



## СЪВРЕМЕННИ МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА НА ЧЕРНОДРОБНАТА ФУНКЦИЯ С ЦЕЛ ПРЕВЕНЦИЯ НА СЛЕДОПЕРАТИВНАТА ЧЕРНОДРОБНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Г. Коруков, Е. Арабаджиева, С. Бонев

Клиника по обща хирургия, Отделение по гастро-интестинална, хепато-билиарна и панкреатична хирургия  
УМБАЛ „Александровска“ – София, МУ, София

## CONTEMPORARY METHODS FOR ASSESSMENT OF LIVER FUNCTION FOR PREVENTING POSTOPERATIVE LIVER FAILURE

G. Korukov, E. Arabadzhieva, S. Bonev

Department of General Surgery, Unit of Gastrointestinal, Hepatobiliary and Pancreatic Surgery  
University Hospital “Alexandrovska” – Sofia  
Medical University of Sofia, Bulgaria

### РЕЗЮМЕ

**ВЪВЕДЕНИЕ:** Развитието на чернодробна недостатъчност след резекции на черния дроб (ПОЧН) представлява най-тежкото следоперативно усложнение при този тип хирургични намеси с докладвана смъртност, достигаща до 50% от случаите. Предоперативната оценка на функционалния чернодробен остатък (FLR) е от решаващо значение за определяне обема на чернодробната резекция.

**Цел:** Да се проучват наличните в момента тестове за предоперативна оценка на чернодробната функция с цел прогнозиране на риска от развитие на ПОЧН.

**МЕТОДИ И МАТЕРИАЛ:** Литературният обзор бе изготвен чрез щателно търсене на публикациите по темата в PubMed/MEDLINE, EMBASE, Web of Science, CENTRAL, CDSR, DARE и Google Scholar.

**РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ:** Методите за оценка на чернодробната функция могат да се разделят на количествени и качествени. Чернодробната функция не е непременно свързана с обема на черния дроб и ПОЧН може да възникне, въпреки запазването на адекватен чернодробен обем. Динамичните функционални тестове могат

### SUMMARY

**INTRODUCTION:** Post-hepatectomy liver failure (PHLF) is the most severe postoperative complication after this type of surgery with reported mortality rate, reaching 50% of cases. Preliminary assessment of the function of future liver remnant (FLR) is crucial to determine the volume of liver resection.

**METHODS OF MATERIAL:** The literature review is prepared by a research of publications on the topic in PubMed / MEDLINE, EMBASE, Web of Science, CENTRAL, CDSR, DARE and Google Scholar.

**RESULTS AND DISCUSSION:** Methods for assessing liver function can be divided into quantitative and qualitative. Liver function is not necessarily related to liver volume and PHLF may occur, despite of the adequate volume of FLR. Dynamic functional tests can assess global liver function without being able to determine the functional capacity of the remnant. Magnetic resonance imaging with liver-specific contrast agents can assess both liver function and volume, but hepatobiliary scintigraphy allows accurate segmental liver assessment of residual liver.

да оценят глобалната чернодробна функция, без да могат да определят функционалния капацитет на остатъка. Магнитно-резонансната томография със специфични за черния дроб контрастни вещества позволява оценка, както на чернодробната функция, така и извършване на волуметрия, а хепатобилиарна сцинтиграфия позволява прецизна оценка и на сегментна чернодробна функция на остатъчния черен дроб.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Определянето на хирургичната стратегия и обема на резекцията трябва да се базира на резултатите от волуметрията, съпоставени с тези от тестовете на чернодробна функция. В съвременната практика се прилагат няколко метода за функционална оценка на черния дроб, които са доказали тяхната полза и точност. Изборът между тях трябва да се базира на индивидуалните особености на пациента и опита на конкретния център.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** постоперативна чернодробна недостатъчност, функционални тестове, функционален чернодробен остатък, волуметрия

**CONCLUSION:** Determination of the surgical strategy and the hepatectomy volume should be based on the results of the volumetry compiled with those of the liver functional tests. In clinical practice, several methods are used for functional evaluation of the liver and proved their usefulness and accuracy. The choice between them should be based on the individual characteristics of the patient and the center experience.

**KEY WORDS:** postoperative liver failure, functional tests, future liver remnant, volumetry

## ВЪВЕДЕНИЕ

През последните няколко декади чернодробната резекция се превръща от високорискова операция с ограничено приложение в сигурен метод, предлагащ възможност за излекуване на пациенти с различни злокачествени чернодробни тумори (ЗЧТ). Благодарение на подобряването на оперативните техники и възможностите за реанимация и интензивна терапия, дори било барните чернодробни резекции стават възможни при все по-нисък процент на ранен следоперативен морталитет (1-7%) [1,2] и е дори по-ниска в различни високоспециализирани центрове (до 0,24%) [3,4]. За разлика от нея обаче, честотата на следоперативните усложнения след различни по обем хепатектомии остава висока (20-48%) [4]. Появата на следоперативни усложнения не само затруднява постоперативните грижи за пациента, но води до удължаване на болничния престой и увеличаване на болничните разходи [3,5].

Развитието на чернодробна недостатъчност след резекции на черния дроб (ПОЧН) представлява най-тежкото следоперативно усложнение при този тип хирургични намеси с докладвана смъртност, достигаща до 50% от случаите [6]. Честотата на ПОЧН значително варира според различните автори – 0,7-35%, [7-10]. Това се дължи на различните използвани дефиниции за ПОЧН, състоянието на подлежащия черен дроб, вида на основното заболяване, налагащо чернодробна резекция, обема на последната, както и особеностите на изследваната популация [7,9]. Предоперативната оценка на функционалния чернодробен остатък (FLR) е от решаващо значение за определяне обема на чернодробната резекция. В западните страни тази оценка се основава предимно на основно компютър- томографската (СТ) или магнитно-резонансната (MRI) волуметрия. Въпреки това, последните проучвания показват, че чернодробната функция не е непременно свързана с обема на черния дроб и ПОЧН може да възникне, въпреки запазването на адекватен обем на FLR [11].

**ЦЕЛТА** на настоящия обзор е да се проучват наличните в момента тестове за предоперативна оценка на чернодробната функция с цел прогнозиране на риска от развитие на ПОЧН.

**МЕТОДИ И МАТЕРИАЛ:** Литературният обзор бе изготвен чрез щателно търсене на публикациите по темата в PubMed/MEDLINE, EMBASE, Web of Science, CENTRAL, CDSR, DARE и Google Scholar.

**РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ:** Методите за оценка на чернодробната функция могат да се разделят на количествени и качествени.

#### Качествена оценка:

##### *Статични функционални тестове (биохимични маркери)*

Традиционните биохимични маркери, като билирубин, албумин, алкална фосфатаза, трансминази, протромбиново време/INR и други, играят важна роля в оценката на чернодробната функция и имат безспорна предиктивна стойност по отношение развитието на ПОЧН. Въпреки това, нито един от тези показатели по отделно не показва идеална специфичност и сензитивност, поради което много от тях се използват комбинирано в скорови системи за оценка на чернодробната функция и прогнозиране на ПОЧН. В продължение на десетилетия Child-Pugh стадирането служи като основен инструмент за оценка и прогнозиране при пациенти с хронично чернодробно заболяване [10,12,13]. До известна степен, скорът все още е водещ фактор при взимането на решения по отношение на терапевтичната и хирургична стратегия, но често използването му е субективно и не винаги е „базирано на доказателства“ [12]. MELD (Model for End-stage Liver Disease) се изчислява като:  $3.78 \times \ln[\text{серумен билирубин (mg/dL)}] + 11.2 \times \ln[\text{INR}] + 9.57 \times \ln[\text{серумен креатинин (mg/dL)}] + 6.43$ . Проучванията [10,15] показват по-висок риск от смъртност и ПОЧН при MELD > 10 ( $p < 0,001$ ), но Rahbari et al. съобщават за чувствителност на този скор едва 51% и 70% за прогнозиране съответно на морбидитета и смъртността след чернодробна резекция [10,14].

Hyder et al. risk score обединява Clavien-Dindo стадиращата система, стойностите на билирубина, INR и креатинина на 3 СОД. Авторите откриват линейна зависимост на риска от летален изход с нарастващите числови резултати по тази система. Резултати  $\geq 11$  показват чувствителност и специфичност съответно от 83,3% и 98,9% за прогнозиране на риска от ПОЧН [10,15].

Fibrosis (FIB)-4 индексът [16] е неинвазивен предиктор за прогресията на фиброзата при пациенти с хроничен вирусен хепатит. Изчислява се чрез уравнението:  $[\text{възраст (години)} \times \text{AST(UI/L)}] / [\text{брой на тромбоцитите} \times \text{ALT(UI/L)}]$  [17]. Според скорошно проучване от 2019 г. [18] индексът FIB-4 е по-точен прогностичен фактор от Child-Pugh по отношение на ПОЧН и преживяемост. Авторите предлагат предоперативна оценка на пациентите чрез използване на индекса FIB-4, тъй като се отчита ниска честота на ПОЧН при случаите с  $\text{FIB-4} \leq 4,16$  [16,18]. Според други изследвания, съотношението на оставащия обем на черния дроб и FIB-4 е независим предиктор за развитие на ПОЧН след чернодробна резекция при пациенти с цироза [16, 19].

Друг биохимичен индекс, използван в клиничната практика, е ALBI (албумин-билирубин) скорът, който е въведен от Johnson et al. за оценка на чернодробната функция при пациенти с хепатоцелуларен карцином [16,20]. ALBI се изчислява по формулата:  $\log_{10} \text{билирубин } [\mu\text{mol/L}] \times 0.66 + (\text{албумин } [\text{g/L}] \times -0.0852)$ . Според резултата, пациентите се разделят в три стадия: стадий 3 ( $> - 1.39$ ), стадий 2 ( $> - 2.60$  до  $\leq - 1.39$ ) и стадий 1 ( $\leq - 2.60$ ) [16,20]. Индексът е валидиран многократно като надеждна оценка за наличие на чернодробна дисфункция, както в първоначалното, така и последващите проучвания от източни и западни автори [10,16]. Изследванията показват още, че е по-сигурен от Childs-Pugh стадирането при прогнозиране на резултатите след чернодробна резекция по повод хепатоцелуларен карцином [10]. Въпреки това, според проучване на Zhang et al. ALBI е добър предиктор за общата преживяемост при пациенти с BCLC стадий 0/A, но не и при други стадии на BCLC [16, 21].

APRI индексът (Aspartate aminotransferase [AST] to Platelet Ratio Index) е друг показател, който е разработен като неинвазивен предиктор за прогресията на фиброзата при пациенти с хроничен вирусен хепатит [16]. Според проучване на Mai et al., 2019, APRI индексът (AUC 0,743, 95% CI: 0,706-0,780;  $P < 0,001$ ) е по-точен предиктор за развитие на ПОЧН от Child-Pugh, MELD и ALBI при пациенти с хепатоцелуларен карцином [22]. Граничната предиктивна стойност 0,55 на

APRI-резултата показва чувствителност 72,2% и специфичност 68,0% по отношение на риска от развитие на ПОЧН [16,22]. Според други автори, обаче, APRI има прогностично значение само в подгрупата на пациентите, подложени на голяма по обем чернодробна резекция [16].

### *Динамични функционални тестове*

Конвенционалното изследване на статичните чернодробни показатели (AST, ALT, билирубин, албумин, GGT) може да оцени отсъствието или присъствието на чернодробно увреждане, но не може да даде количествена оценка за чернодробната функция. Динамичните тестове на чернодробната функция са по-чувствителни и осигуряват качествена и количествена оценка на функционалния капацитет на черния дроб [23]. В световен мащаб най-популярният метод е чрез използването на ICG (Indocyanine green) [23,24]. ICG е инертен, водоразтворим, флуоресцентен трикарбоцианин, свързващ се с протеин близо до 95% [23]. Показва висока степен на чернодробна екстракция като се екскретира непроменен и почти напълно (97%) в жлъчния сок в некоњурирана форма. Токсичността е изключително ниска като алергичните реакции и страничните ефекти са докладвани в честота под 1/40000 случая [23,24].

Лесно изпълним метод за оценка на чернодробната функция е определянето на ICG retention rate 15 (ICG R15) - интравенозно се аплицира ICG като се взимат кръвни (от вена) проби през 5 мин. до 15 мин. и спектрофотометрично се определя концентрацията на ICG. Референтните стойности на ICG R15 са 0-10% [23].

Ползите при прилагането на този метод за оценка на чернодробната функция са видни от множеството публикации по темата, предимно от азиатските автори. През 2014 г. ICGR15 е включен в модифицирана система за функционална чернодробна оценка [Liver Damage Grading System (LDGS)], която се базира и допълва класификацията на Child-Pugh [25]. The Japanese Liver Cancer Study Group of Japan предлага и прилага LDGS, вместо оценка на Child-Pugh, като по-точен и подходящ инструмент за функционална оценка на чернодробния резерв [25,26]. Много автори предлагат различни хирургични подходи в зависимост от стойностите на ICGR15. Според възприетите Макиучи критерии, при пациенти с цироза трябва да се извършват чернодробни резекции с голям обем при ICGR15 <15%: Подходящи кандидати за десни хемихепатектомии са пациенти с ICGR15 до малко > 10%, докато леви хепатектомии се обсъждат и при пациенти с малко по-висок ICGR15 (диапазон от 10% до 19%) [27]. При 20-29% ICGR15 би могла да се извърши сегментектомия, а при 30-39% - само частична, атипична, ограничена резекция. Значимостта на използването на ICGR15 за оценка на чернодробния резерв и прогнозиране на следоперативните резултати е очевидна и от публикувания опит на Макиучи група: нулева смъртност при извършени 1056 хепатектомии за периода 1994 г. и 2002 г. [28]. Други автори съобщат, че долната ICG R15 граница за извършване на безопасна голяма по обем хепатектомия е между 14% и 17%, като последната важи при млади пациенти с по-леко чернодробно заболяване [29]. Lee et al. предлагат формула за прогнозиране на безопасно съотношение FLR, използвайки ICG R15. Yamana et al. предлагат скорова система, прогнозираща риска за следоперативна смъртност, който се калкулира на базата на обема на резекцията, ICG R15 и възрастта на пациента [30]. През последните няколко десетилетия, беше разработена и технология за неинвазивно измерване на ICG R15 чрез спектрофотометрия, наречена LiMON® (Pulsion Medical System, Мюнхен, Германия) [16]. Устройството използва оптична сонда за пръсти, която открива фракционните пулсативни промени в оптичната абсорбция след венозна апликация на ICG [16].

Kokudo et al. пък въвеждат т.нар. ALICE score, който се базира на ICG R15 и серумния албумин, и е изключително полезен за прогнозиране на ранните и дългосрочните следоперативни резултати след чернодробна резекция по повод хепатоцелуларен карцином [31]. Според проучване на екип от Tokyo University Hospital [32], ALICE стадирането е най-значимият предиктор за развитие на голямо количество асцит (odd ratio [OR] 5.02) и ПОЧН след чернодробна резекция (OR 10.94). Проучването показва още, че при мултивариационен анализ MELD резултатът не е значим прогностичен фактор за поява на голямо количество асцит и ПОЧН. В групата на пациентите, оценени с клас ALICE 2, тези с портална хипертония показват значително по-висока честота на развитие на асцит и ПОЧН в сравнение с болните без портална хипертония (асцит

22,4% срещу 10,3%,  $P < 0,001$ ; ПОЧН 8,6% срещу 1,3%,  $p < 0,001$ ). Следоперативните резултати при пациентите с ALICE 2, подложени на секторектомия или по-обширна чернодробна резекция, са значително по-лоши (асцит 54,2%; ПОЧН 29,2%) [32]. Авторите предлагат модифициран вариант на алгоритъма на Макуучи за лечение на хепатоцелуларен карцином, базирайки се на ALICE резултата.

ICG R15 и ALICE score могат да се считат за добър маркер относно чернодробната функция и индиректно относно степента на портална хипертония. Необходими са обаче допълнителни проучвания за тези асоциации, особено предвид факта, че в западните страни приложението на ICG тепърва навлиза в практиката.

Освен ICG методите, в литературата са описани и множество други тестове за оценка на метаболитната функция на черния дроб. Такива са аминопириновиият дихателен тест, клирънсът на кофеин и лидокаин (monoethylglycinexylidide – MEGX тест), които са маркери за микрозомална функция и тестът за елиминиране на галактоза, който е маркер на цитозолната функция на черния дроб [11,16]. MEGX тестът оценява чернодробната конверсия (чрез цитохром P450) на лидокаина към MEGX [11]. След интравенозна инфузия на 1 mg/kg 2% лидокаин хидрохлорид, MEGX бързо се появява в плазмата, достига стационарни нива за 15 минути и неговите плазмени нива се измерват преди и след 15, 30 или 60 минути, с нормални стойности, вариращи между 60 и 96 ng/ml [11,33]. Проучванията показват, че MEGX тестът може да се използва като прогностичен фактор по отношение на преживяемостта при пациенти с чернодробни заболявания [11,33], а нивата на MEGX на 30-тата минута корелират с риска от развитие на асцит, ПОЧН и болнична смъртност при пациенти без цироза [11,33]. Основното ограничение за рутинната клинична употреба на MEGX теста е широката индивидуална вариабилност, както и влиянието на употребата на инхибиторите на цитохром P-450 активността (например еритромицин, кетоконазол и др.), които могат да променят значително получените резултати [11]. LiMax дихателният тест (при прилагане на метацетин) оценява чернодробната функция чрез откриване на съотношението  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  в издишан въздух, което е резултат от скоростта на метаболизиране на  $^{13}\text{C}$ -метацетин от P450 1A2 (CYP1A2) в хепатоцитите [12,16,34]. Методът се използва все по-често, особено в Западните страни, и е способ за прогнозиране на състоянието на следоперативната чернодробна функция, дори при фиброзен черен дроб [12,16,34].

### **Образно-диагностична функционална оценка на черния дроб**

Различни специализирани образни изследвания се използват в практиката, не само с цел диагностициране на онкологичното заболяване и/или чернодробна волуметрия, но представляват и ефективен метод за оценката на чернодробната функция. МРТ с прилагане на специфично за черния дроб контрастно вещество (Гадолиниев етоксibenзил DTPA) може да се използва и за измерване на общата и сегментарна чернодробна функция чрез анализ на контрастното поемане и екскреция [11]. Натрупването на контраста се медира от трансмембранните транспортери, чиято експресия или активност е значително намалена при пациенти с увреден черен дроб. Относителното увеличение на интензитета на сигнала (SI) на чернодробния паренхим между нативната (SI<sub>un</sub>) и хепатобилиарната фаза (SI<sub>hp</sub>) корелира с чернодробната функция и се изчислява по формула [11,35]. Редица проучвания показват, че пациентите с по-ниски стойности на RLE показват по-лоши резултати, като МРТ с Gd-EOB-DTPA е свързана с висока предиктивна стойност по отношение на развитието на ПОЧН след голяма по обем чернодробна резекция [11,35]. Методът е ефективен и в прогнозирането на чернодробния растеж след извършена емболизация на вена порте. Като маркер за последния се използва не RLE, а фракцията на мастния сигнал, измерена при MRT, която показва обратна зависимост с кинетичната скорост на растеж на бъдещия чернодробен остатък. Така по-високите й стойности (>4,9%) са свързани с по-малък растеж на бъдещия чернодробен остатък и съответно по-висок процент на усложнения [11,36].

*Технеций 99 m (99mTc) маркираната диетилен-триамин-пентаоцетна киселина и галактозил-човешки-серумен-албумин (GSA) сцинтиграфия* е друг метод за оценка на чернодробната функция [11]. Базира се на факта, че GSA се абсорбира изцяло от черния дроб, където остава най-малко 30 минути [11]. Усвояването на GSA не се влияе от серумните нива на билирубина,

което прави  $^{99m}\text{Tc-GSA}$ -хепатобилиарната сцинтиграфия надежден метод, дори при наличие на холестаза [11,25]. Според редица проучвания резултатите от този тип сцинтиграфия корелират с риска за ПОЧН [11,25]. Въпреки това, се наблюдават и случаи на пациенти с нормално натрупване на  $^{99m}\text{Tc-GSA}$ , които все пак развиват ПОЧН [25]. Това най-вероятно се дължи на факта, че  $^{99m}\text{Tc-GSA}$ -хепатобилиарната сцинтиграфия не предоставя информация относно сегментарната чернодробна функция. Поради тази причина  $^{99m}\text{Tc-GSA}$  сцинтиграфията е уместно да се комбинира с СPECT-СТ [11,25].

*Хепатобилиарна сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -белязани иминодиацетни киселинни (IDA) производни— $^{99m}\text{Tc}$ -меброфенин*  $^{99m}\text{Tc-IDA}$  агентите са аналози на лидокаина, които се абсорбират от хепатоцитите и се екскретират в жлъчната система без биотрансформация, поради което този тип сцинтиграфия е полезен метод при оценката на чернодробната функция [11]. При извършването ѝ, коефициентът на усвояване на  $^{99m}\text{Tc}$ -меброфенин се коригира според телесната повърхност ( $\%/ \text{min}/\text{m}^2$ ) с цел отчитане на индивидуалните метаболитни изисквания [11,37]. Последващо се извършва триизмерна СPECT-СТ за оценка и разграничаване на функционалните от нефункционалните чернодробни сегменти, което дава визуална и функционална информация [11,38]. Натрупването на  $^{99m}\text{Tc}$ -меброфенин от бъдещият чернодробен остатък, по-ниско от  $2,69\%/ \text{min}/\text{m}^2$ , е доказан и в последствие валидиран като предиктор за развитие на ПОЧН след голяма по обем чернодробна резекция, дори при двуетапните процедури [11,37]. Други проучвания предлагат  $2,3\%/ \text{min}/\text{m}^2$  като гранична стойност за идентифициране на пациентите, които са изложени на по-висок риск от развитие на ПОЧН [11,39].

### **Количествена оценка - волуметрия**

Тъй като обемът на FLR корелира с функцията му и риска от развитие на ПОЧН, прецизната оценка на обема на черния дроб по време на предоперативното планиране е от решаващо значение, особено при определянето на изходното ниво чернодробна дисфункция при очаквана разширена хемихепатектомия [7]. Прецизните измервания на обема на черния дроб са изключително важни, имайки се предвид значителната вариабилност между пациентите. КТ и МРТ са универсално приетите методи на избор за изчисляване и оценка на обема на черния дроб и FLR. При използване на мултидетекторна КТ със софтуер за 3D реконструкция, обемът на FLR се измерва ръчно и след това се разделя на общия чернодробен обем, калкулиран на базата на телесната повърхност [7,40]. Така се изчислява стандартизираният FLR, който дава оценка за процента на общия обем, който ще остане след планираната чернодробна резекция. Използвайки тези показатели, в литературата са утвърдени насоки за минимален FLR, необходим за осъществяване на безопасна чернодробна резекция. Като цяло,  $\text{FLR} >20\%$  се счита за минимален безопасен обем за пациенти с нормална чернодробна функция, докато  $>30\%$  се изисква при пациенти, подложени предоперативно на хепатотоксични химиотерапия, а  $>40\%$  се счита за необходим за пациентите с цироза [7,42]. За тези пациенти, които не отговарят на минимални стойности на FLR, емболизацията/ лигирането на порталната вена (PVE) може да се използва за стимулиране на хипертрофията на черния дроб [7].

Реакцията на черния дроб към PVE също има голямо значение и прогностична стойност по отношение на следоперативната чернодробна функция. Например, пациентите, при които се наблюдава  $<5\%$  хипертрофия, са изложени на повишен риск от развитие на ПОЧН и следоперативна смъртност. Освен това, кинетичната скорост на растеж, измерена като степен на хипертрофия, разделена на броя седмици след PVE, е един от най-силните предиктори по отношение на следоперативните резултати. Проучванията показват, че кинетичният темп на растеж  $<2\%$  е свързан със значително по-високи процент на ПОЧН [7,41].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Определянето на хирургичната стратегия и обема на резекцията трябва да се базира на резултатите от волуметрията, съпоставени с тези от тестовете на чернодробна функция. В съвременната практика се прилагат няколко метода за функционална оценка на черния дроб, които са доказали тяхната полза и точност. Изборът между тях трябва да се базира на индивидуалните особености на пациента и опита на конкретния център.

## REFERENCES / КНИГОПИС

1. Tsim NC, Frampton AE, Habib NA, Jiao LR. Surgical treatment for liver cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16(8): 927-933.
2. Benzoni E, Lorenzin D, Baccarani U, Adani GL, Favero A, Cojutti A, et al, Resective surgery for liver tumor: a multivariate analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications, *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 526-533
3. Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of posthepatectomy complications. *World J Gastroenterol* 2013; 19(44): 7983-7991.
4. Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;57(4): 794-802.
5. Idrees, Jay J.; Johnston, Fabian M.; Canner, Joseph K.; Dillhoff, Mary ; Schmidt, Carl; Haut, Elliott R.; Pawlik, Timothy M., Cost of Major Complications After Liver Resection in the United States, *Annals of Surgery: March 2019 - Volume 269 - Issue 3 - p 503-510*
6. Prodeau M, Drumez E, Duhamel A, Vibert E, Farges O, Lassailly G, Mabrut JY, Hardwigsen J, Régimbeau JM, Soubrane O, Adam R, Pruvot FR, Bole-slowski E. An ordinal model to predict the risk of symptomatic liver failure in patients with cirrhosis undergoing hepatectomy. *J Hepatol.* 2019 Nov;71(5):920-929.
7. Rahnemai-Azar AA, Cloyd JM, Weber SM, et al. Update on Liver Failure Following Hepatic Resection: Strategies for Prediction and Avoidance of Post-operative Liver Insufficiency. *Journal of Clinical and Translational Hepatology.* 2018;6(1):97-104.
8. Ren Z, Xu Y, Zhu S. Indocyanine green retention test avoiding liver failure after hepatectomy for hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2012;59: 782–784. doi: 10.5754/hge11453.
9. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malagó M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 2008;28:767–780. doi: 10.1111/j. 1478-3231.2008.01777.x.
10. Ray S, Mehta NN, Golhar A, Nundy S. Post hepatectomy liver failure - A comprehensive review of current concepts and controversies. *Ann Med Surg (Lond).* 2018;34:4-10. Published 2018 Aug 23. doi:10.1016/j.amsu.2018.08.012.
11. Tomassini F, Giglio MC, De Simone G, Montalti R, Troisi RI. Hepatic function assessment to predict post-hepatectomy liver failure: what can we trust? A systematic review. *Updates Surg.* 2020 Dec;72(4):925-938.
12. Søreide JA, Deshpande R, Post hepatectomy liver failure (PHLF) e Recent advances in prevention and clinical management, *European Journal of Surgical Oncology*, <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.09.00>.
13. Kokudo T, et al. Assessment of preoperative liver function for surgical decision making in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2019;8:447e56.
14. Rahbari, N.N., Reissfelder, C., Koch, M. et al. The Predictive Value of Postoperative Clinical Risk Scores for Outcome After Hepatic Resection: A Validation Analysis in 807 Patients. *Ann Surg Oncol* 18, 3640–3649 (2011).
15. Hyder O., C. Pulitano, A. Firoozmand, et al., A risk model to predict 90-day mortality among patients undergoing hepatic resection, *J. Am. Coll. Surg.* 216 (2013) 1049–1056.
16. Marasco G, Colecchia A, Milandri M, Rossini B, Alemanni LV, Dajti E, Ravaioli F, Renzulli M, Golfiferi R, Festi D. Non-invasive tests for the prediction of post-hepatectomy liver failure in the elderly. *Hepatoma Res* 2020;6:32.
17. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-25.
18. Zhou P, Chen B, Miao XY, Zhou JJ, Xiong L, et al. Comparison of FIB-4 index and child-pugh score in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2019;10-3.
19. Dong J, Zhang XF, Zhu Y, Ma F, Liu C, et al. The value of the combination of fibrosis index based on the four factors and future liver remnant volume ratios as a predictor on posthepatectomy outcomes. *J Gastrointest Surg* 2015;19:682-91.
20. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015;33:550-8.
21. Zhang ZQ, et al. Ability of the ALBI grade to predict posthepatectomy liver failure and long-term survival after liver resection for different BCLC stages of HCC. *World J Surg Oncol* 2018;16:208.
22. Mai RY, Ye JZ, Long ZR, Shi XM, Bai T, et al. Pre-operative aspartate aminotransferase-to-platelet-ratio index as a predictor of posthepatectomy liver failure for resectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Manag Res* 2019;11:1401-14.
23. De Gasperi A, Mazza E, Prosperi M. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? *World J Hepatol* 2016; 8(7): 355-367.
24. Vos JJ, Wietasch JK, Absalom AR, Hendriks HG, Scheeren TW. Green light for liver function moni-

- toring using indocyanine green? An overview of current clinical applications. *Anaesthesia* 2014; 69: 1364-1376.
25. Mizuguchi T, Kawamoto M, Meguro M, Hui TT, Hirata K. Preoperative liver function assessments to estimate the prognosis and safety of liver resections. *Surg Today* 2014; 44: 1.
  26. Seyama Y, Kokudo N. Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatol Res* 2009; 39: 107-116.
  27. Kokudo N, Makuuchi M. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma in Japan: the J-HCC guidelines. *J Gastroenterol* 2009; 44 Suppl 19: 119-121.
  28. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 16-22.
  29. Yau T, Tang VYF, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, et al. Development of Hong Kong liver cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014; 146: 1691-700.e3.
  30. Kim, H.J., Kim, C.Y., Park, E.K., Hur, Y.H., Koh, Y.S., Kim, H.J. and Cho, C.K. (2015), Volumetric analysis and indocyanine green retention rate at 15 min as predictors of post-hepatectomy liver failure. *HPB*, 17: 159-167. <https://doi.org/10.1111/hpb.12295>.
  31. Kokudo T, Hasegawa K, Amikura K, Uldry E, Shirata C, Yamaguchi T, et al. (2016) Assessment of Preoperative Liver Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma – The Albumin- Indocyanine Green Evaluation (ALICE) Grade. *PLoS ONE* 11(7): e0159530. doi:10.1371/journal.pone.0159530.
  32. Shirata C, Kokudo T, Arita J, Akamatsu N, Kaneko J, Sakamoto Y, Kokudo N, Hasegawa K. Albumin-Indocyanine Green Evaluation (ALICE) grade combined with portal hypertension to predict post-hepatectomy liver failure. *Hepatol Res*. 2019 Aug;49(8):942-949.
  33. Lorf T, Schnitzbauer AA, Schaeffers SK, Scherer MN, Schlitt HJ, Oellerich M, Becker H, Obed A (2008) Prognostic value of the monoethylglycinexylidide (MEGX)-test prior to liver resection. *Hepatogastroenterology* 55(82–83):539–543.
  34. Stockmann M, et al. The LiMAX test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB (Oxford)* 2010;12:139e46.
  35. Costa AF, Tremblay St-Germain A, Abdolell M, Smoot RL, Cleary S, Jhaveri KS (2017) Can contrast-enhanced MRI with gadoxetic acid predict liver failure and other complications after major hepatic resection? *Clin Radiol* 72(7):598–605.
  36. Barth BK, Fischer MA, Kambakamba P, Lesurtel M, Reiner CS (2016) Liver-fat and liver-function indices derived from Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI for prediction of future liver remnant growth after portal vein occlusion. *Eur J Radiol* 85(4):843–849.
  37. de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, Roelofs JJ, Busch OR, Gouma DJ, Bennink RJ, van Gulik TM (2010) Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 14(2):369–378.
  38. Rassam F, Olthof PB, Richardson H, van Gulik TM, Bennink RJ (2019) Practical guidelines for the use of technetium-99m mebrofenin hepatobiliary scintigraphy in the quantitative assessment of liver function. *Nucl Med Commun* 40(4):297– 307.
  39. Chapelle T, Op De Beeck B, Huyghe I, Francque S, Driessen A, Roeyen G, Ysebaert D, De Greef K (2016) Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on (99m)Tcmebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure? *HPB* 18(6):494–503.
  40. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl* 2002;8:233–240. doi: 10.1053/jlts.2002.31654.
  41. Shindoh J, Truty MJ, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Huang SY, et al. Kinetic growth rate after portal vein embolization predicts posthepatectomy outcomes: toward zero liver-related mortality in patients with colorectal liver metastases and small future liver remnant. *J Am Coll Surg* 2013;216:201– 209. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.10.018.
  42. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg* 2009;250:540– 548. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b674df.

**АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:**

Д-р Г. Коруков  
 Клиника по обща хирургия  
 Отделение по гастро-интестинална, хепато-били-  
 арна и панкреатична хирургия  
 УМБАЛ „Александровска“, София  
 София 1431  
 Бул. „Г. Софийски“ 1

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:**

Dr. G. Korukov  
 Department of General Surgery  
 Unit of gastrointestinal, hepatobiliary and pancreatic  
 surgery  
 University Hospital “Alexandrovska”  
 1, „Georgy Sofiyski” blvd.  
 1431 Sofia, Bulgaria