), hepatici žučni vodovi (4%), žučna kesa (2%) [282]. U literaturi ne postoji konsenzus u pogledu dominantnog mesta javljanja ovih tumora u odnosu na lobus jetre. Carson i sar. navode da se od 80% intrahepatično lokalizovanih BCA u desnom lobusu nalazi 50%, levom 35%, a obostrano u 15% slučajeva [283].

U suprotnosti sa ovim mišljenjem je rezultat analize naših ispitanika, gde je najčešća lokalizacija levi režanj jetre kao mesto porekla i kod BCA i kod BCACa. Pokazalo se da se samo oko jedna četvrtina (26,1%) hepatobilijarnih tumora javlja u desnom režnju, gotovo polovina (45,7%) u levom režnju i manje od jedne petine (17,4%) tumora nalazi se u oba reznja jetre. Ekstrahepatičnu lokalizaciju zabeležili smo kod jedne desetine pacijenata sa BCA/BCACa (10,9%). Prema segmentnoj zastupljenosti, najčešća lokalizacija pripada IV segmentu (54,3%), zatim III (32,6%), V (26,1%), II (23,9%), VII (17,4%), VI (15,2%), VIII (10,9%) i I (2,2%). Ovo je u skladu sa mišljenjem da se BCA javljaju bliže samom hilusu jetre, što opet daje potvrdu o mogućem kongenitalnom nastanku ovih lezija.

Malignitet se javljao podjednako i u levom i desnom režnju jetre, dok je znatno češći (40%) bio zastupljen kod ekstrahepatične lokalizacije. Ukoliko se posmatra i segmentna zastupljenost, S4 je bio nešto češće zahvaćen (40%).

BCA su često već veoma veliki pre nego što budu otkriveni i neretko dostižu mere veće od 25 cm u prečniku. Medijana veličine svih analiziranih cističnih lezija kod naših ispitanika iznosila je 8,75 (6,5) (opseg 3-35 cm).

Tumori koji prodru u sistem žučnih vodova dijagnostikuju se većinom na osnovu karakteristične simptomatike i opstrukcije žučnih puteva pre nego što dostignu takvo širenje [284]. Mogu da komprimuju i krvne sudove (na primer venu porte, VCI) ili susedne organe, a moguća je i infiltracija, pre svega duodenuma ili želuca [122,285]. Zbog kompresije portne vene može da dođe do usporenog protoka krvi, tromboze i ascita, što je bio slučaj i kod jednog našeg pacijenta.

Struktura i sadržaj ciste

Tipični BCA jetre se sastoje od cisti, koje se pojavljuju uglavnom multilokularno. Kod 67,4% (31) ispitanika zabeležili smo multilokularne ciste, a kod samo 15,2% (7) jednu pojedinačnu, unilokularnu cistu. Više pojedinačnih cisti zabeleženo je kod 17,4% (8) ispitanika. Multilokularne ciste su po sastavu intracistične tečnosti najčešće bile mucinozne i 100%

zastupljene kod maligniteta (BCACa). Zabeležena je statistička značajnost u odnosu na pojavu multilokularnosti i definitivni PH nalaz maligniteta ($p=0,040$).

Kod unilokularnih, kao i kod ispitanika kod kojih je zabeleženo više cisti (sa seroznom intracističnom tečnošću) ni u jednom slučaju nije zabeležen malignitet niti maligna transformacija. Devaney i sar. su objavili da je oko 90% BCA u njihovoj seriji bilo multilokularno, a samo 10% ovih tumora se sastojalo iz jedne pojedinačne ciste. Kod BCACa se do 80% lezija sastojalo iz multilokularnih i oko 20% iz unilokularnih cisti.

Pojedinačne ciste su varirale u svojoj veličini i pokazivale prečnik od 6 do 11 cm. Cistični tumor, koji se često globularno pojavljuje, okružen je debelom čaurom, koja se sastoji iz kolagenskog vezivnog tkiva. Unutar lumena nalaze se multiple septe ili papilarne strukture. Septe variraju po debljini i broju i uglavnom su iregularno podeljene. Mogu da pokazuju i kalcifikaciju, koja u svakom slučaju nije specifična.

Pojedinačni zidovi cisti su iregularno zadebljani, pokazuju većinom glatku spoljnu gornju površinu i mogu da infiltriraju okolni parenhim jetre. Unutrašnja gornja površina se pojavljuje kao hrapava i može da pokazuje polipoidne ili papilarne nabore [286-7]. Ova obeležja su karakteristična i za BCA i za BCACa, tako da je neophodna dalja histološka diferencijacija do konačnog postavljanja dijagnoze. Pažljiva patohistološka evaluacija ekscidiranog ili reseciranog uzorka jedini je siguran dijagnostički modalitet, dok maligna transformacija ili alteracija BCA može da se otkrije i potvrdi tek nakon detaljnog i definitivnog pregleda patologa [136,143].

Ciste najvećim delom produkuju **mucinozni materijal ili seroznu tečnost**. Mucinozni intracistični sadržaj je kod naših pacijenata bio ukupno zastupljen u 79% slučajeva, od čega kod BCA 67,4%, a kod BCACa kod 10,9% ispitanika. Stare koagulume krvi (posle krvarenja) i hemoragičan sadržaj imali smo kod 8,7% (4) pacijenata, a žučni sekret (posle prodora u sistem žučnih puteva) kod 13% (6). Čist serozan sadržaj bio je zastupljen kod 19,6% ispitanika. Neke ciste mogu da pokažu purulentne sastojke (posle neke sekundarne infekcije), kao i nekrotični materijal. Iz tog razloga boja tečnog sadržaja ciste može jako da varira i on može da bude bistar, beličast, crvenkastobraon do žutozelenog. Različite ciste mogu da sadrže i najrazličitije materijale. Mucinozna forma BCA čini oko 95% , uglavnom je češća kod žena, dok je serozna forma zastupljenija kod muškaraca [282].

Mikroskopska slika

Epitel

Kako benigni, tako i maligni cistični hepatobilijarni tumori polaze od sistema žučnih puteva i zato pokazuju karakteristične strukture njihovih epitela. Pojedinačne ciste BCA su u prvom redu okružene jednim slojem cilindričnih ćelija koje proizvode mucin ili ćelijama kockastog oblika sa uniformnim bazalnim ćelijama, koje se nalaze na tankoj bazalnoj membrani. Mala okruglasta ili ovalna ćelijska jedra leže uglavnom bazalno, uniformna su i pravilno poređana. Ona sadrže hromatin. Kriterijumi maligniteta, kao što su ćelijska atipija i mitotske figure, nisu prisutni.

Maligni epitel BCACa može da se sastoji iz više neregularnih slojeva kuboidnih, stubičastih ili poligonalnih ćelija i da pokazuje papilarne projekcije. Jezgra ćelije se pojavljuju u različitoj veličini i hiperhromatska su. Citoplazma je eozinofilna. Vidljive su mitotske figure sa često jasnim prodorima u bazalnu membranu ili ona čak više nije prisutna. Može se posmatrati i invazija u okolna tkiva. Benigne i maligne površine mogu da egzistiraju jedna pored druge [136,144,148,287].

Stroma

Subepitelna stroma hepatobilijarnih tumora sastoji se iz kompaktnih, gusto skupljenih vretenastih ćelija. Retko se pojavljuju ovalne ćelije. Između su fibroblasti, glatke mišićne ćelije, masna tkiva, mali žučni putevi i kapilari. Mogu se videti i upalne infiltracije, nekroze i hemoragične površine. Priključuje se i dalji sloj, sačinjen od gustih kolagenskih vezivnih tkiva [137]. Ostaci parenhima jetre više nisu prisutni u zidu ciste. Tkivo jetre, koje okružuje jetru zbog kompresije, izgleda atrofirano. Ovo opisano tkivo je veoma slično ovarijalnoj stromi, kao i primitivnom mezenhimu i zbog toga se označava kao mezenhimska stroma. **Wheeler i Edmondson su 1985. g.** iznova definisali grupu hepatobilijarnih neoplazmi i opisali kriterijume dijagnoze. Cistadenomi sa mezenhimskom stromom (CMS) pokazuju dve esencijalne komponente tumora: oivičavanje ciste iz epitela oblika cilindra ili kocke, koji proizvodi mucin; i umerenu do debelu ćelijsku stromu sa vretenastim ćelijama, koje mogu da imaju debljinu od 2 do 5 mm [97]. Na osnovu toga hepatobilijarni cistadenomi mogu da budu podeljeni na 3 grupe. Oni se baziraju na prisustvu ove mezenhimske strome.

Ovi hepatobilijarni cistadenomi sa mezenhimskom stromom (CMS) pojavljuju se isključivo kod žena. BCA bez ovih mezenhimskih komponenti opisuju se i kod muškaraca i imaju lošiju

prognozu. Treća podgrupa, koja se takođe javlja samo kod žena, pokazuje slične karakteristike kao CMS sa polipoidnim epitelnim komponentama, koje mogu da se projektuju u lumen ciste [137]. Nekoliko drugih autora je pokušalo da **klasifikuje** hepatobilijarne cistične tumore. Kawarada i sar. su podelili maligne cistične tumore u tri grupe:

Grupa A opisuje cistične adenokarcinome, koji se dalje mogu podeliti na cistadenokarcinome, cistadenokarcinome sa cistadenomom i karcinome u jednostavnoj cisti jetre. **Grupa B** je karcinom žučnih puteva sa primarnim ili sekundarnim intrahepatičnim žučnim putevima **Grupa C** sadrži degenerativne cistične formacije u kontekstu sa drugim malignim tumorima [151].

I Devaney i sar. su definisali pojedinačne podgrupe malignih cistadenokarcinoma. **Prvoj grupi** pripadaju cistadenokarcinomi koji nastaju iz preegzistirajućih cistadenoma sa mezenhimskom stromom, pojavljuju se samo kod žena i imaju relativno dobre prognoze. **Druga grupa** se pojavljuje kod muškaraca i ne asocira sa prethodno postojećim CMS. Ovi cistadenokarcinomi su vrlo agresivni. Imaju slične prognoze kao hepatocelularni ili holangiocelularni karcinomi i većinom vode smrtnom ishodu pacijenta [136].

Nakajama et al. su razlikovali dve grupe, s obzirom na prognoze. **Invazivni tip** raste potisnut i infiltrira se u parenhim jetre, kao i u susedne organe. Posle uspešno obavljene operativne terapije pokazuje recidive. **Neinvazivni tip** ima veoma dobre prognoze [288].

Predlog nove klasifikacije BCA

Histogeneza i molekularna geneza ove grupe cističnih lezija još uvek je slabo poznata, delom zbog malobrojnih saopštenja i ograničenih serija ispitivanih slučajeva, delom zbog skupih i visokospecijalizovanih metoda savremenih ispitivanja. Uz to, postoji i problem slabo definisanih kliničko-patoloških kategorija ovih lezija, što pokazuje i podatak da je nekoliko novih kliničko-patoloških entiteta u ovoj grupi bolesti opisano u toku poslednje decenije.

Nedavni napredak u tehnološkom smislu i poboljšani modaliteti snimanja u nekim slučajevima ovih tumora otkrili su direktnu luminalnu komunikaciju sa žučnim kanalom [177]. To je vrlo slično onome što se dešava kod cističnih tumora pankreasa, koji mogu da budu u vezi sa kanalom pankreasa. Kod pankreasa su opisane dve vrste cistične neoplazme [213]. Prva je mucinozna cistična neoplazma sa stromom nalik stromi jajnika, javlja se obično kod žena i nema luminalnu komunikaciju sa kanalom pankreasa, a druga je papilarna

mucinozna neoplazma unutar kanala (IPMN), koja je jednako raspodeljena među polovima i komunicira sa duktalnim sistemom pankreasa.

Nedavno su Zen i kolege [180] predložili novu klasifikaciju BCA i BCACa, smatrajući da bilijarni cistični tumor sa duktalnim komunikacijom i bilijarni cistični tumori sa stromom nalik stromi jajnika mogu da odgovaraju IPMN i mucinoznoj cističnoj neoplazmi pankreasa. Oni smatraju da bi termini BCA i BCACa trebalo da budu ograničeni na cistične neoplazme sa stromom nalik stromi jajnika, koji ne komuniciraju sa žučnim kanalima. Ako tumor komunicira sa žučnim kanalima, treba ga definisati kao IPMN, kao u slučaju pankreasa i podeliti ga na četiri tipa, prema histološkim karakteristikama neoplastičnih ćelija: (1) bilijarni tip pankreasa, (2) intestinalni tip, (3) želudačni tip, i (4) onkocitni tip [180]. Mucini (MUC) se koriste za razlikovanje ova četiri podtipa IPMN-a: **MUC1** se obično otkrije kod pankreatikobilijarnog i onkocitnog tipa (mada fokalno). **MUC2** se smatra markerom crevne diferencijacije i snažno je izražen kod intestinalnog tipa, javlja se uglavnom u peharastim ćelijama creva. **MUC5AC** se, naprotiv, otkriva u svim tipovima IPMN [180]. U prilog ovoj novoj klasifikaciji ide i činjenica da je u seriji Devaneya [136] i Ishaka [104] većina slučajeva benignog BCA imala stromu nalik stromi jajnika i nije imala komunikaciju sa bilijarnim sistemom, dok je većina slučajeva BCA koji prolaze kroz malignu transformaciju zapravo lišena strome nalik stromi jajnika i komunicira sa žučnim putevima. Stoga se čini verovatno da bi bar neki od cistadenokarcinoma bez strome jajnika mogli da budu hepatična varijanta. IPMN [213].

Komplikacije

U moguće komplikacije najčešće se ubrajaju krvarenje, sekundarne infekcije sa sepsom, kao i rupture cisti [234,284,289,290]. U tom kontekstu maligne ćelije mogu da se diseminuju i da nastane peritonealna karcinoza [287,291].

Iemoto je 1981. prvi put opisao slučaj kod kog je posle potpune ekstirpacije tumora smrt pacijenta nastupila zbog peritonealne karcinoze, što je potom pokazala i autopsija. Pojava karcinoze verovatno ukazuje na intraoperativno rasejavanje ćelija tumora [115].

Kod naša tri bolesnika je kao specifična komplikacija zabeležen bilom ili apscesna kolekcija, najčešće u samom kavitetu cističnog tumora ili u njegovoj neposrednoj blizini. Tretrirani su konzervativno. Kod jedne bolesnice lokalizovan je na nekoliko mesta, dominantno u Douglasovom špagu, što znači da je sekrecija bila znatna, čime je potvrđeno postojanje žučne fistule koja se kasnije spontano zatvorila. Pored toga, vrlo česta komplikacija bio je pleuralni

izliv, uglavnom reaktivne prirode, zabeležen kod 5 bolesnika. Pojava postoperativnih komplikacija u univariјantnoj Coxovoj regresionoj analizi naših ispitanika, pored neadekvatne operacije (fenestracije), figurira kao prediktor pojave recidiva.

Ovde je vrlo važno skrenuti pažnju na činjenicu da pacijenti sa cističnim oboljenjima jetre neopravdano vrlo često bivaju podvrgnuti biopsiji, aspiraciji ili drenaži, te da je rizik od malignog rasejavanja ćelija tumora na ovaj način veoma visok. Iz tog razloga bi trebalo da bude opšteprihvaćeno da operativna terapija ovih cističnih tumora bude obavljana sa većom brižljivošću i po striktnim onkološkim pravilima.

5.1 Algoritam postupaka u lečenju BCA

„Ako mislite da ste isuviše mali da menjate stvari, probajte da spavate sa komarcem u blizini.”

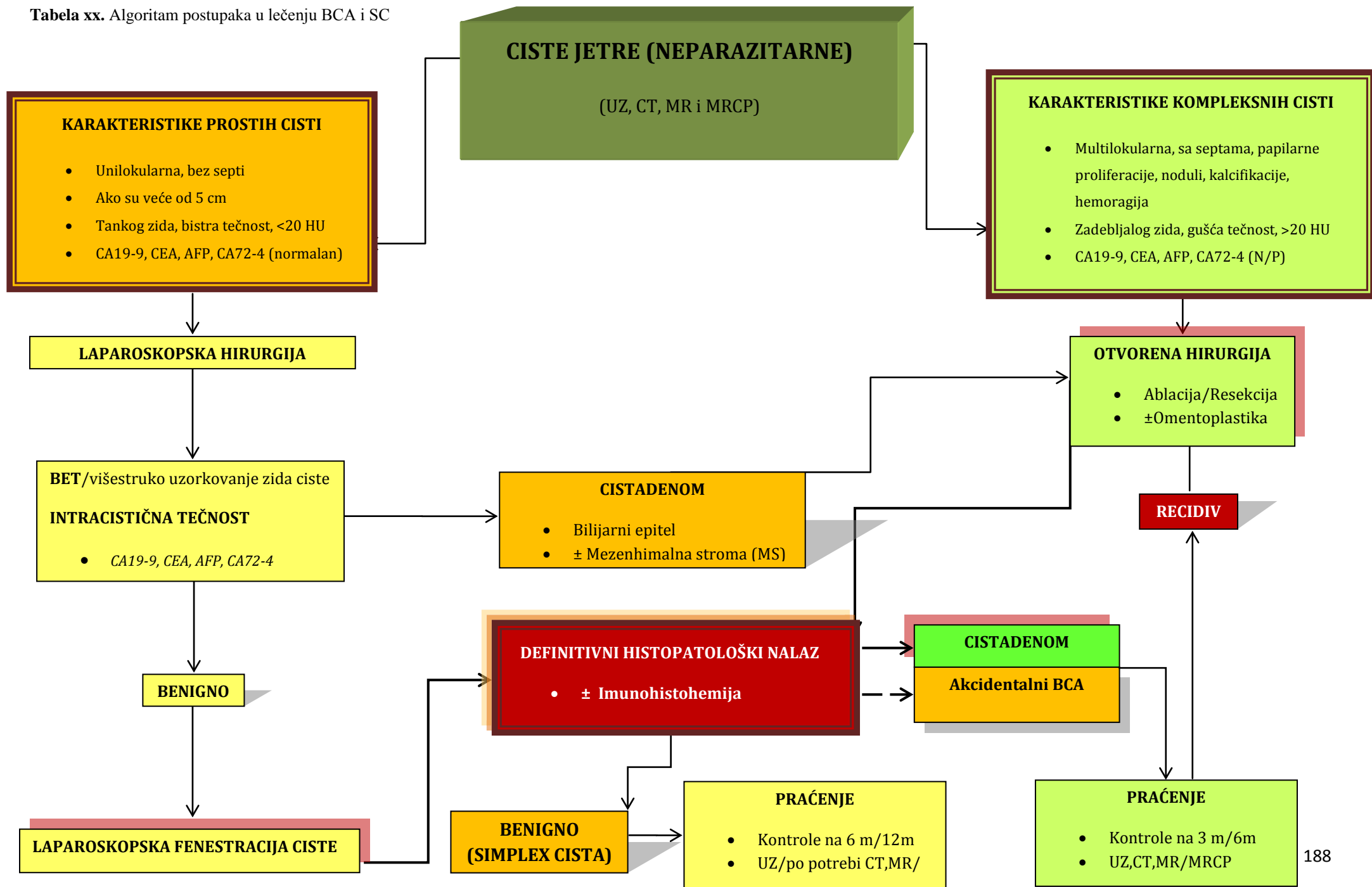
Dalaj Lama XIV

Ovakvi nalazi podstakli su razmišljanja o praktičnom i sprovodljivom algoritmu za ove tumore. Dosta autora je dalo svoje predloge koji, međutim, iz našeg iskustva nisu u većini slučajeva bili u potpunosti prihvatljivi i logični. Iz tog razloga smo napravili smernice koje su nas vodile u otkrivanju i lečenju ove bolesti, a koje su moguća iznenađenja svele na podnošljivi minimum. Pre svega, važna je diferencijacija na osnovu sprovedene dijagnostike (tumor markeri, US, MSCT, MR i MRCP) na cistične lezije koje imaju karakteristike prostih cisti (SC) i na kompleksne ciste. Pored toga, kao jedan od faktora koji smo takođe uzimali u obzir jeste i veličina ciste. Sve one ciste koje su bile manje od 5 cm, a imale su karakteristike SC i bile asimptomatske, samo su praćene u određenim vremenskim intervalima. Sve druge, bez obzira na veličinu, sa karakteristikama kompleksnih cisti, operativno smo lečili. Tokom samog ispitivanja (preoperativno), iako to neki autori sugerišu, nismo radili perkutanu punkciju i intracističnu aspiraciju tečnosti zbog analize na tumorske markere i eventualnu citologiju. Pokazalo nam se da je potpuno nepotrebno dovođiti pacijenta u opasnost zbog preteće infekcije ili rasipanja eventualnih malignih ćelija duž puta iglene punkcije, naročito zbog toga što na osnovu tog pregleda nije moguće napraviti diferencijaciju između BCA i BCACa, a isto tako i između prostih cisti (intraoperativno smo dobijali gotovo uvek vrlo visoke vrednosti CA19-9 i CEA). Smatramo da je kod SC indikovana laparoskopija, sa obavezom višestrukog uzorkovanja zida ciste i analizom „ex tempore“, a intracistična tečnost se, kao i kod otvorene operacije, uzima i šalje na analizu u svim slučajevima (tumorski markeri: CEA, CA19-9, AFP, CA 72-4, citologija/bakteriologija). Radikalnu (otvorenu) hirurgiju sa ablacijom ili resekcijom tumora treba primeniti u slučaju histološke potvrde BCA, dok bi jednostavna fenestracija/marsupijelizacija mogla da bude dovoljna kod slučajeva prostih cisti (SC).

Slaba tačka ovog algoritma je BET, koja nije uvek pouzdana. I posle više uzetih biopsija i multiplog uzorkovanja javljaju se lažno negativni nalazi,[149] što je i kod nas bio slučaj. Njena pouzdanost u odbacivanju maligne transformacije do sad nije procenjena i smatra se da se validnim i dijagnostičkim može smatrati samo definitivni histopatološki izveštaj posle kompletnog uklanjanja tumora [147,173]. Za verovatnu dijagnozu BCA u većini slučajeva nema potrebe za finom iglenom aspiracijom (FNA). Ukoliko se na definitivnom PH nalazu

nađe akcidentalno BCA sa neadekvatno urađenom operacijom (fenestracija/marsupijelizacija/drenaža), pacijentu treba obavezno predložiti operaciju u drugom aktu, zbog gotovo sigurnog recidiva i ekspresije malignog potencijala. Kod sumnje na recidiv, a posebno na komunikaciju sa žučnim vodom praćenje podrazumeva kontrole najpre na 3, a potom i na 6 meseci sa UZ i CT, vrednostima tumorskih markera (CEA, CA19-9, AFP, CA 72-4), a po potrebi i magnetnom rezonancom i MRCP.

Tabela xx. Algoritam postupaka u lečenju BCA i SC



Recidiv kod BCA/BCACa i prognoza

Ukupna pojava stope recidiva naših ispitanika iznosila je 28% (13), dok je 72% (33) bolesnika bilo bez recidiva. Kad je u pitanju recidiv u odnosu na vrstu operacije, zabeležili smo 76,9% (10/13) recidiva kod fenestracije, dok se kod radikalno operisanih kojima je urađena ablacija recidiv javio kod 11% (3) ispitanika, a kod resekcije jetre recidiv nije zabeležen (6). U većini slučajeva pojave recidiva isključivi krivac bila je neadekvatna hirurška terapija (fenestracija ili slične procedure, a u 1 slučaju nas je zavarao nalaz BET, koji je ukazao na prostu cistu - SC). Analizirajući pacijente koji su imali recidiv nakon urađene ablacije, konstatovali smo sledeće: kod jedne bolesnice BCA je bio lociran duboko u parenhimu, nismo imali intraoperativni ultrazvuk, tako da je najverovatnije učinjena nepotpuna ablacija i neki od lokulusa je zaostao u parenhimu jetre (slika xx); drugoj pacijentkinji je, nakon ablacije (slika xx) konstatovana maligna histiocitoza zbog koje je lečena HT i US, verifikovan recidiv koji nije operisan; treći slučaj recidiva nakon ablacije zabeležen je takođe US, ali bolesnica nije reoperisana. Radi se o pacijentkinji kojoj je preoperativno US i CT verifikovano nekoliko cisti jetre (SC udružene sa BCA), udruženih sa adenokarcinomom rektuma, holelitijazom i holedoholitijazom, a kojoj je u toku operacije BET najveće ciste ukazala na BCA, dok su ostale bile SC (učinjena je fenestracija), tako da je moguće da se radi i o SC iako smo ga mi računali kao recidiv BCA. Pravu potvrdu recidiva (histopatološkim i imunohistohemijskim nalazom) nakon operacije ablacije praktično smo imali samo u jednom slučaju, dok druge dve bolesnice nisu reoperisane. Zbog toga je i procenat javljanja recidiva nakon ablacije sigurno niži od prikazanog.

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti recidiva između bolesnika kojima je rađena ablacija i fenestracija ($p < 0,001$), tj. recidiv se znatno češće sreće kod bolesnika kojima je rađena fenestracija. S druge strane, recidiv je bio više zastupljen kod bolesnika sa zahvaćenim desnim ili oba lobusa jetre ($p = 0,004$), izražena je statistički značajna razlika i kod bolesnika sa i bez recidiva ($p = 0,034$). Nismo zabeležili statističku značajnost između bolesnika sa i bez recidiva u odnosu na postojanje mezenhimske ovarijalne strome, vrstu intracistične tečnosti, starost i pol, kliničku simptomatologiju, trajanje simptoma, dužinu evolucije bolesti, zahvaćenost segmenata jetre, komunikaciju sa žučnim vodovima i definitivnu PH dijagnozu. Isto tako nije zabeležena statistički značajna razlika u vrednosti tumorskih markera između bolesnika sa i bez recidiva ($p > 0,05$ za sve).

U literaturi su objavljeni izveštaji gde se navodi da se čak i posle radikalne resekcije javljaju recidivi kod 20% bolesnika [98,146,172]. Taj procenat kod parcijalne resekcije iznosi oko 80%, a posle aspiracije 100% [146,172]. Ti podaci se u potpunosti slažu sa našim.

Vreme bez recidiva tačno je dokumentovano kod naših ispitanika i iznosilo je **162±15 meseci** (prikazan je Kaplan-Meierovom krivom preživljavanja), a prosečno vreme preživljavanja do pojave recidiva, ako se posmatra u odnosu na vrstu hirurške intervencije, iznosilo je **201±13 meseci** za ablaciju, dok je kod bolesnika sa fenestracijom iznosilo **43±15 meseci**. Postoji statistički veoma značajna razlika u vremenu preživljavanja do pojave recidiva između različitih operativnih tehnika (Log Rank=24,36; $p<0,001$).

Sang i kolege navode da je kod 18 BCA od ukupno 19 pojavljivanje recidiva bilo u proseku nakon 22,5 meseci praćenja [148].

Pored toga, zabeležena je statistička značajnost u vremenu preživljavanja do pojave recidiva između bolesnika koji su imali komplikacije i onih bez komplikacija (Log Rank=5,075; $p=0,002$). Prosečno vreme preživljavanja bolesnika sa zahvaćenim desnim lobusom ili obostranom lokalizacijom je 51±20, dok je kod bolesnika sa drugom lokalizacijom 174±15 meseci. To se može objasniti češćom operacijom fenestracije ciste u desnom lobusu jetre, koja je možda više rađena zbog relativne nepristupačnosti i pogrešne dijagnostike.

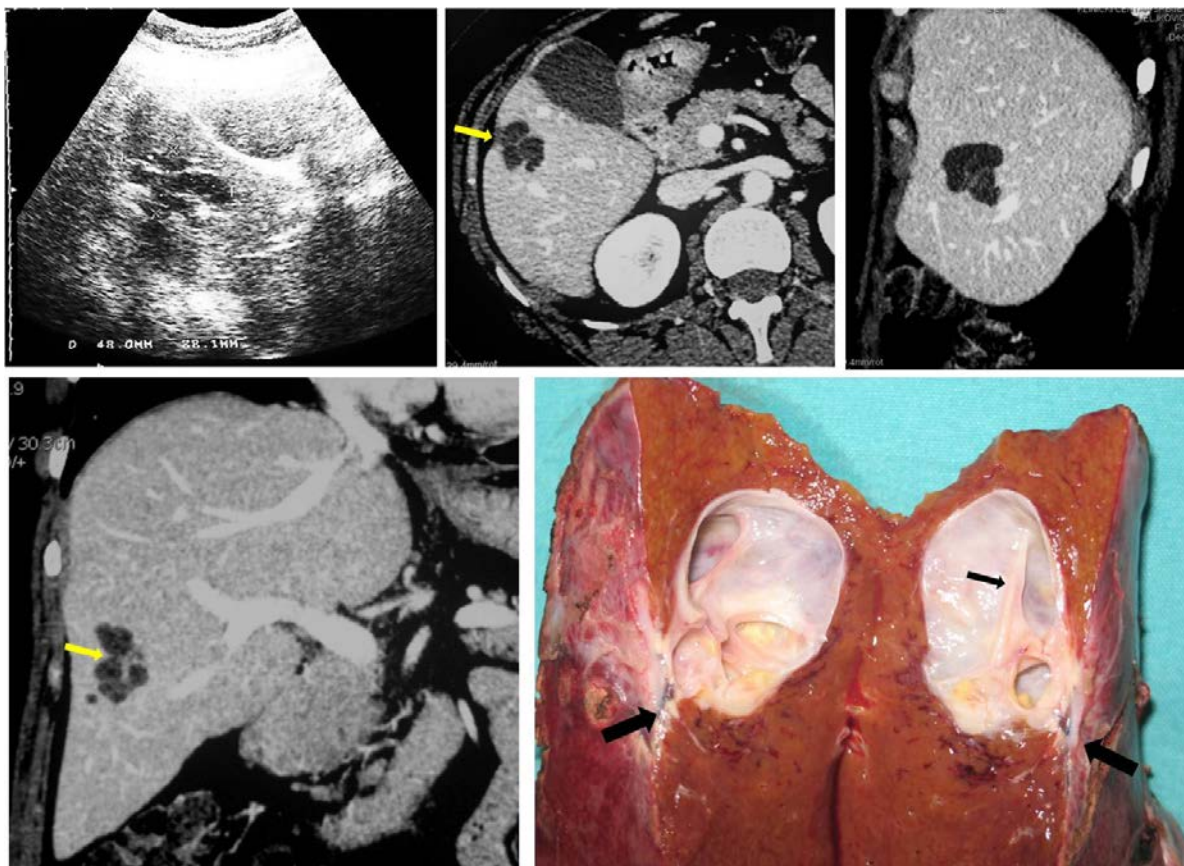
Kao prediktori pojave recidiva u univarijantnoj Coxovoj regresionoj analizi identifikovani su operacija fenestracije i pojava postoperativnih komplikacija, dok u multivarijantnoj Coxovoj regresionoj analizi fenestracija BCA/BCACa predstavlja nezavisan prediktor pojave recidiva. Procenom relativnog rizika može se zaključiti da pacijenti kojima se kod BCA/BCACa uradi fenestracija imaju 10 x veći rizik da dobiju recidiv.

Operativno lečenje recidiva

Od 13 pacijenata sa recidivom osnovne bolesti, operisano je ukupno 5 (ženskog pola), dok je neoperisano 8; 5 se dalje prati, a 3 su umrla u periodu praćenja. Umrli su dva muškarca zbog metastaske bolesti BCACa i 1 žena zbog maligne histiocitoze (sa US verifikovanim recidivom BCA na mestu ranije operacije, ali nije reoperisana). Od 5 operisanih, sve su bile žene, sa primarnom operacijom fenestracije kod 4 (1 sa BET koji je ukazivao na simplex cistu, dok je definitivni nalaz ukazao na BCA). Samo jedna pacijentkinja imala je nepotpunu ablaciju kao primarnu operaciju kod BCA, koji je bio lociran u samom parenhimu jetre - verovatno je neki od lokulusa zaostao (nije korišćena intraoperativna US).

Kod 3 ispitanika sa recidivom urađena je ablacija, 1 ekstenzivna hepatektomija i kod 1 segmentna resekcija S6. Tri pacijenta imala su kao definitivni nalaz serozni, a 2 bolesnice mucinozni cistadenom sa „low grade“ displazijom (potvrđena imunohistochemijskom analizom), što može da ukaže na činjenicu da pojava recidiva ubrzava proces displazije sve do eventualne maligne transformacije.

Na osnovu sprovedenih analiza se za recidiv BCA kao metod izbora u hirurškom lečenju može preporučiti kompletna ablacija (ekscizija) ili resekcija sa marginom parenhima jetre, u zavisnosti od veličine i lokalizacije lezije [122,202]. Veliki broj autora smatra da su ove metode za BCA i radikalna resekcija za BCACa povezane sa dugoročnim preživljavanjem i niskom stopom recidiva [106,128,180,183,215,292-3]. Prijavljene stope preživljavanja za cistadenokarcinom su u rasponu od 25 do 100% (87% bez znakova bolesti) za 5 godina. [149] Nedostatak naše studije jeste svakako mali broj ispitanika sa BCACa koji nije bio dovoljan za donošenje nekog čvrstog zaključka. Iako je postoperativna stopa recidiva BCACa visoka i ima lošu prognozu, na osnovu našeg iskustva zalažemo se da se hirurški postupak sa kompletnom resekcijom za BCACa preporučuje sve dok opšte stanje bolesnika može da toleriše operaciju. Kod optimalnih hirurških pristupa ostatak tkiva ne podleže nikakvim funkcionalnim ograničenjima. U svakom slučaju, postoje razlike s obzirom na prognoze kod histološki različitih tipova cistadenokarcinoma. Nasuprot **invazivnom tipu** (širenje malignog tumora u pogranični parenhim jetre ili susedne organe), kod **neinvazivnog tipa** nisu nastupili nikakvi recidivi niti komplikacije posle adekvatne hirurške terapije [288].



Slika 39. US i CT na kome je jasno uočljiv recidiv BCA, multilokularan, sa internim septama, lociran u samom parenhimu VI segmenta jetre. CT pokazuje takođe i ožiljnu promenu na površini jetre od ranije rađene ablacije BCA (žuta strelica). Na odstranjenom preparatu reseciranog VI segmenta jetre uočavaju se jasne septe i multilokularna građa tumora, šireći se duboko u parenhim sa ograničenom i jasnom kapsulom. Crna strelica prikazuje ožiljno tkivo jetre od prethodne operacije. Na urađenim patohistološkim i imunohistohemijskim analizama potvrđen je mucinozni BCA sa OS, ali ovoga puta već sa izraženom „low grade“ displazijom (naš materijal).

Interesantna je podela BCACa koju su preporučili Devaney i sar. **Grupa I** opisuje cistadenokarcinome, koji nastaju iz preegzistirajućih cistadenoma sa mezenhimskom stromom, a pojavljuju se ekskluzivno kod žena. Imaju dobre prognoze i ni u kom slučaju ne vode ka smrtnom ishodu pacijenta. Mi smo imali 3 takve pacijentkinje sa verifikovanim fokalnim zonama BCACa. Nakon urađene operacije, ablacije kod 2 i resekcije hepatoholedohusa kod 1 (ekstrahepatična lokalizacija), nismo imali zabeležen recidiv. **Grupi 2** pripadaju cistadenokarcinomi, koji kod muškaraca, nasuprot onima kod žena, ekstremno agresivno rastu i raspolažu sličnim prognozama kao hepatocelularni karcinomi ili holangiokarcinomi. U našoj seriji imali smo 2 muškarca sa BCACa, obojica su imali recidiv i umrli su nakon operacije, 1 nakon mesec dana a drugi posle 64 meseca. Devaney i sar. preporučuju patološku identifikaciju ovih suptipova, kako bi na ovaj način mogli da daju eventualnu dalju prognozu toka bolesti

[136]. U praksi ova procedura još nije zaživela jer u većini slučajeva verovatno nije moguće decidirano i tačno njihovo histološko razgraničenje.

Nepotpuno uklanjanje cistadenoma sadrži u sebi visok rizik od recidiva i rizik mogućeg prelaska u BCACa, koji mogu da se dese i posle više decenija. S obzirom na moguće metastaze (npr. pulmonalne metastaze) i razvoj metastatske bolesti, trebalo bi da se teži obaveznim, redovnim kontrolama svih pacijenata tokom čitavog života, kako onih sa malignim, kao i onih sa benignim cističnim tumorima [174].

Mortalitet

Prognoza hepatobilijarnih cističnih tumora po obavljenoj kompletnoj resekciji ocenjena je kao veoma dobra. Lauffer i sar. publikovali su u svojoj analizi stopu petogodišnjeg preživljavanja od 100% i recidiv od 13% kod BCACa posle kompletne resekcije tumora (n=16) [188].

Ukupan mortalitet u ispitivanoj populaciji iznosio je 13% (6) bolesnika, dok je 87% (40) ispitanika živo i redovno je kontrolisano. Uzroci smrti kod naših ispitanika bila su najčešće uzgredna oboljenja: karcinom glave pankreasa, karcinom jednjaka, maligna histiocitoza i Non Hodgkin limfom, svi sa izraženom metastatskom bolešću. Dva muškarca (33%) umrla su od posledica metastatske bolesti BCACa i to jedan nakon 1 mesec od operacije, a drugi nakon 64 meseca.

Zabeležena je statistički značajna razlika u ukupnom mortalitetu kod operisanih ispitanika u odnosu na **starost** ($p<0,009$), **pol** ($p=0,022$), **pojavu ikterusa** ($p=0,058$, **granično**), kao i u odnosu na preoperativne vrednosti **AST** ($p=0,016$), **ALT** ($p=0,013$), **AF** ($p=0,008$), **GGT** ($p=0,051$). Osnovni prediktori preživljavanja su na osnovu urađenih analiza: starost, pol i pojava ikterusa.

Zadnji kontrolni pregledi svih naših pacijenata koji su uglavnom podrazumevali kompletne laboratorijske analize, tumorske markere, ultrasonografski, CT ili MRI pregled, obavljani su tokom prve polovine 2013. godine.

Zaključci

„Čovek nikad ne primeti šta je urađeno; samo vidi šta ostaje da se uradi.”

Marija Kiri

1. Bilijarni cistadenomi i cistadenokarcinomi mogu da se pojave u svakom životnom dobu. Prosečna ukupna starost kod BCA je $56,48 \pm 13,03$ godina (27 do 79 god.), a kod BCACa $55,69 \pm 13,18$. Žene su češće pogođene i dominiraju u odnosu 4:1. BCA se gotovo isključivo pojavljuje kod žena (42 od 46 ispitanika).
2. Kod geografske podele hepatobilijarnih tumora javljaju se značajne razlike, koje mogu da budu uslovljene civilizacijskim faktorima, ali se ne mogu objasniti na osnovu dostupne literature: 38,20% pacijenata sa BCA i 18,68% BCACa potiče iz Severne Amerike, iz Azije 35,76% BCA i 65,20% BCACa, a iz Evrope 24,23% BCA i 16,65% BCACa.
3. Etiologija i patogeneza hepatobilijarnih i cističnih tumora još uvek definitivno objašnjeni. Najverovatniji uzrok je kongenitalne prirode. Ne mogu da budu isključeni ni spoljni faktori koji utiču na pojavu bolesti. BCACa mogu da ukažu na malignu transformaciju benignih cistadenoma posle nekog perioda mirovanja.
4. Bilijarni cistadenomi i cistadenokarcinomi nisu više tako retki tumori kao što se ranije mislilo. Prikupili smo više od 1200 slučajeva BCA i BCACa objavljenih u literaturi, što sigurno nije konačan broj. Razlog za njihovo češće otkrivanje jesu tehnološki naprednije dijagnostičke procedure i sama svest o mogućnosti njihovog prisustva, mada još uvek predstavljaju diferencijalno-dijagnostički problem. Zbog toga je važno da se velika pažnja pokloni kliničkim aspektima ove bolesti, kao i dijagnostici. Razmatranje cističnih lezija jetre treba uvek da obuhvati i cistadenom.
5. Dijagnoza BCA, odnosno BCACa treba da bude uzeta u razmatranje, kada je (naročito kod žena srednjih godina) radiološki dokazana multilokularna cistična lezija na jetri, koja je eventualno povezana sa sistemom žučnih puteva ili je već prolabirala u žučne puteve.
6. Kod sumnje na hepatobilijarni cistadenom trebalo bi da usledi kompletna resekcija tumora jer BCA i BCACa ni radiološki, ni mikroskopski ne mogu sa sigurnošću da se razlikuju.
7. Na osnovu malignog potencijala i visoke stope recidiva hepatobilijarnih cistadenoma posle parcijalne ekscizije izbor terapije bi bio kompletna resekcija koja podrazumeva ablaciju ili resekciju sa parenhimom jetre do zdravog tkiva.

8. Potpuno uklanjanje cistadenoma je obično kurativno i daje veoma dobru prognozu. Rizik od recidiva, tendencija maligne transformacije i moguće metastaze pokazuju veliki značaj doživotnog onkološkog nadzora svih pacijenata, kako sa cistadenomom, tako i sa cistadenokarcinomom.
9. Kontrole i adekvatno praćenje razvoja bolesti nakon operacije treba obavljati godišnjim pregledom MRI ili MSCT, ili češće, posebno kada je rizik od recidiva visok (nepotpuna resekcija sa ostatkom ciste). U ostalim slučajevima, kontrolni pregledi i praćenje mogu da budu manje strogi, a posebno u varijanti BCA/BCACa kod kojih je verifikovana mezenhimska stroma koja ima bolju prognozu i indolentniji tok.
10. Svaki recidiv proste ciste jetre posle operacije ili nekog drugog tretmana (aspiracije, parcijalne resekcije, fenestracije, marsupijelizacije itd...) treba da vodi ka sumnji na postojanje bilijarnog cistadenoma.
11. Invazivne preoperativne preglede treba izbeći jer citologija nakon perkutane aspiracije finom iglom nije dala adekvatne rezultate, a moguće je eventualno zasejavanje malignih ćelija duž puta iglene biopsije. U svakom slučaju, većina autora je saglasna da se kod cističnih lezija ovi pregledi ne rade, pogotovo ako je u planu hirurško lečenje.
12. Stariji uzrast, muški pol, kraće trajanje simptoma, predstavljaju parametre koji prilikom samog prijema pacijenta mogu da ukažu na veću mogućnost postojanja BCACa. Osim toga, radiološka ispitivanja mogu da pomognu u postavljanju dijagnoze BCACa, najčešće kod lokalizacije u levom režnju, intenzivnije demarkacije zida i zidnih kvržica ili hipervaskularizacije zida i struktura nakon aplikacije kontrasta.
13. Serumski tumorski markeri su beskorisni za diferencijaciju BCA i BCACa, iako CA 19-9 može da bude nespecifično povišen.
14. Analiza sadržaja intracistične tečnosti na tumorske markere, pre svih CA 19-9 i CEA, kao metod diferencijacije BCA/BCACa i jednostavnih cisti nepouzdana je, s obzirom na to da je zabaležen porast markera CA 19-9 u oba slučaja. Iz istih razloga ovu metodu nije moguće koristiti za razlikovanje cistadenoma i cistadenokarcinoma.
15. Današnji radiološki postupci predstavljaju dobro oruđe u preoperativnoj dijagnostici hepatobilijarnih cističnih tumora. Oni, međutim, dopuštaju samo dijagnostičku sumnju, ali ne i potpunu i sigurnu potvrdu.
16. Ukoliko dilema između jednostavne ciste i BCA nije rešena, preporučujemo laparoskopsku biopsiju zida ciste i patohistološku analizu „ex tempore“. Ako je nalaz u skladu sa običnom, benignom cistom, a u korelaciji sa radiološkim ranije urađenim procedurama, laparoskopaska parcijalna ekscizija zida ciste potpuno je adekvatna. Ako

biopsija pokaže da je u pitanju cistadenom, neophodna je kompletna ekscizija (ablacija), gotovo uvek kao otvoren postupak.

17. Biopsije „ex tempore“ (BET) nisu uvek tačne. Razlog za to leži u činjenici da epitel ciste može na pojedinim mestima da bude uništen, može da podseća na epitel proste ciste, dok na drugim svojim delovima ima karakteristike cistadenoma. Isto tako se prilikom analize, ukoliko je u pitanju BCA sa fokusima maligne alteracije, isti mogu „kriti“ na mestima koja nisu predmet analize.
18. Nepotpuno uklanjanje cistadenoma sadrži u sebi visok rizik od recidiva i rizik mogućeg prelaska u BCACa, koji mogu da se dese i posle više decenija. S obzirom na moguće metastaze (npr. pulmonalne metastaze) i razvoj metastatske bolesti, trebalo bi da se teži obaveznim, redovnim kontrolama svih pacijenata tokom čitavog života, kako onih sa malignim, tako i onih sa benignim cističnim tumorima.
19. Na osnovu naših rezultata možemo zaključiti da je preoperativna dijagnoza važna u planiranju i izvođenju definitivne operacije, da je teško tačno je postaviti zbog nespecifičnosti simptomatologije i da se dijagnostičkim procedurama najčešće može „posumnjati“, ali ne i čvrsto tvrditi, da se radi o BCA ili BCACa.

7. Literatura

1. **Rutten, M.** Trente-deux mode`les de foies en argile inscrits provenant de Tell-Hariri (Mari). Rev. Assyr. 1938; 35: 36-70.
2. **Guterbock, H.G.** Die Texte aus der Grabung 1935 in Bogazköy. Mitt. Dtsch. Orient-Ges., Berlin 1935; 73: 29-39.
3. **Kuntz E, Kuntz HD.** History of hepatology. In: Hepatology. Textbook and Atlas, 3rd edition. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2008;2-13.
4. **McClusky DA 3rd, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE.** Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress. World J Surg. 1997;21(3):330-42.
5. **Blumgart LH.** Historical perspective. In: Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas. Fourth edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.
6. **Glisson F.** Anatomia hepatis. London: Typ. Du-Gardianis, 1654.
7. **Luis A.** Di un adenoma del fegato. Centralblatt für chir. 1887;5:99. Abstrakt iz Ganzy. Delle cliniche, 1886;23 No 15.
8. **Langenbuch C.** Ein Fall von Resektion eines linksseitigen Schnurlappens der Leber. Berl Klin Woch, 1888;25:37-8.
9. **Tiffany L.** The removal of a solid tumor from the liver by laparotomy. Maryland Med J, 1890;23:531.
10. **Lucke F.** Entfernung der linken Krebsiten Leber Lappens. Centrallbl Chir, 1891;6:115.
11. **Schwartz SI.** Historical Background. In: McDermoth WV Jr. Surgery of the liver. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1989:3-12.
12. **Keen WW.** Report of a case of resection of the liver for the removal of a neoplasm with a table of 76 cases of resection of the liver for hepatic tumors. Ann Surg 1899;30:267-83.
13. **Wendel V.** Beiträge zur Chirurgie der Leber. Arch Klin Chir, Berlin, 1911;95:887-94.
14. **Cattell RB.** Successful removal of liver metastasis from carcinoma of the rectum. Lehey Clin Bull, 1940;2:7-11.
15. **Wangensteen OH.** The surgical resection of gastric cancer with special reference to: (1) the closed method of gastric resection; (2) coincidental hepatic resection ; and (3) preoperative and postoperative management. Arch Surg 1943;46:879-906.
16. **Raven RW.** Partial hepatectomy. Br J Surg 1948;36:397-401.
17. **Lortat-Jacob JL, Robert HG.** Hepatectomie droite regle. Presse Med, 1952;60:549-50.
18. **Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW Jr, Waterman PM, Van Thiel D, Diliz HS, Dekker A, Bron KM.** Left hepatic trisegmentectomy. Surg Gynecol Obstet. 1982;155(1):21-7.
19. **Kousnetzoff M, Pensky J.** Sur la resection partiell du foie. Rev Chir 16;501:1896.
20. **Garre C.** Resection of the liver Surg Ginec Obst 1907; 5,331.

21. **Madding GF**, Peniston WH. Liver hemostasis. *Surg Gynecol Obst* 1957; 104:417.
22. **Pringle JH**. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908; 43:541-9.
23. **Moore KL**, Persaud TVN: *The Developing Human-Clinically Oriented Embryology*, 7th ed. Elsevier Science (WB Saunders), Philadelphia (2003), p. 78.
24. **Wind GG**: Embryology of the liver and bile ducts. Syllabus of Postgraduate Course 15: Clinical Anatomy and Embryology of the Liver, Gallbladder, and Bile Ducts for the Hepatobiliary Surgeon: Pitfalls and Admonitions. 86th Annual Clinical Congress, American College of Surgeons, Chicago (2000), pp. 2-3.
25. **Skandalakis JE**, SW Gray, R Ricketts, LJ Skandalakis, T Dodson: The extrahepatic biliary ducts and the gallbladder. Chapter 9 of Skandalakis JE and SW Gray: *Embryology for Surgeons: The Embryological Basis for the Treatment of Congenital Anomalies*, 2nd ed., Williams & Wilkins, Baltimore (1993), pp. 297-303.
26. **Larsen WJ**: *Human Embryology*, 3rd ed. Elsevier Science (Churchill Livingstone), 2001, p. 240.
27. **Carlson BM**: *Human Embryology and Developmental Biology*, Updated 3rd ed., Elsevier Science (Mosby), New York (2004), p. 337.
28. **Kanagasuntheram R**: Some observations on the development of the human duodenum. *J Anat* 1960; 94: 231–240.
29. **Lindner HH**, Green RB: Embryology and surgical anatomy of the extrahepatic biliary tract. *Surg Clin North Am* 1964; 44: 1273–85.
30. **Ross MH, Pawlina W**. *Histology-A Text and Atlas With Correlated Cell and Molecular Biology*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (2006), p. 576.
31. **Moschowitz E**. Non-parasitic cysts(congenital) of the liver, with a study of aberrant bile ducts. *The American Journal of the medical sciences* 1906;674-99.
32. **Hammar J**. Ueber die erste Entstehung der nicht kapillaren intrahepatischen Gallengänge beim Menschen. *Zeitschrift.Mikros-Anat.Forsch.* 2005;5:59-89.
33. **Desmet VJ**. Intrahepatic bile ducts under the lens. *J.Hepatol.* 1985;1:545-59.
34. **Clotman F**, Lannoy VJ, Reber M et al. The onecut transcription factor HNF6 is required for normal development of the biliary tract. *Development* 2002;129(8), 1819–1828.
35. **Perrone RD**, Grubman SA, Rogers LC, Lee DW, Moy E, Murray SL et al. Continuous epithelial cell lines from ADPKD liver cysts exhibit characteristics of intrahepatic biliary epithelium. *Am.J.Physiol* 1995;269:G335-G345.
36. **Awasthi A**, Das A, Srinivasan R, Joshi K. Morphological and immunohistochemical analysis of ductal plate malformation: correlation with fetal liver. *Histopathology* 2004;45:260-7.
37. **Moore KL**, Dalley AF. *Clinically Oriented Anatomy*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (2006), p. 294.

38. **Strasberg S.** Terminology of liver anatomy and liver resections: coming to grips with hepatic Babel. *Journal of the American College of Surgeons*, 1997;184:413-434
39. **Simon GEC**, Finckh ES.: The pattern of regeneration of rat liver after repeated partial hepatectomies. *J Path Bact.* 86:361,1963.
40. **Williams PL.** *Gray's Anatomy*,38th ed.New York: Churchill Livingstone, 1995.
41. **Henderson JM**, Heymsfield SB, Horowitz J, Kutner MH.. Measurement of liver and spleen volume by computed tomography. Assessment of reproducibility and changes found following a selective distal splenorenal shunt. *Radiology*, 141(2):525–527, 1981.
42. **Heymsfield SB**, Fulenwider T, Nordlinger B, Barlow R, Sones P, Kutner M. Accurate measurement of liver, kidney, and spleen volume and mass by computerized axial tomography. *Ann Intern Med*, 90(2):185–187, 1979.
43. **Flament JB**, Delattre JF, Hidden G. The mechanisms responsible for stabilising the liver. *Anat Clin.* 4:125-135,1982.
44. **Šljivić B.** Sistematska i topografska anatomija Abdomen i karlica.Naučna knjiga, Beograd,1979.
45. **Mäkisalo H**, Chaib E, Krokos N, Calne R. Hepatic arterial variations and liver-related diseases of 100 consecutive donors. *Transpl Int.* 1993;6(6):325-9.
46. **Hiatt JR**, Gabbay J, Busuttil RW. Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases. *Ann Surg.* 1994 Jul;220(1):50-2.
47. **Van Damme JP**, Bonte J, Van der Schueren G. [The blood supply to the islands of Langerhans]. *Tijdschr Gastroenterol.* 1969;12(3):271-7.
48. **Iwatsuki S**, Sheahan DG, Starzl TE. The changing face of hepatic resection. *Curr Probl Surg.* 1989;26(5):281-379.
49. **Michels NA.** Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg.* 1966 Sep;112(3):337-47.
50. **Healey JE Jr**, Schwartz SI. Surgical anatomy. In: Schwartz SI editor. *Diseases of the liver.* New York: McGraw-Hill;1964.
51. **Smith R.** In: Suzuki T, Nakayasu A, Kauabe K, et al. editors. Surgical significance of anatomic variations of the hepatic artery. *Am J Surg* 1971;122:505-12.
52. **Nakamura S**, Tsuzuki T. Surgical anatomy of the hepatic veins and the inferior vena cava. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;152(1):43-50. PubMed PMID: 7455890.
53. **Đukanović B**, Borčić I, Djordjević Lj, Bilanović D, Bulajić P, Milićević M.[Retrohepatic veins of the posterior section of the right hepatic lobe terminology and surgical significance]. *Acta Chir Jugosl.* 2006;53(1):35-40. PubMed PMID: 16989144.
54. **Champetier J.** Le foie. In: Chevrel JP, editor. *Anatomie Clinique*, vol.2: Le tronc. Paris: Springer-Verlag France; 1994. p. 389-406.

55. **Gadžijev E**, Ravnik D. Atlas of applied internal liver anatomy. Springer Verlag Wien New York, Wien, 1996.
56. **Chang RW**, Shan-Quan S, Yen WW. An applied anatomical study of the ostia venae hepaticae and the retrohepatic segment of the inferior vena cava. *J Anat.* 1989;164:41-7. PubMed PMID: 2606793; PubMed Central PMCID: PMC1256596.
57. **Healey J**, Schroy P. Anatomy of the biliary ducts within the human liver; analysis of the prevailing pattern of branchings and the major variations of the biliary ducts. *AMA Arch Surg.* 1953;66(5):599-616. PubMed PMID: 13039731.
58. **Rex H**. Beitrage sur Morphologie der Saugerleber. *Morphol Jahrb* 1888;14:517.
59. **Cantlie J**. On a new arrangement of the right and left lobes of the liver. *J Anat* 1897;32:4.
60. **Bradley O**. A contribution to the morphology and development of the mammalian liver. *J Anat Physiol* 1909;43:1.
61. **Healey JE Jr**, Schroy PC. Anatomy of the biliary ducts within the human liver:analysis of the prevailing pattern of branchings and the major variations of the biliary ducts. *Arch Surg* 1953;66:599.
62. **Saxena R**, Zucker SD, Crawford JM. Anatomy and physiology of the liver. In: Yakim D, Boyer TD, editors. *Hepatology:a textbook of liver disease*. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders;2003.p.3-30.
63. **Hjortsjo CH**. The topography of the intrahepatic duct system. *Acta Anat* 1951;11:599-615.
64. **Mizumoto R**, Suzuki H. Surgical anatomy of the hepatic hilum with special reference to the caudate lobes. *World J Surg* 1988;12:2-10.
65. **Goldsmith NA**, Woodburne RT. Surgical anatomy pertaining to liver resection. *Surg Gynecol Obstet* 1957;105:310.
66. **Couinaud C**. *Le foie*. Paris: Masson et Cie.; 1957.
67. **Couinaud C**. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Digest Surg* 1999;16:459-67.
68. **Champetier J**. *Le foie*. In: Chevrel JP, editor. *Anatomie clinique*, vol. 2: Le tronc. Paris: Springer-Verlag France;1994. p.389-406.
69. **Sutherland F**, Harris J. Claude Couinaud: a passion for the liver. *Arch Surg.* 2002;137(11):1305-10. PubMed PMID: 12413326.
70. **Gadžijev EM**, Ravnik D, Stanisavljevic D, Trotovek B. Venous drainage of the dorsal sector of the liver: differences between segments I and IX. A study on corrosion casts of the human liver. *Surg Radiol Anat.* 1997;19(2):79-83. PubMed PMID: 9210240.
71. **Abdalla EK**, Vauthey JN, Couinaud C. The caudate lobe of the liver: implications of embryology and anatomy for surgery. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11:835-48.
72. **Soyer P**. Segmental anatomy of the liver: utility of a nomenclature accepted worldwide. *AJR* 1993;161:572-3.

73. **Whitmore I.** Terminologia anatomica: new terminology for the new anatomist. *Anat Rec.* 1999 Apr 15;257(2):50-3. PubMed PMID: 10321431.
74. **Terminologia anatomica: international anatomical terminology.** FCAT. Thieme, Stuttgart, New York;1998.p.54-6.
75. **The terminology committee of the IHPBA.** The Brisbane 2000 terminology of hepatic anatomy and resections. *HPB.* 2000;2:333-339.
76. **Cho A,** Asano T, Yamamoto H, Nagata M, Takiguchi N, Kainuma O, Souda H, Gunji H, Miyazaki A, Nojima H, Ikeda A, Matsumoto I, Ryu M, Koike N. Hepatic hilar resection for hilar cholangiocarcinoma based on a reclassification. *Hepatogastroenterology.* 2008 Sep-Oct;55(86-87):1764-6. PubMed PMID: 19102387.
77. **Cho A,** Okazumi S, Miyazawa Y, et al. Proposal for a reclassification of liver based anatomy on portal ramifications. *Am J Surg.* 2005; 189: 195-9.
78. **Cho A,** Asano T, Yamamoto H, et al. Relationship between right portal and biliary systems based on reclassification of the liver. *Am J Surg.* 2007; 193:1-4.
79. **Cho A,** Yamamoto H, Kainuma O, et al. Extended left hepatectomy of the left and middle hepatic venous drainage areas along the anterior fissure. *Am J Surg.* 2010;200: 186-190.
80. **Cho A,** Okazumi S, Makino H, et al. Relation between hepatic and portal veins in the right paramedian sector: proposal for anatomical reclassification of the liver. *World J Surg.* 2004; 28: 8-12.
81. **Cho A,** Okazumi S, Makino H, et al. Anterior fissure of the right liver - the third door of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2004; 11: 390-6.
82. **Dufour DR,** Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem.* 2000 Dec;46(12):2050-68. Review. PubMed PMID: 11106350.
83. **Córdoba J,** O'Riordan K, Dupuis J, Borensztajn J, Blei AT. Diurnal variation of serum alanine transaminase activity in chronic liver disease. *Hepatology.* 1998 Dec;28(6):1724-5.
84. **Fraser CG.** Biological variation in clinical chemistry. An update: collated data, 1988-1991. *Arch Pathol Lab Med.* 1992 Sep;116(9):916-23. Review. PubMed PMID: 1524454.
85. **Lott JA,** Wolf PL. Alanine and aspartate aminotransferase (ALT and AST). *Clinical enzymology: a case-oriented approach.* Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986;111-38.
86. **Pratt DS,** Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med.* 2000 Apr 27;342(17):1266-71. Review. PubMed PMID: 10781624.
87. **Zapata R.** Clinical approach to the patient with chronic hepatitis C infection and normal aminotransferases. *Ann Hepatol.* 2010;9 Suppl:72-9. PubMed PMID:20714000.
88. **Seyama Y,** Kokudo N. Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatology Research* 2009; 39: 107–116.

89. **Balzan S**, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F: The "50-50 criteria" on postoperative day 5 an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Annals of Surgery* 2005;242:824-829.
90. **Durand F**, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *Journal of Hepatology* 2005;42:S100-A107.
91. **Ishak KG**, Anthony PP, Sobin LH. Histological typing of tumours of the liver. World Health Organization. 2nd.ed Berlin:Springer-Verlag,1994.
92. **Begić-Janeva A**, Boričić IV. Tumori jetre. 1st ed. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000.
93. **Cong WM**, Dong H, Tan L, Sun XX, Wu MC. Surgicopathological classification of hepatic space-occupying lesions: a single-center experience with literature review. *World J Gastroenterol.* 2011 May 21;17(19):2372-8. PubMed PMID: 21633636.
94. **Mergo PJ**, Ros PR. Benign lesions of the liver. *Radiol Clin North Am.* 1998 Mar;36(2):319-31. PubMed PMID: 9520985.
95. **Mortelé KJ**, Ros PR. Cystic focal liver lesions in the adult: differential CT and MR imaging features. *Radiographics.* 2001 Jul-Aug;21(4):895-910. PubMed PMID: 11452064.
96. **Vachha B**, Sun MR, Siewert B, Eisenberg RL. Cystic lesions of the liver. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(4):W355-66. doi: 10.2214/AJR.10.5292. PubMed PMID: 21427297.
97. **Wheeler DA**, Edmondson HA. Cystadenoma with mesenchymal stroma (CMS) in the liver and bile ducts. A clinicopathologic study of 17 cases, 4 with malignant change. *Cancer.* 1985 Sep 15;56(6):1434-45.
98. **Thomas KT**, Welch D, Trueblood A, Sulur P, Wise P, Gorden DL, Chari RS, Wright JK Jr, Washington K, Pinson CW. Effective treatment of biliary cystadenoma. *Ann Surg.* 2005 May;241(5):769-73; discussion 773-5.
99. **Del Poggio P**, Buonocore M. Cystic tumors of the liver: a practical approach. *World J Gastroenterol.* 2008 Jun 21;14(23):3616-20.
100. **Keech MK**. Cystadenomata of the pancreas and intrahepatic bile ducts. *Gastroenterology.* 1951 Nov;19(3):568-74.
101. **Keen WW**. On resection of the liver, especially for hepatic tumors: with a report of successful case of resection for an adenoma of the bile-ducts and a table of 20 recorded cases of hepatic operations. *Boston Med Surg J* 1892; 126: 405-9.
102. **Short WF**, Nedwich A, Levy HA, Howard JM. Biliary cystadenoma. Report of a case and review of the literature. *Arch Surg.* 1971;102(1):78-80.
103. **Thompson JE**, Wolff M. Intra-hepatic cystadenoma of bile duct origin, with malignant alteration, report of a case, treated with total left hepatic lobectomy. *Mil Med.* 1965;130:218-24

104. **Ishak KG**, Willis GW, Cummins SD, Bullock AA. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: report of 14 cases and review of the literature. *Cancer*.1977;39(1):322-38.
105. **Kim HG**. [Biliary cystic neoplasm: biliary cystadenoma and biliary cystadenocarcinoma]. *Korean J Gastroenterol*. 2006 Jan;47(1):5-14.
106. **Teoh AY**, Ng SS, Lee KF, Lai PB. Biliary cystadenoma and other complicated cystic lesions of the liver: diagnostic and therapeutic challenges. *World J Surg*. 2006 Aug;30(8):1560-6.
107. **Ahanatha Pillai S**, Velayutham V, Perumal S, Ulagendra Perumal S, Lakshmanan A, Ramaswami S, Ramasamy R, Sathyanesan J, Palaniappan R, Rajagopal S. Biliary cystadenomas: a case for complete resection. *HPB Surg*. 2012;2012:501705. doi: 10.1155/2012/501705.PubMed PMID: 22778493
108. **Ratti F**, Ferla F, Paganelli M, Cipriani F, Aldrighetti L, Ferla G. Biliary cystadenoma: short- and long-term outcome after radical hepatic resection. *Updates Surg*. 2012 Mar;64(1):13-8. doi: 10.1007/s13304-011-0117-0. PubMed PMID: 22038379.
109. **Martel G**, Alsharif J, Aubin JM, Marginean C, Mimeault R, Fairfull-Smith RJ, Mohammad WM, Balaa FK. The management of hepatobiliary cystadenomas: lessons learned. *HPB (Oxford)*. 2013 Aug;15(8):617-22. doi: 10.1111/hpb.12026.. PubMed PMID: 23458638.
110. **Van Roekel V**, Marx WJ, Baskin W, Greenlaw RL. Cystadenoma of the liver. *J Clin Gastroenterol*. 1982 Apr;4(2):167-72.
111. **Van Steenberg W**, Ponette E, Marchal G, Vanneste A, Geboes K, Van Rijkel JP, Fevery J, De Groote J. Cystadenoma of the common bile duct demonstrated by endoscopic retrograde cholangiography: an uncommon cause of extrahepatic obstruction. *Am J Gastroenterol*. 1984 Jun;79(6):466-70. PubMed PMID: 6731421.
112. **Beretta E**, De Franchis R, Staudacher C, Faravelli A, Primignani M, Vecchi M, Conti E, Di Carlo V. Biliary cystadenoma: an uncommon cause of recurrent cholestatic jaundice. *Am J Gastroenterol*. 1986 Feb;81(2):138-40. PubMed PMID: 3946368.
113. **Okamura T**, Murakami S, Nishioka Y, Hirayama R, Mishima Y, Awazu R. Biliary cystadenoma of the extrahepatic bile ducts: report of a case and review of the literature. *Jpn J Surg*. 1987 Jul;17(4):281-8.
114. **O'Shea JS**, Shah D, Cooperman AM. Biliary cystadenocarcinoma of extrahepatic duct origin arising in previously benign cystadenoma. *Am J Gastroenterol*. 1987 Dec;82(12):1306-10.
115. **Iemoto Y**, Kondo Y, Nakano T, Tsuchiya K, Ohto M. Biliary cystadenocarcinoma diagnosed by liver biopsy performed under ultrasonographic guidance. *Gastroenterology*. 1983 Feb;84(2):399-403. PubMed PMID: 6848414.

116. **Mizumoto R**, Kawarada Y. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma and cystic adenocarcinoma of the liver, in: Neoplasms of the liver, eds Okuda K, Ishak KG Springer Verlag, Tokyo, 1987;388-395.
117. **Davies W**, Chow M, Nagorney D. Extrahepatic biliary cystadenomas and cystadenocarcinoma. Report of seven cases and review of the literature. *Ann Surg.*1995 Nov;222(5):619-25. Review. PubMed PMID: 7487208; PubMed Central PMCID: PMC1234988.
118. **Choi BI**, Lim JH, Han MC, Lee DH, Kim SH, Kim YI, Kim CW. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: CT and sonographic findings. *Radiology.*1989 Apr;171(1):57-61.
119. **Marsh JL**, Dahms B, Longmire WP Jr. Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the biliary system. *Arch Surg.* 1974 Jul;109(1):41-3.
120. **Manouras A**, Markogiannakis H, Lagoudianakis E, Katergiannakis V. Biliary cystadenoma with mesenchymal stroma: report of a case and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2006 Oct 7;12(37):6062-9. Review. PubMed PMID:17009411.
121. **Koffron A**, Rao S, Ferrario M, Abecassis M. Intrahepatic biliary cystadenoma: role of cyst fluid analysis and surgical management in the laparoscopic era. *Surgery.* 2004 Oct;136(4):926-36. PubMed PMID: 15467680.
122. **Colović R**, Grubor N, Jovanović M, Micev M, Colović N, Perisić M, Latincić S. [Mucinous cystadenomas of the liver]. *Srp Arh Celok Lek.* 2013 Mar-Apr;141(3-4):173-7.
123. **Beasley SW**. Hepatobiliary cystadenoma with hyaline stroma. *Pediatr Surg Int.* 1998 Jul;13(5-6):462.
124. **Korobkin M**, Stephens DH, Lee JK, Stanley RJ, Fishman EK, Francis IR, Alpern MB, Rynties M. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: CT and sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1989 Sep;153(3):507-11. PubMed PMID: 2669463
125. **Palacios E**, Shannon M, Solomon C, Guzman M. Biliary cystadenoma: ultrasound, CT, and MRI. *Gastrointest Radiol.* 1990 Fall;15(4):313-6.
126. **Marcial MA**, Hauser SC, Cibas ES, Braver J. Intrahepatic biliary cystadenoma. Clinical, radiological, and pathological findings. *Dig Dis Sci.* 1986 Aug;31(8):884-8. PubMed PMID: 3731980.
127. **Colović R**, Perisić-Savić M, Havelka M. [Biliary mucinous cystadenocarcinoma of the liver]. *Srp Arh Celok Lek.* 1990 Jan-Feb;118(1-2):73-80. Serbian. PubMed PMID: 2218737.
128. **Regev A**, Reddy KR, Berho M, Sleeman D, Levi JU, Livingstone AS, Levi D, Ali U, Molina EG, Schiff ER. Large cystic lesions of the liver in adults: a 15-year experience in a tertiary center. *J Am Coll Surg.*2001 Jul;193(1):36-45.

129. **Aoki S**, Okayama Y, Kitajima Y, Hayashi K, Imai H, Okamoto T, Akita S, Gotoh K, Ohara H, Nomura T, Joh T, Yokoyama Y, Itoh M. Intrahepatic biliary papilloma morphologically similar to biliary cystadenoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Feb;20(2):321-4. PubMed PMID: 15683443.
130. **Scott FR**, More L, Dhillon AP. Hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma: expression of oestrogen receptors in formalin-fixed tissue. *Histopathology.* 1995 Jun;26(6):555-8. PubMed PMID: 7665146.
131. **Beuran M**, Venter MD, Dumitru L. Large mucinous biliary cystadenoma with "ovarian-like" stroma: a case report. *World J Gastroenterol.* 2006 Jun 21;12(23):3779-81.
132. **Terada T**, Taniguchi M. Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the liver. *Pathol Int.* 2004 Feb;54(2):116-23. PubMed PMID: 14720143.
133. **Imai K**, Maeda M, Fujiwara H, Okamoto N, Kariya M, Emi N, Takakura K, Kanzaki H, Mori T. Human endometrial stromal cells and decidual cells express cluster of differentiation (CD) 13 antigen/aminopeptidase N and CD10 antigen/neutral endopeptidase. *Biol Reprod.* 1992 Mar;46(3):328-34. PubMed PMID: 1352146.
134. **Chu P**, Arber DA. Paraffin-section detection of CD10 in 505 nonhematopoietic neoplasms. Frequent expression in renal cell carcinoma and endometrial stromal sarcoma. *Am J Clin Pathol.* 2000 Mar;113(3):374-82. PubMed PMID: 10705818.
135. **Daniels JA**, Coad JE, Payne WD, Kosari K, Sielaff TD. Biliary cystadenomas: hormone receptor expression and clinical management. *Dig Dis Sci.* 2006 Mar;51(3):623-8. PubMed PMID: 16614978.
136. **Devaney K**, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatobiliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. A light microscopic and immunohistochemical study of 70 patients. *Am J Surg Pathol.* 1994 Nov;18(11):1078-91.
137. **Subramony C**, Herrera GA, Turbat-Herrera EA. Hepatobiliary cystadenoma. A study of five cases with reference to histogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 1993;117(10):1036-42.
138. **Akwari OE**, Tucker A, Seigler HF, Itani KM. Hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma. *Ann Surg.* 1990 Jan;211(1):18-27.
139. **Terada T**, Kitamura Y, Ohta T, Nakanuma Y. Endocrine cells in hepatobiliary cystadenomas and cystadenocarcinomas. *Virchows Arch.* 1997 Jan;430(1):37-40.
140. **Cruickshank AH**, Sparshott SM. Malignancy in natural and experimental hepatic cysts: experiments with aflatoxin in rats and the malignant transformation of cysts in human livers. *J Pathol.* 1971 Jul;104(3):185-90. PubMed PMID: 5124977.
141. **Suyama Y**, Horie Y, Suou T, Hirayama C, Ishiguro M, Nishimura O, Koga S. Oral contraceptives and intrahepatic biliary cystadenoma having an increased level of estrogen receptor. *Hepatogastroenterology.* 1988 Aug;35(4):171-4. PubMed PMID: 3181863.

142. **Woods GL.** Biliary cystadenocarcinoma: Case report of hepatic malignancy originating in benign cystadenoma. *Cancer*. 1981 Jun 15;47(12):2936-40. PubMed PMID: 7260880.
143. **Del Poggio P,** Jamoletti C, Forloni B, De Benedictis R, Mattiello M, Corti D, Pezzica E. *Dig Liver Dis*. Malignant transformation of biliary cystadenoma: a difficult diagnosis. 2000 Nov;32(8):733-6.
144. **Colović R,** Grubor N, Micev M, Colović N. [Biliary mucinous cystadenoma of the liver with focal malignant alteration]. *Srp Arh Celok Lek*. 2005 Jan-Feb;133(1-2):65-8. Serbian. PubMed PMID: 16053179.
145. **Matsuoka Y,** Hayashi K, Yano M. Case report: malignant transformation of biliary cystadenoma with mesenchymal stroma: documentation by CT. *Clin Radiol*. 1997 Apr;52(4):318-21.
146. **Henson SW Jr,** Gray HK, Dockerty MB. Benign tumors of the liver. VI. Multilocular cystadenomas. *Surg Gynecol Obstet*. 1957 May;104(5):551-4. PubMed PMID: 13433250.
147. **Wang C,** Miao R, Liu H, Du X, Liu L, Lu X, Zhao H. Intrahepatic biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: an experience of 30 cases. *Dig Liver Dis*. 2012 May;44(5):426-31. doi: 10.1016/j.dld.2011.11.007.. PubMed PMID: 22169273.
148. **Sang X,** Sun Y, Mao Y, Yang Z, Lu X, Yang H, Xu H, Zhong S, Huang J. Hepatobiliary cystadenomas and cystadenocarcinomas: a report of 33 cases. *Liver Int*. 2011 Oct;31(9):1337-44. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02560.x.
149. **Vogt DP,** Henderson JM, Chmielewski E. Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver: a single center experience. *J Am Coll Surg*. 2005 May;200(5):727-33.
150. **Lind DS,** Adolph V, Parker GA. Mucinous biliary cystadenoma: a case report and review of the literature. *J Surg Oncol*. 1992 Nov;51(3):207-10.
151. **Kawarada Y,** Mizumoto R. Diagnosis and treatment of cholangiocellular carcinoma of the liver. *Hepatogastroenterology*. 1990 Apr;37(2):176-81. PubMed PMID: 2160420.
152. **Davies W,** Chow M, Nagorney D. Extrahepatic biliary cystadenomas and cystadenocarcinoma. Report of seven cases and review of the literature. *Ann Surg*. 1995;222:619-625.
153. **Taketomi A,** Tamada R, Takenaka K, Kawano R, Maeda T, Sugimachi K. A case of biliary cystadenoma with obstructive jaundice. *Oncol Rep*. 1998 Jul-Aug;5(4):833-5.
154. **Schoonbroodt D,** Horsmans Y, Gigot JF, Rahier J, Geubel AP. Biliary cystadenoma of the liver with elevated CA 19-9. *Liver*. 1994 Dec;14(6):320-2.
155. **Sirén J,** Kärkkäinen P, Luukkonen P, Kiviluoto T, Kivilaakso E. A case report of biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 1998 Jan Feb;45(19):83-9. PubMed PMID: 9496493.

156. **Lim JH**, Jang KT, Rhim H, Kim YS, Lee KT, Choi SH. Biliary cystic intraductal papillary mucinous tumor and cystadenoma/cystadenocarcinoma: differentiation by CT. *Abdom Imaging*. 2007 Sep-Oct;32(5):644-51.
157. **Mortelé KJ**, Ros PR. Anatomic variants of the biliary tree: MR cholangiographic findings and clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Aug;177(2):389-94.
158. **Hai S**, Hirohashi K, Yamamoto T, Uenishi T, Kubo S, Tanaka H, Shuto T, Tanaka S, Ogawa M, Kinoshita H. Intrahepatic cystadenocarcinoma with pleural dissemination: a case report. *Osaka City Med J*. 2003 Dec;49(2):61-5.
159. **Lewin M**, Mourra N, Honigman I, Fléjou JF, Parc R, Arrivé L, Tubiana JM. Assessment of MRI and MRCP in diagnosis of biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. *Eur Radiol*. 2006 Feb;16(2):407-13. Epub 2005 Jun 28. PubMed PMID: 15983777.
160. **Hagiwara A**, Inoue Y, Shutoh T, Kinoshita H, Wakasa K. Haemorrhagic hepatic cyst: a differential diagnosis of cystic tumour. *Br J Radiol*. 2001 Mar;74(879):270-2. PubMed PMID: 11338106.
161. **Rayapudi K**, Schmitt T, Olyae M. Filling Defect on ERCP: Biliary Cystadenoma, a Rare Tumor. *Case Rep Gastroenterol*. 2013 Jan;7(1):7-13. doi: 10.1159/000346297. PubMed PMID: 23467382.
162. **Kehagias DT**, Smirniotis BV, Pafiti AC, Kalovidouris AE, Vlahos LJ. Quiz case of the month. Biliary cystadenoma. *Eur Radiol*. 1999;9(4):755-6. PubMed PMID:10354905.
163. **Florman SS**, Slakey DP. Giant biliary cystadenoma: case report and literature review. *Am Surg*. 2001 Aug;67(8):727-32.
164. **Pinto MM**, Kaye AD. Fine needle aspiration of cystic liver lesions. Cytologic examination and carcinoembryonic antigen assay of cyst contents. *Acta Cytol* 1989;33:852-856.
165. **Horsmans Y**, Laka A, van Beers BE, Descamps C, Gigot JF, Geubel AP. Hepatobiliary cystadenocarcinoma without ovarian stroma and normal CA 19-9 levels. Unusually prolonged evolution. *Dig Dis Sci*. 1997 Jul;42(7):1406-8.
166. **Li AJ**, Wu MC, Zhou WP, Ni XH. Liver cystadenocarcinoma: report of 5 cases. *Chin J Surg* 2004;42:447-448.
167. **Shimada M**, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Taguchi K, Kajiyama K, Shirabe K, Sugimachi K. Treatment strategy for patients with cystic lesions mimicking a liver tumor: a recent 10-year surgical experience in Japan. *Arch Surg*. 1998 Jun;133(6):643-6.
168. **Choi HK**, Lee JK, Lee KH, et al. Differential diagnosis for intrahepatic biliary cystadenoma and hepatic simple cyst: significance of cystic fluid analysis and radiologic findings. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 289–93.

169. **Knott AW**, Ampudia RJ, Evankovich C, Teplick SK, Herrera JL, Tucker JA Jr, Rodning CB. Biliary cystadenoma: rare variant of intrahepatic cystic disease. *South Med J*. 2000 Jul;93(7):698-702.
170. **Azizah N**, Paradinas FJ. Cholangiocarcinoma coexisting with developmental liver cysts: a distinct entity different from liver cystadenocarcinoma. *Histopathology*. 1980 Jul;4(4):391-400. PubMed PMID: 6253379.
171. **Kazama S**, Hiramatsu T, Kuriyama S, Kuriki K, Kobayashi R, Takabayashi N, Furukawa K, Kosukegawa M, Nakajima H, Hara K. Giant intrahepatic biliary cystadenoma in a male: a case report, immunohistopathological analysis, and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2005 Jul;50(7):1384-9.
172. **Sanchez H**, Gagner M, Rossi RL, Jenkins RL, Lewis WD, Munson JL, Braasch JW. Surgical management of nonparasitic cystic liver disease. *Am J Surg*. 1991 Jan;161(1):113-8; discussion 118-9.
173. **Delis SG**, Touloumis Z, Bakoyiannis A, Tassopoulos N, Paraskeva K, Athanassiou K, Safioleas M, Dervenis C. Intrahepatic biliary cystadenoma: a need for radical resection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jan;20(1):10-4.
174. **Lei S**, Howard JM. Biliary cystadenocarcinoma arising from benign cystadenoma. *Arch Surg*. 1992 Dec;127(12):1478.
175. **Romagnoli R**, Patrono D, Paraluppi G, David E, Tandoi F, Strignano P, Lupo F, et al. Liver transplantation for symptomatic centrohepatic biliary cystadenoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35:408-13.
176. **Dixon E**, Sutherland FR, Mitchell P, McKinnon G, Nayak V. Cystadenomas of the liver: a spectrum of disease. *Can J Surg*. 2001 Oct;44(5):371-6.
177. **Sato M**, Watanabe Y, Tokui K, Kohtani T, Nakata Y, Chen Y, Kawachi K. Hepatogastroenterology. Hepatobiliary cystadenocarcinoma connected to the hepatic duct: a case report and review of the literature. 2003 Sep-Oct;50(53):1621-4.
178. **Gadzijev E**, Dragan S, Verica FM, Jana G. Hepatobiliary cystadenoma protruding into the common bile duct, mimicking complicated hydatid cyst of the liver. Report of a case. *Hepatogastroenterology*. 1995 Nov-Dec;42(6):1008-10.
179. **Shima Y**, Horimi T, Shibuya Y, Sakurama K, Nishie M, Morita S. Resected cystadenoma of the common bile duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11(6):438-40.
180. **Zen Y**, Fujii T, Itatsu K, Nakamura K, Konishi F, Masuda S, Mitsui T, Asada Y, Miura S, Miyayama S, Uehara T, Katsuyama T, Ohta T, Minato H, Nakanuma Y. Biliary cystic tumors with bile duct communication: a cystic variant of intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *Mod Pathol*. 2006 Sep;19(9):1243-54. PubMed PMID: 16741522.

181. **Pojchamarnwiputh S**, Na Chiangmai W, Chotirosniramit A, Lertprasertsuke N. Computed tomography of biliary cystadenoma and biliary cystadenocarcinoma. *Singapore Med J* 2008;49:392–6.
182. **Ramacciato G**, Nigri GR, D'Angelo F, Aurello P, Bellagamba R, Colarossi C, Pillozzi E, Del Gaudio M. Emergency laparotomy for misdiagnosed biliary cystadenoma originating from caudate lobe. *World J Surg Oncol.* 2006 Nov 7;4:76. PubMed PMID: 17090300.
183. **Yu FC**, Chen JH, Yang KC, Wu CC, Chou YY. Hepatobiliary cystadenoma: a report of two cases. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008 Jun;17(2):203-6.
184. **Terada T**, Nakanuma Y, Ohta T, Nagakawa T, Motoo Y, Harada A, Hamato N, Inaba T. Mucin-histochemical and immunohistochemical profiles of epithelial cells of several types of hepatic cysts. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1991;419(6):499-504. PubMed PMID: 1750195.
185. **Bardin RL**, Trupiano JK, Howerton RM, Geisinger KR. Oncocytic biliary cystadenocarcinoma: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2004 Feb;128(2):e25-8. Review. PubMed PMID: 14736268.
186. **Abdul-Al HM**, Makhlof HR, Goodman ZD. Expression of estrogen and progesterone receptors and inhibin-alpha in hepatobiliary cystadenoma: an immunohistochemical study. *Virchows Arch.* 2007 Jun;450(6):691-7.
187. **Wee A**, Nilsson B, Kang JY, Tan LK, Rauff A. Biliary cystadenocarcinoma arising in a cystadenoma. Report of a case diagnosed by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol.* 1993 Nov-Dec;37(6):966-70.
188. **Läuffer JM**, Baer HU, Maurer CA, Stoupis C, Zimmerman A, Büchler MW. Biliary cystadenocarcinoma of the liver: the need for complete resection. *Eur J Cancer.* 1998 Nov;34(12):1845-51. Review. PubMed PMID: 10023304.
189. **Unger PD**, Thung SN, Kaneko M. Pseudosarcomatous cystadenocarcinoma of the liver. *Hum Pathol.* 1987 May;18(5):521-3. PubMed PMID: 3570283.
190. **Kim YS**, Gum J Jr, Brockhausen I. Mucin glycoproteins in neoplasia. *Glycoconj J.* 1996 Oct;13(5):693-707. Review. PubMed PMID: 8909996
191. **Gum JR Jr**, Crawley SC, Hicks JW, Szymkowski DE, Kim YS. MUC17, a novel membrane-tethered mucin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002 Mar 1;291(3):466-75. PubMed PMID: 11855812.
192. **Pallesen LT**, Berglund L, Rasmussen LK, Petersen TE, Rasmussen JT. Isolation and characterization of MUC15, a novel cell membrane-associated mucin. *Eur J Biochem.* 2002 Jun;269(11):2755-63. PubMed PMID: 12047385.
193. **Gendler SJ**, Lancaster CA, Taylor-Papadimitriou J, Duhig T, Peat N, Burchell J, Pemberton L, Lalani EN, Wilson D. Molecular cloning and expression of human tumor-

- associated polymorphic epithelial mucin. *J Biol Chem.* 1990 Sep 5;265(25):15286-93. PubMed PMID: 1697589.
194. **Kim YS**, Gum JR Jr. Diversity of mucin genes, structure, function, and expression. *Gastroenterology.* 1995 Sep;109(3):999-1001. PubMed PMID: 7657131.
 195. **Sasaki M**, Nakanuma Y, Shimizu K, Izumi R. Pathological and immunohistochemical findings in a case of mucinous cholangiocarcinoma. *Pathol Int.* 1995 Oct;45(10):781-6. PubMed PMID: 8563941.
 196. **Higashi M**, Yonezawa S, Ho JJ, Tanaka S, Irimura T, Kim YS, Sato E. Expression of MUC1 and MUC2 mucin antigens in intrahepatic bile duct tumors: its relationship with a new morphological classification of cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 1999 Dec;30(6):1347-55. PubMed PMID: 10573510.
 197. **Williams DM**, Vitellas KM, Sheafor D. Biliary cystadenocarcinoma: seven year follow-up and the role of MRI and MRCP. *Magn Reson Imaging.* 2001 Nov;19(9):1203-8. PubMed PMID: 11755730.
 198. **Kosuge T**, Andersson R, Yamazaki S, Makuuchi M, Takayama T, Mukai K, Hasegawa H. Surgical management of biliary cystadenocarcinoma. *Hepatogastroenterology.* 1992 Oct;39(5):417-9. PubMed PMID: 1459521
 199. **Leppman, F.:** Über die echten Zysten der Leber. *Deutsch Z Chir* 1900;54:446.
 200. **Richmond HG.** Carcinoma arising in congenital cysts of the liver. *J Pathol Bacteriol* 1956;72:681-683.
 201. **Edmondson HA.** Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. *Atlas of Tumor Pathology. Sect V Fascicle 25.* Washington, DC, Armed forces Institute of Pathology, 1958.
 202. **Tsiftsis D**, Christodoulakis M, de Bree E, Sanidas E. Primary intrahepatic biliary cystadenomatous tumors. *J Surg Oncol.* 1997 Apr;64(4):341-6.
 203. **Kubota E**, Katsumi K, Iida M, Kishimoto A, Ban Y, Nakata K, Takahashi N, Kobayashi K, Andoh K, Takamatsu S, Joh T. *J Gastroenterol.* Biliary cystadenocarcinoma followed up as benign cystadenoma for 10 years. 2003;38(3):278-82.
 204. **Gonzalez M**, Majno P, Terraz S, Morel P, Rubbia-Brandt L, Mentha G. Biliary cystadenoma revealed by obstructive jaundice. *Dig Liver Dis.* 2009 Jul;41(7):e11-3.
 205. **Bacher H**, Cerwenka H, Werkgartner G, El-Shabrawi A, Höss G, Preidler K, Klimpfinger M, Mischinger HJ. Primary biliary cystadenocarcinoma perforating the duodenum and left intrahepatic biliary tree-mimicking a hydatid cyst. *Liver.* 1999 Feb;19(1):39-41. PubMed PMID: 9928764.
 206. **Takayasu K**, Muramatsu Y, Moriyama N, Yamada T, Hasegawa H, Hirohashi S, Ichikawa T, Ohno G. Imaging diagnosis of bile duct cystadenocarcinoma. *Cancer.* 1988 Mar 1;61(5):941-6. PubMed PMID: 3276394.

207. **Buetow PC**, Buck JL, Pantongrag-Brown L, Ros PR, Devaney K, Goodman ZD, Cruess DF. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: clinical-imaging-pathologic correlations with emphasis on the importance of ovarian stroma. *Radiology*. 1995 Sep;196(3):805-10.
208. **Matsumoto J**, Kondo S, Okushiba S, Morikawa T, Sugiura H, Omi M, Hirano S, Ambo Y, Katoh H. DIC-CT findings of biliary cystadenocarcinoma communicating with the bile duct: a case report. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48(40):1005-6. PubMed PMID: 11490785.
209. **Spector SA**, Fernandez VE, Vernon SE, Dunkin B, Livingstone AS. *Int J Gastrointest Cancer*. Gallbladder cystadenoma and common bile duct obstruction. 2003;34(2-3):151-5.
210. **Liang GB**, Lu YP, Huang XK, Shi M. Primary mucinous cystadenoma of the ileum. *Chin Med J (Engl)*. 2009 Dec 5;122(23):2917-9. PubMed PMID: 20092803.
211. **Rifki Jai S**, Bouffetal R, Chehab F, Khaiz D, Bouzidi A. Primary retroperitoneal mucinous cystadenoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Sep;280(3):479-83. doi: 10.1007/s00404-008-0925-8. PubMed PMID:19151991.
212. **Cauchy F**, Lefevre JH, Mourra N, Parc Y, Tiret E, Ballardur P. Mucinous cystadenoma of the mesocolon, a rare entity frequently presenting with features of malignity: two case reports and review of the literature. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Feb;36(1):e12-6. doi: 10.1016/j.clinre.2011.09.006. PubMed PMID: 22074643.
213. **Falidas E**, Konstandoudakis S, Vlachos K, Archontovasilis F, Mathioulakis S, Boutzouvis S, Villias C. Primary retroperitoneal mucinous cystadenoma of borderline malignancy in a male patient. Case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2011 Aug 27;9:98. doi: 10.1186/1477-7819-9-98. PubMed PMID: 21871118.
214. **Lee IW**, Ching KC, Pang M, Ho TH. Two cases of primary retroperitoneal mucinous cystadenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 1996 Oct;63(1):145-50. Review. PubMed PMID:8898186.
215. **Subramony C**, Habibpour S, Hashimoto LA. Retroperitoneal mucinous cystadenoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(5):691-4. PubMed PMID: 11300948.
216. **Erdogan D**, Lamers WH, Offerhaus GJ, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Cystadenomas with ovarian stroma in liver and pancreas: an evolving concept. *Dig Surg*. 2006;23(3):186-91.
217. **Erdogan D**, Kloek J, Lamers WH, Offerhaus GJ, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Mucinous cystadenomas in liver: management and origin. *Dig Surg*. 2010;27(1):19-23. doi: 10.1159/000268110. PubMed PMID: 20357447.
218. **Moschowitz E**. Non-parasitic cysts (congenital) of the liver, with a study of aberrant bile ducts. *Am J Med Sci* 1906;131:674-699.

219. **Fukunaga N**, Ishikawa M, Ishikura H, Ichimori T, Kimura S, Sakata A, Sato K, Nagata J, Fujii Y. World J Surg Oncol. 2008 Dec 11;6:129. Hepatobiliary cystadenoma exhibiting morphologic changes from simple hepatic cyst shown by 11-year follow up imagings.
220. **von Meyenburg H**. Uber die Cystenleber. Beitr Pathol Anat. 1918;64:447–532.
221. **Desmet VJ**. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". Hepatology. 1992 Oct;16(4):1069-83. Review. PubMed PMID: 1398487.
222. **Karahan OI**, Kahriman G, Soyuer I, Ok E. Hepatic von Meyenburg complex simulating biliary cystadenocarcinoma. Clin Imaging. 2007 Jan-Feb;31(1):50-3. PubMed PMID: 17189849.
223. **Sinakos E**, Papalavrentios L, Chourmouzi D, Dimopoulou D, Drevelegas A, Akriavidis E. The clinical presentation of Von Meyenburg complexes. Hippokratia. 2011;15(2):170-3. PubMed PMID: 22110302.
224. **Sirén J**, Kärkkäinen P, Luukkonen P, Kiviluoto T, Kivilaakso E. A case report of biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. Hepatogastroenterology. 1998 Jan-Feb;45(19):83-9. PubMed PMID: 9496493.
225. **Thomas JA**, Scriven MW, Puntis MC, Jasani B, Williams GT. Elevated serum CA 19-9 levels in hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma. Two case report with immunohistochemical confirmation. Cancer. 1992 Oct 1;70(7):1841-6. PubMed PMID: 1525758.
226. **Grayson W**, Teare J, Myburgh JA, Paterson AC. Immunohistochemical demonstration of progesterone receptor in hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma. Histopathology. 1996 Nov;29(5):461-3.
227. **Pedram-Canihac M**, Le Bail B, Rivel J, Blanc J, Saric J, Bioulac-Sage P. [Hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma: a hormone dependent tumor. Report of five cases with immunohistochemical study of hormone receptors]. Ann Pathol. 2000 Jan;20(1):14-8.
228. **Boytchev I**, Georgelin M, Bedossa P, Buffet C. [Intra-hepatic biliary cystadenocarcinoma]. Gastroenterol Clin Biol. 1999 Aug-Sep;23(8-9):981-3. French. PubMed PMID: 10533148.
229. **Lazaridis KN**, Kamath PS. Image of the month. Intrahepatic biliary cystadenocarcinoma with hepatic metastases and peritoneal dissemination. Gastroenterology. 1997 Jul;113(1):6, 367. PubMed PMID: 9207255.
230. **Tarroch X**, Tallada N, Castells C, Garcia M. Fine-needle aspiration biopsy of hepatic papillary cystadenocarcinoma in Caroli's disease. Diagn Cytopathol. 1992;8(2):167-70. PubMed PMID: 1568414.

231. **Duran ME**, Roncero V, Gómez L, Masot AJ, Redondo E, Gázquez A. Experimental induction of biliary cystadenoma in rats: a morphological study. *Histol Histopathol.* 1992 Oct;7(4):555-62. PubMed PMID: 1457977.
232. **Tomimatsu M**, Okuda H, Saito A, Obata H, Hanyu F, Nakano M. A case of biliary cystadenocarcinoma with morphologic and histochemical features of hepatocytes. *Cancer.* 1989 Sep 15;64(6):1323-8. PubMed PMID: 2548702.
233. **Maruyama S**, Hirayama C, Yamamoto S, Inoue M, Umeki K, Maeta Y, Konishi I, Suzuki K, Kajitani S, Abe J, Kishimoto H, Horie Y. *J Gastroenterol.* Hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma in a patient with chronic hepatitis C. 2003;38(6):593-7.
234. **Kawashima A**, Fishman EK, Hruban RH, Tempany CM, Kuhlman JE, Zerhouni EA. Biliary cystadenoma with intratumoral bleeding: radiologic-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 1991 Nov-Dec;15(6):1035-8.
235. **Genkins SM**, Tucker JA, Seigler HF, Dunnick NR. Biliary cystadenoma with mesenchymal stroma: CT and angiographic appearance. *J Comput Assist Tomogr.* 1988 May-Jun;12(3):527-9. PubMed PMID: 3366981.
236. **Cacciaguerra S**, Lucenti A, Vasta G, Gangarossa S, Milone P, Rizzo L, Fraggetta F, Vasquez E, Di Benedetto A. Hepatobiliary cystadenoma with hyaline stroma : A pediatric case associated with multiple hemangiomas. *Pediatr Surg Int.* 1996;11(5-6):380-3. doi: 10.1007/BF00497818.. PubMed PMID: 24057721.
237. **Tran S**, Berman L, Wadhwani NR, Browne M. Hepatobiliary cystadenoma: a rare pediatric tumor. *Pediatr Surg Int.* 2013 Mar 13. PubMed PMID: 23483342.
238. **Senyüz OF**, Numan F, Eroğlu E, Sarimurat N, Bozkurt P, Cantaşdemir M, Dervişoğlu S. Hepatobiliary mucinous cystadenoma in a child. *J Pediatr Surg.* 2004 Jan;39(1):E6-8. PubMed PMID: 14694397.
239. **Wood JA**, McLeary MS, Thomas RD, Zuppan CW. Biliary cystadenoma in a child: CT and MR appearances. *Pediatr Radiol.* 1998 Dec;28(12):922. PubMed PMID: 9880631.
240. **Williams JG**, Newman BM, Sutphen JL, Madison J, Frierson H, McIlhenny J. Hepatobiliary cystadenoma: a rare hepatic tumor in a child. *J Pediatr Surg.* 1990 Dec;25(12):1250-2.
241. **Forrest ME**, Cho KJ, Shields JJ, Wicks JD, Silver TM, McCormick TL. Biliary cystadenomas: sonographic-angiographic-pathologic correlations. *AJR Am J Roentgenol.* 1980 Oct;135(4):723-7.
242. **Marrone G**, Maggiore G, Carollo V, Sonzogni A, Luca A. Biliary cystadenoma with bile duct communication depicted on liver-specific contrast agent-enhanced MRI in a child. *Pediatr Radiol.* 2011 Jan;41(1):121-4. doi: 10.1007/s00247-010-1736-1. PubMed PMID: 20585769.

243. **Suh JI**, Kim JH, Lee DJ, Kim KY, Park CW, Kim TN, Chung MK. A case of biliary cystadenocarcinoma. *Korean J Intern Med.* 1997 Jan;12(1):109-13.
244. **Preetha M**, Chung AY, Lim-Tan SK, Lim DT, Thng CH. Intrahepatic biliary cystadenoma presenting with obstructive jaundice. *Asian J Surg.* 2004 Jul;27(3):243-5.
245. **Tsepelaki A**, Kirkilesis V, Katsiva V, Triantafillidis JK, Vagianos C. Biliary Cystadenoma of the liver: Case report and systematic review of the literature. *Ann Gastroenterol* 2009;22(4):278-283.
246. **Kinoshita H**, Tanimura H, Onishi H, Kasano Y, Uchiyama K, Yamaue H. Clinical features and imaging diagnosis of biliary cystadenocarcinoma of the liver. *Hepatogastroenterology.* 2001 Jan-Feb;48(37):250-2. PubMed PMID: 11268977.
247. **Soares KC**, Arnaoutakis DJ, Kamel I, Anders R, Adams RB, Bauer TW, Pawlik TM. Cystic Neoplasms of the Liver: Biliary Cystadenoma and Cystadenocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 2013. doi:pii: S1072-7515(13)01034-X. PubMed PMID: 24045144.
248. **Sutton CD**, White SA, Berry DP, Dennison AR. Intrahepatic biliary cystadenoma causing luminal common bile duct obstruction. *Dig Surg.* 2000;17(3):297-9.
249. **Jawad N**, Woolf AK, Chin-Aleong JA, Greaves R, Kocher HM. Biliary Cystadenoma Causing Obstructive Jaundice: Case Report and Literature Review. *Case Rep Gastroenterol.* 2009;3(3):269-274. PubMed PMID: 21103240.
250. **Ray S**, Khamrui S, Mridha AR, Mukherjee B. Extrahepatic biliary cystadenoma: an unusual cause of recurrent cholangitis. *Am J Surg.* 2010;199(1):e3-4. doi:10.1016/j.amjsurg.2009.03.027. PubMed PMID: 19837391.
251. **Vyas S**, Markar S, Ezzat T, Rodriguez-Justo M, Webster G, Imber C, Malago M. Hepato-biliary Cystadenoma with Intraductal Extension: Unusual Cause of Obstructive Jaundice. *J Gastrointest Cancer.* 2011 May 28. PubMed PMID: 21626238.
252. **Filippi de la Palavesa MM**, Vasilescu C, Habersetzer F, Roy C. Biliary cystadenocarcinoma: sonographic and cytologic findings. *J Clin Ultrasound.* 1999; 27(4):210-2. PubMed PMID: 10323194.
253. **Mantke R**, Ridwelski K, Rocken C, Pross M, Schulz HU, Lippert H. [Hepatobiliary cystadenoma]. *Chirurg.* 2001;72(3):277-80.
254. **Jibiki K**, Takeda M, Abe H, Ito M, Odagiri E, Demura R, Demura H, Takizawa K. [A clinical evaluation of the CA 72-4 serum level as a possible tumor marker]. *Gan No Rinsho.* 1990 Oct;36(12):2146-52. PubMed PMID: 2232183.
255. **Nagao T**, Inoue S, Izu M, Wada Y, Kawano N, Morioka Y. Surgical experience with nonparasitic cysts of the liver--the characteristics and constituents of cyst fluid. *Jpn J Surg.* 1991 Sep;21(5):521-7.
256. **Alobaidi M**. Biliary Cystadenoma/Cystadenocarcinoma Imaging. *Medscape* jul 11, 2013.

257. **Lin MX**, Xu HX, Lu MD, Xie XY, Chen LD, Xu ZF, Liu GJ, Xie XH, Liang JY, Wang Z. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound for complex cystic focal liver lesions: blinded reader study. *Eur Radiol.* 2009 Feb;19(2):358-69. doi: 10.1007/s00330-008-1166-8. PubMed PMID: 18795298.
258. **Xu HX**, Lu MD, Liu LN, Zhang YF, Guo LH, Liu C, Wang S. Imaging features of intrahepatic biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma on B-mode and contrast-enhanced ultrasound. *Ultraschall Med.* 2012 Dec;33(7):E241-9. doi: 10.1055/s-0031-1299276. PubMed PMID: 23154870.
259. **Stoupis C**, Ros PR, Dolson DJ. Recurrent biliary cystadenoma: MR imaging appearance. *J Magn Reson Imaging.* 1994 Jan-Feb;4(1):99-101.
260. **Soyer P**, Dufresne AC, Somveille E, Lenormand S, Scherrer A, Rymer R. Differentiation between hepatic cavernous hemangioma and malignant tumor with T2-weighted MRI: comparison of fast spin-echo and breathhold fast spin-echo pulse sequences. *Clin Imaging.* 1998 May-Jun;22(3):200-10. PubMed PMID: 9559233.
261. **Frahm C**, Zimmermann A, Heller M, Brossmann J. Uncommon presentation of a giant biliary cystadenoma: correlation between MRI and pathologic findings. *J Magn Reson Imaging.* 2001 Nov;14(5):649-52.
262. **Gabata T**, Kadoya M, Matsui O, Yamashiro M, Takashima T, Mitchell DG, Nakamura Y, Takeuchi K, Nakanuma Y. Biliary cystadenoma with mesenchymal stroma of the liver: correlation between unusual MR appearance and pathologic findings. *J Magn Reson Imaging.* 1998 Mar-Apr;8(2):503-4.
263. **Lewis WD**, Jenkins RL, Rossi RL, Munson L, ReMine SG, Cady B, Braasch JW, McDermott WV. Surgical treatment of biliary cystadenoma. A report of 15 cases. *Arch Surg.* 1988 May;123(5):563-8.
264. **Kim K**, Choi J, Park Y, Lee W, Kim B. Biliary cystadenoma of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998;5(3):348-52. PMID: 9880787.
265. **Sasaki K**, Ito K, Fujita T, Shimizu A, Yasui M, Hayashida M, Tanabe M, Matsunaga N. Small hepatic lesions found on single-phase helical CT in patients with malignancy: diagnostic capability of breath-hold, multisection fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) MR imaging using a half-fourier acquisition single-shot turbo spin-echo (HASTE) sequence. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25(1):129-36. PubMed PMID: 17152052.
266. **van Sonnenberg E**, Wroblecka JT, D Agostino HB, Mathieson JR, Casola G, O Laoide R et al. Symptomatic hepatic cysts: percutaneous drainage and sclerosis. *Radiology* 1994;190:387-92.
267. **Cowles RA**, Mulholland MW. Solitary hepatic cysts. *J Am Coll Surg.* 2000 Sep;191(3):311-21. Review. PubMed PMID: 10989905.

268. **Nakanuma Y**, Sasaki M, Ishikawa A, Tsui W, Chen TC, Huang SF. Biliary papillary neoplasm of the liver. *Histol Histopathol.* 2002;17(3):851-61. Review. PubMed PMID: 12168796.
269. **Lee JW**, Han JK, Kim TK, Kim YH, Choi BI, Han MC, Suh KS, Kim SW. CT features of intraductal intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Sep;175(3):721-5. PubMed PMID: 10954456.
270. **Lim JH**, Yoon KH, Kim SH, Kim HY, Lim HK, Song SY, Nam KJ. Intraductal papillary mucinous tumor of the bile ducts. *Radiographics.* 2004 Jan-Feb;24(1):53-66; discussion 66-7. PubMed PMID: 14730036.
271. **Han JK**, Lee JM. Intrahepatic intraductal cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging.* 2004 Sep-Oct;29(5):558-64. PubMed PMID: 15185024.
272. **Kapoor R**, Calton N, Verghese M. Cystadenoma with mesenchymal stroma mistaken for hepatic hydatid cyst. *Indian J Gastroenterol.* 1997;16(2):73-4.
273. **Cook JR**, Pfeifer JD, Dehner LP. Mesenchymal hamartoma of the liver in the adult: association with distinct clinical features and histological changes. *Hum Pathol.* 2002 Sep;33(9):893-8. PubMed PMID: 12378513.
274. **Yamamoto M**, Hagihara H, Mogaki M, Iimuro Y, Fujii H, Ainota T, Akahane Y, Matsumoto Y. Adult mesenchymal hamartoma of the liver mimicking bile duct cystadenoma. *J Gastroenterol.* 1994;29(4):518-24. PubMed PMID: 7951866.
275. **Hwang IK**, Namkung S, Yoo YS, Kim HK, Choi YH. Huge biliary cystadenoma mimicking cholecystic lymphangioma in subhepatic space. *J Comput Assist Tomogr.* 2000 Jul-Aug;24(4):652-4.
276. **Langner C**, Homayounfar K, Ruten B, Fass J, Rüschoff J. [Concomitant occurrence of angiomyolipoma, focal nodular hyperplasia, bile duct adenoma, and cavernous hemangioma in the liver]. *Pathologe.* 2001 Nov;22(6):417-23. German. PubMed PMID: 11766641.
277. **Colecchia G**, D'Amico G, Saragani C. [Biliary cystadenoma. A report of 2 cases]. *Minerva Chir.* 1997 May;52(5):635-8.
278. **Madariaga JR**, Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, Selby R, Zetti G. Hepatic resection for cystic lesions of the liver. *Ann Surg.* 1993 Nov;218(5):610-4.
279. **Asahara T**, Itamoto T, Katayama K, Nakahara H, Okamoto Y, Hino H, Ono E, Dohi K, Shimamoto F. A case of biliary cystadenocarcinoma of the liver. *Hiroshima J Med Sci.* 1999;48(1):45-8.
280. **Lau WY**, Chow CH, Leung ML. Total excision of mucinous biliary cystadenoma. *Aust N Z J Surg.* 1990 Mar;60(3):226-8.

281. **Hanazaki K**, Yoshizawa K, Mori H. Hepatic arterial infusion chemotherapy of cisplatin for biliary cystadenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(25):462-4. PubMed PMID: 10228843.
282. **Krishan A**, Sandeep M. Hepatic Cystadenomas. *Emedicine*. medscape. com. 2007 Dec 10.
283. **Carson JG**, Huerta S, Butler JA. Hepatobiliary cystadenoma: a case report and a review of the literature. *Curr Surg*. 2006 Jul-Aug;63(4):285-9. PubMed PMID:16843782.
284. **Adam YG**, Nonas CJ. Hepatobiliary cystadenoma. *South Med J*. 1995;88(11):1140-3. PubMed PMID: 7481986.
285. **Catinis GE**, Frey DJ, Skinner JW, Balart LA. Hepatic cystadenoma: an unusual presentation. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(5):827-9.
286. **Macedo FI**. Current management of noninfectious hepatic cystic lesions: A review of the literature. *World J Hepatol*. 2013;5(9):462-469. PubMed PMID: 24073297.
287. **Sudo Y**, Harada K, Tsuneyama K, Katayanagi K, Zen Y, Nakanuma Y. Oncocytic biliary cystadenocarcinoma is a form of intraductal oncocytic papillary neoplasm of the liver. *Mod Pathol*. 2001;14(12):1304-9. PubMed PMID: 11743055.
288. **Nakajima T**, Sugano I, Matsuzaki O, Nagao K, Kondo Y, Miyazaki M, Wada K. Biliary cystadenocarcinoma of the liver. A clinicopathologic and histochemical evaluation of nine cases. *Cancer*. 1992;69(10):2426-32. PubMed PMID:1314687.
289. **Sun Y**, Lu X, Xu Y, Mao Y, Yang Z, Sang X, Zhong S, Huang J. Spontaneous rupture of a giant hepatobiliary serous cystadenoma: report of a case and literature review. *Hepatol Int*. 2010;5(1):603-6. doi: 0.1007/s12072-010-9221-3. PubMed PMID: 21442059.
290. **Dinçkan A**, Mesci A, Kabaalioglu A, Dinçk B, Çolak D, Gürkan A. Biliary Cystadenoma Rupture: A Case Report of Emergency Laparoscopic Treatment. *Medical Journal of Kocatepe*.2011;12:13-17.
291. **Wolf HK**, Garcia JA, Bossen EH. Oncocytic differentiation in intrahepatic biliary cystadenocarcinoma. *Mod Pathol*. 1992;5(6):665-8. PubMed PMID:1369804.
292. **Wu JM**, Wu YM, Ho MC, Hu RH, Lee PH. Surgical treatment of biliary cystadenomas. *Int Surg*. 2008 Nov-Dec;93(6):373-6. PubMed PMID: 20085048.
293. **Limongelli P**, Pai M, Damrah O, Lauretta A, Atijosan O, Habib N, Jiao LR. Cystic tumors of the biliary tract: a complete excision is crucial. *Int Surg*. 2009;94(2):136-40. PubMed PMID: 20108616.

BIOGRAFIJA AUTORA

Nikica M. Grubor je rođen 17. oktobra 1963. godine u Drvaru. Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu, upisao je 1984. diplomirao je 1991. sa prosečnom srednjom ocenom 8,03, za kliničke predmete 8,56. Specijalizaciju iz Opšte hirurgije započeo je septembra 1994. a završio 1998. god. na Prvoj Hirurškoj klinici, KCS u Beogradu. Specijalistički ispit položio je 1998. god. na Medicinskom fakultetu u Beogradu sa odličnim uspehom. Magistarske studije iz oblasti hirurške anatomije upisao je školske 1996. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a magistarsku tezu pod naslovom „*Presakralne ciste i tumori, etiologija, dijagnostika, hirurški tretman*“ odbranio je 2000. sa odličnim uspehom.

Od 1991-1994. godine radio je kao lekar ratnu hirurgiju u bolnicama bivše SFRJ. Za svoj rad i zalaganje dva puta je odlikovan. Od oktobra 1994. godine radi na Prvoj hirurškoj klinici u Beogradu kao magistar medicinskih nauka i hirurg specijalista, najpre na odeljenju koloproktologije, a potom 13 godina na odeljenju za hepato-biliopankreatičnu hirurgiju kao saradnik Akademika Prof. dr Radoja Čolovića. Univerzitetsko zvanje asistenta za užu naučnu oblast Hirurgija sa anesteziologijom stekao je jula meseca 2007. godine odlukom Izbornog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu. Reizabran je 2010. godine. Bazičnu školu laparoskopskih hirurških procedura sa teorijskom i praktičnom nastavom, JUEH, Beograd, završio je 2001. godine. Usavršavanje u okviru studijskog boravka na Klinici za opštu i transplantacionu hirurgiju, KBC Ljubljana, obavio je 2012 godine. Boravio je u okviru stručnog usavršavanja na Klinici za opštu i transplantacionu hirurgiju, u Padovi (Italija) 2013. Član je raznih profesionalnih udruženja, pre svega: Srpskog lekarskog društva (SLD), International Association of Surgeons and Gastroenterologists (IASG), International Hepato Pancreato Biliary Association (IHPBA). Objavio je ukupno **173** stručna rada, 31 je bio prvi autor i 142 kao koautor i saradnik. Šest poglavlja u knjigama i udžbenicima. Na Medline-u ima objavljeno **77** radova. Koautor je i saradnik u knjigama “50 godina hirurške sekcije”, “Hirurgija u Srbiji” i “Nastavnici Medicinskog fakulteta u Beogradu”, autora Prof. dr Radoja Čolovića. U okviru naučno-istraživačkog rada bio je više puta mentor studentskih radova, od kojih su tri nagrađena. Posebna interesovanja pokazao je za hirurgiju jetre, žučnih puteva i pankreasa, rekonstruktivnu i transplantacionu hirurgiju. Bavi se uspešno i laparoskopskom hirurgijom. Generalni sekretar Hirurške sekcije SLD-a bio je punih 12 godina (u tri mandata).

Dobitnik je brojnih priznanja, pre svega *Zahvalnice*, *Plakete* i *Povelje* za dugogodišnji rad i zalaganje u Srpskom lekarskom društvu.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а _____ Никица М. Грубор

број уписа _____

Изјављујем

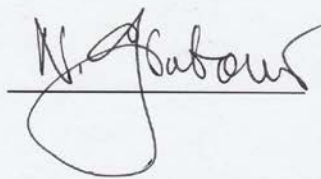
да је докторска дисертација под насловом

**„Евалуација хируршке методе аблације тумора као оптималног начина
лечења билијарних муцинозних цистаденома јетре“**

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 19. октобра 2013.



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора _____ Никица М. Грубор

Број уписа _____

Студијски програм _____ Хирургија

Наслов рада _____ Евалуација хируршке методе аблације тумора као
оптималног начина лечења билијарних муцинозних цистаденома јетре.

Ментор __Академик Проф. др Радоје Чоловић

Коментор __Проф. др Драгољуб Билановић

Потписани _____

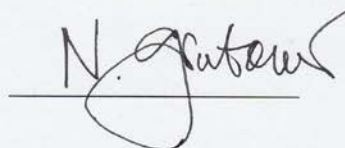
изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 19. октобра 2013.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Евалуација хируршке методе аблације тумора као оптималног начина лечења билијарних муцинозних цистаденома јетре.

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду, 19. октобра 2013.

Потпис докторанда

