

LIGADURA DA VEA PORTA ASSOCIADA À BIPARTIÇÃO DO FÍGADO PARA HEPATECTOMIA EM DOIS ESTÁGIOS (ALPPS): EXPERIÊNCIA BRASILEIRA

Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): the Brazilian experience

Orlando Jorge Martins **TORRES**¹, Eduardo de Souza Martins **FERNANDES**², Cassio Virgílio Cavalcante **OLIVEIRA**³, Cristiano Xavier **LIMA**⁴, Fabio Luiz **WAECHTER**⁵, Jose Maria Assunção **MORAES-JUNIOR**¹, Marcelo Moura **LINHARES**⁶, Rinaldo Danese **PINTO**⁷, Paulo **HERMAN**⁸, Marcel Autran Cesar **MACHADO**⁹

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Maranhão, MA¹, Hospital Silvestre do Rio de Janeiro, RJ², Universidade Federal da Paraíba, PB³, Universidade Federal de Minas Gerais, MG⁴, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS⁵, Universidade Federal de São Paulo, SP⁶, Hospital Santa Catarina, Blumenau, SC⁷, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), SP⁸, Hospital Sírio-Libanês São Paulo, SP⁹, Brasil.

RESUMO – Racional – Insuficiência hepática pós-operatória devido à remanescente hepática pequeno tem sido complicação temida em pacientes que são submetidos à ressecção hepática extensa. A ligadura da veia porta associada à bipartição do fígado para hepatectomia em dois estágios (ALPPS) foi desenvolvida recentemente com a finalidade de induzir rápida e significativa regeneração do fígado para pacientes em que o tumor é previamente considerado irressecável. **Objetivo** – Apresentar a experiência brasileira com o ALPPS. **Método** – Foram analisados 39 pacientes submetidos ao procedimento ALPPS em nove hospitais. Ele foi realizado em duas etapas. A primeira operação consistiu em ligadura do ramo direito da veia porta e bipartição hepática. Na segunda, os ramos direito da artéria hepática, via biliar e veia hepática foram ligados e o lobo hepático direito estendido foi removido. Foram 22 pacientes do sexo masculino (56,4%) e 17 do feminino (43,6%). A média de idade foi 57,3 anos (variando de 20 a 83 anos). **Resultados** – A indicação mais comum foi metástase hepática em 32 pacientes (82,0%), seguida por colangiocarcinoma em três pacientes (7,7%). Dois morreram neste intervalo e não foram submetidos à segunda operação. O intervalo médio da primeira para a segunda operação foi de 14,1 dias (variando de 5-30 dias). O volume do segmento lateral esquerdo apresentou aumento de 83% (variando de 47-211,9%). Morbidade significativa foi observada em 23 pacientes (59,0%). A mortalidade foi de 12,8% (cinco pacientes). **Conclusão** – O procedimento ALPPS permite ressecção hepática em pacientes com lesões consideradas previamente irressecáveis por induzir rápida hipertrofia do fígado evitando a insuficiência hepática na maioria dos pacientes. Porém ainda apresenta elevada morbidade e mortalidade.

DESCRIPTORIOS - Hepatectomia. Metástase neoplásica. Veia Porta.

Correspondência:

Orlando Jorge Martins Torres,
e-mail: o.torres@uol.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 29/08/2012
Aceito para publicação: 12/12/2012

HEADINGS - Hepatectomy. Neoplasm metastasis. Portal Vein

ABSTRACT – Background - Postoperative liver failure consequent to insufficiency of remnant liver is a feared complication in patients who underwent extensive liver resections. To induce rapid and significant hepatic hypertrophy, associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) has been recently developed for patients which tumor is previously considered unresectable. **Aim** – To present the Brazilian experience with ALPPS approach. **Method** – Were analyzed 39 patients who underwent hepatic resection using ALPPS in nine hospitals. The procedure was performed in two steps. The first operation was portal vein ligation and in situ splitting. In the second operation the right hepatic artery, right bile duct and the right hepatic vein were isolated and ligated. The extended right lobe was removed. There were 22 male (56.4%) and 17 female (43.6%). At the time of the first operation, the median age was 57.3 years (range: 20-83 years). **Results** - The most common indication was liver metastasis in 32 patients (82.0%), followed by cholangiocarcinoma in three (7.7%). Two patients died (5.2%) during this period and did not undergo the second operation. The mean interval between the first and the second operation was 14.1 days (range: 5-30 days). The volume of the left lateral segment of the liver increased 83% (range 47-211.9%). Significant morbidity after ALPPS was seen in 23 patients (59.0%). The mortality rate was 12.8% (five patients). **Conclusion** – The ALPPS approach can enable resection in patients with lesions previously considered unresectable. It induces rapid liver hypertrophy avoiding liver failure in most patients. However still has high morbidity and mortality.

INTRODUÇÃO

Em pacientes com doença hepática primária ou metastática, a ressecção é a única opção terapêutica potencialmente curativa. O volume remanescente hepático é um fator muito importante e limitante para realizar ressecções hepáticas maiores. Insuficiência hepática pós-operatória é complicação grave nos pacientes que foram submetidos à ressecções hepáticas extensas. Evitar esta complicação letal continua sendo um desafio para os cirurgiões hepatobiliares^{5,20,22}.

Para os pacientes com fígado normal, o volume hepático remanescente futuro para impedir a falência pós-operatória deve ser de pelo menos 25% do volume total. Em pacientes com disfunção hepática ou lesão hepática prévia devido à quimioterapia, é recomendado remanescente maior no futuro fígado^{18,20,21,22}.

Algumas estratégias foram desenvolvidas para aumentar a ressecabilidade em pacientes submetidos a hepatectomias extensas. A indução de hipertrofia hepática por oclusão da veia porta pode ser feita por meio da embolização por radiologia ou cirurgicamente. Esta abordagem é capaz de induzir atrofia do lobo onde se encontra o tumor com hipertrofia subsequente no lobo contralateral ao desviar o fluxo venoso portal. Oclusão da veia porta é capaz de aumentar o remanescente fígado futuro em até 40% no prazo de três a oito semanas. Em alguns pacientes, no entanto, a hipertrofia suficiente nem sempre é alcançada, e há ainda preocupação com o potencial para acelerar o crescimento do tumor durante o período anterior à ressecção^{2,3,4,7,11}.

Schnitzbauer et al.¹⁷, na Alemanha desenvolveu uma técnica em dois estágios que consiste na ligadura da veia porta associada à bipartição do fígado, a fim de melhorar a ressecabilidade. De Santibanes e Clavien propuseram mudar o nome para "ligadura da veia porta associada à bipartição do fígado para hepatectomia em dois estágios (ALPPS)". Esta técnica tem sido utilizada em todo o mundo com excelentes resultados^{14,15,16,17}.

O objetivo deste estudo é apresentar a experiência brasileira com ALPPS para o tratamento de pacientes com tumores hepáticos primários ou metastáticos inicialmente irressecáveis.

MÉTODO

Os registros clínicos de todos os pacientes submetidos à ressecção hepática utilizando procedimento ALPPS em nove hospitais foram revisados. No período entre julho de 2011 e outubro de 2012, 39 pacientes foram submetidos à ressecção hepática com a técnica ALPPS em nove diferentes hospitais no Brasil. Antes de ressecção todos foram submetidos à avaliação radiológica com contraste intravenoso em tomografia computadorizada do abdome em 3-fases e foram considerados irressecáveis ou marginalmente ressecáveis.

Os aspectos técnicos foram apresentados previamente e foi realizado em duas etapas¹⁹. Após laparotomia exploradora, foi realizada ultrassonografia intra-operatória na maioria dos pacientes para avaliar a proximidade e localização do tumor em relação aos grandes vasos remanescentes e confirmar estar o lobo lateral esquerdo livre de tumor. A primeira operação foi a ligadura da veia porta (LPV) e a bipartição hepática (BPH). O ramo direito da veia porta foi dissecado e ligado. Ramos portais, arteriais e biliares do segmento IV foram identificados e ligados. Foi realizada uma bipartição total ou quase total do parênquima ao longo do ligamento falciforme, utilizando eletrocautério bipolar, irrigado com solução salina. A veia hepática média foi seccionada e ligada durante a transecção parenquimatosa. Depois da bipartição do fígado, o abdômen foi drenado e fechado. Durante a segunda operação, a artéria, ducto biliar e veia hepática direita foram ligados. Pequenas pontes parenquimatosas do tecido hepático com veia cava e diafragma, quando presentes, foram também ligadas. A ressecção hepática foi então concluída.

Havia 22 pacientes do sexo masculino (56,4%) e 17 do sexo feminino (43,6%). No momento da primeira operação, a idade média foi de 57,3 anos (intervalo: 20-83 anos). A indicação mais comum foi metástase hepática em 32 pacientes (82,0%), seguida por colangiocarcinoma em três pacientes (7,7%), sarcoma em dois (5,1%) e doença hepática cística e carcinoma hepatocelular (um paciente cada, 5,2%). Todos eram não cirróticos. Volumetria pré-operatória foi realizada em 28 pacientes (71,7%) e todos apresentavam a função hepática normal antes da ressecção. Naqueles pacientes que foram submetidos à quimioterapia, o agente quimioterápico foi interrompido pelo menos quatro semanas antes da operação.

RESULTADOS

A primeira operação (LPV e BPH) foi realizada em 39 pacientes. No entanto, dois pacientes morreram (5,2%) durante esse período e não realizaram a segunda operação. Um de 83 anos de idade desenvolveu resposta inflamatória grave e morreu 12 dias depois. O segundo tinha metástases múltiplas de angiossarcoma, e morreu no intervalo entre a primeira e a segunda operação, seis dias depois. Neste mesmo período, 262 ressecções hepáticas foram realizadas nestas instituições médicas (11,4% foram ALPPS).

O intervalo médio entre a primeira e a segunda operação foi de 14,1 dias (intervalo: 5-30 dias). A volumetria pré-operatória foi realizada em 28 pacientes (71,7%). Em pacientes que tiveram volumetria pré-operatória, o volume médio do segmento lateral esquerdo do fígado aumentou em 83% (intervalo de 47-211,9%). Em um paciente não foi realizada a bipartição do fígado (BPH), durante a primeira operação, apenas duas linhas de ablação por radiofrequência ao longo do ligamento falciforme.

Selante de fibrina foi usado na superfície cruenta

após a bipartição hepática em 18 pacientes (46,1%) e saco de plástico em oito pacientes (20,5%). Em dois pacientes (5,1%) o ALPPS foi realizado por laparoscopia. Foi realizada ao mesmo tempo na primeira operação uma duodenopancreatectomia em um paciente e uma colectomia de transversa em outro. Durante a segunda operação foi também realizada uma retossigmoidectomia em um paciente. Nove pacientes (23,0%) receberam transfusão intra-operatória de sangue (1-4 unidades).

Ocorreu morbidade significativa após ALPPS em 23 pacientes (59,0%). Complicações menores ocorreram em alguns pacientes. A maioria tinha mais de uma complicação. Trombose da artéria hepática, insuficiência hepática aguda, insuficiência renal aguda e sepse foram responsáveis pela mortalidade (Tabela 1).

TABELA 1 - Complicações após ALPPS

| Complicações | n | % |
|------------------------------|---|------|
| Infecção de sítio cirúrgico | 8 | 20,5 |
| Ascite | 5 | 12,8 |
| Fístula biliar | 4 | 10,2 |
| Pneumonia | 4 | 10,2 |
| Hérnia abdominal | 4 | 10,2 |
| Sepse | 3 | 7,7 |
| Insuficiência renal aguda | 2 | 5,1 |
| Lesão do ducto biliar | 1 | 2,5 |
| Trombose da artéria hepática | 1 | 2,5 |
| Insuficiência hepática aguda | 1 | 2,5 |
| Outros | 9 | 23,0 |

O tempo médio de permanência na unidade de terapia intensiva foi de nove dias. A taxa de mortalidade foi de 12,8% (cinco pacientes), incluindo dois que não realizaram a segunda operação. Um paciente evoluiu com insuficiência hepática aguda após trombose da artéria hepática. O segundo desenvolveu insuficiência renal aguda, seguida por sepse e o terceiro apresentou fístula biliar pós-operatória seguida por peritonite e sepse. Todos eles morreram de insuficiência de múltiplos órgãos. O tempo total de permanência hospitalar foi de 17,8 dias (intervalo: 13-40 dias).

DISCUSSÃO

Para pacientes com tumor hepático primário ou metástase de outros cânceres a única chance de sobrevivência em longo prazo é a ressecção completa do tumor. O volume do fígado remanescente ainda é importante fator limitante para realizar ressecções hepáticas extensas. A embolização ou ligadura da veia porta são capazes de induzir a hipertrofia do fígado de 25-40% ao fim de três a oito semanas. No entanto, a embolização do segmento IV requer acesso ideal, frequentemente pode ser incompleta e pode não estar disponível em muitos centros. Em alguns pacientes a hipertrofia suficiente do remanescente do fígado futuro nem sempre é alcançada e ainda existe preocupação com a progressão do tumor após a embolização da veia porta antes da ressecção^{4,7,13,18}. Na abordagem ALPPS, a ligadura da veia porta associada com a bipartição do fígado é capaz de induzir a hipertrofia acelerada.

A neovascularização e permanência da perfusão interlobar são evitadas através da realização de transecção do parênquima e completa devascularização do segmento IV. A dissecação quase total do parênquima induz hipertrofia mediana de 74%, que é marcadamente superior ao que pode ser conseguida por ligadura da veia porta ou embolização da veia porta isoladamente^{14,15,16,17}. No presente estudo observou-se hipertrofia de até 200%.

O intervalo de tempo médio para produzir hipertrofia é de nove dias. De Santibanes et al observaram rápido crescimento do remanescente hepático futuro de até 83% em apenas seis dias. Em contraste, a hipertrofia por ligadura da veia porta ou embolização da veia porta é geralmente após quatro semanas e atinge muito menor intensidade de hipertrofia^{3,7,11,14,15,16}. Embora alguns pacientes neste estudo tenham realizado a segunda operação em 30 dias, o tempo médio entre a primeira e segunda operação foi de 14 dias.

Um ponto importante para promover a hipertrofia acelerada deve ser atribuído ao procedimento de bipartição do fígado. Esta técnica leva à completa devascularização do segmento IV e também evita a formação de colaterais entre o segmento lateral esquerdo e o lóbulo direito do fígado estendido. Esta combinação de ligadura da veia porta e bipartição do fígado são capazes de induzir um estímulo de maior intensidade que conduz à hipertrofia rápida e acentuada do lobo lateral esquerdo. A bipartição hepática provoca alterações nas colaterais intra-portais que promove a privação de fluxo portal para os segmentos excluídos e redistribuição de fatores hepatotróficos^{15,16,17}. Um dos pacientes deste estudo não realizou a bipartição hepática durante a primeira operação, mas apenas duas linhas de ablação por radiofrequência ao longo do ligamento falciforme. Neste paciente observou-se hipertrofia de 94,5% em 21 dias. A radiofrequência tem sido utilizada em ressecções hepáticas¹².

Apesar do fígado excluído não ter qualquer fluxo portal, ele atua como um fígado auxiliar, que contribui para a função hepática até que o lobo contralateral tenha crescido o suficiente para suportar a função fisiológica como um fígado normal^{14,15,16,17}.

A morbidade após esta ressecção hepática estendida depende do fígado e do estado do paciente no momento da operação. A extensão de ressecção e doença de base também são importantes. Schnitzbauer et al.¹⁷ observaram 64% de complicações. Cinquenta por cento foram classificados como grau I ou II. No presente estudo foi observada alta morbidade e mortalidade de 12,8% (cinco pacientes). Insuficiência hepática aguda, insuficiência renal aguda e complicações infecciosas foram responsáveis pela mortalidade. Schnitzbauer et al.¹⁷ observaram uma mortalidade perioperatória de 12% (3 pacientes de 25) que é similar ao nosso estudo. Este é um procedimento recente e apresenta ainda altos índices de morbi-mortalidade. Uma segunda operação em curto período de tempo ainda com uma síndrome inflamatória importante tem sido uma preocupação. A adequada seleção do paciente é importante, particularmente aquele

mais jovem e sem comorbidades. No colangiocarcinoma hilar, a icterícia e possível infecção biliar causam impacto negativo na sobrevida. ALPPS é procedimento seguro, mas tecnicamente complexo e deve ser realizado por cirurgiões hepatobiliares experientes^{14,15,16,17}.

O uso do selante de fibrina ou saco plástico sobre a superfície cruenta ou ao redor do fígado para evitar aderências é outro ponto de interesse e preocupação. Selantes bioativos têm a vantagem de não serem removidos. Envolvimento do lobo direito inteiro não pode ser recomendado por causa dos possíveis coleções não drenadas permanecerem dentro do saco. A utilização do saco plástico pode ser perigosa porque, às vezes, a segunda fase deve ser adiada devido a complicações clínicas ou mesmo a hipertrofia suficiente do remanescente hepático não ter sido alcançada. Em alguns casos, a segunda fase pode nunca ocorrer e o paciente terá necessidade de reoperação para remover o saco. Um dos autores deste trabalho realizou dois procedimentos totalmente por laparoscopia com poucas aderências com base em sua experiência anterior^{8,9,10}.

Operação simultânea para tumor colorretal primário com metástase hepática sincrônica mostrou-se segura e eficaz. Da mesma forma, em pacientes selecionados, a ressecção hepática também pode ser realizada simultaneamente com duodenopancreatocomia em colangiocarcinoma. Candidatos ao procedimento ALPPS também podem ser submetidos a procedimentos simultâneos com morbidade e mortalidade semelhantes^{1,6}.

Esta e outras experiências devem estimular ainda mais a pesquisa científica de base para responder algumas questões relacionadas com a regeneração do fígado, biologia molecular do tumor e análise bioquímica. Estes estudos podem ter a oportunidade no futuro, de explicar estas questões não solucionadas até o momento. A seleção adequada do paciente que pode ser beneficiado por esta abordagem, tem que ser levado em consideração. Neste e em outros estudos ALPPS foi capaz de induzir crescimento mais significativo e mais rapidamente no futuro remanescente hepático nos casos de tumores no fígado marginalmente ressecáveis^{14,15,16,17}.

CONCLUSÃO

O procedimento ALPPS é capaz de permitir a ressecção hepática em pacientes com lesões anteriormente consideradas irrissecáveis. Induz rápida hipertrofia do fígado evitando insuficiência hepática na maioria dos pacientes. No entanto ainda apresenta elevada morbidade e mortalidade.

REFERENCIAS

- Alexandrescu S, Hrehoreț D, Ionel Z, Croitoru A, Anghel R, Popescu I. Simultaneous resection of the primary colorectal tumor and liver metastases—a safe and effective operation. *Chirurgia*. 2012;107(3):298-307.

- Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, et al. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:297–303.
- Broering DC, Hillert C, Krupski G, et al. Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg*. 2002;6:905–913.
- Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, et al. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Arch Surg*. 2008, 143:978–982.
- Dan RG, Cretu OM, Mazilu O, Sima LV Sima, Iliescu D, Blidisel A, Tirziu R, Istodor A, Hut EF. Postoperative morbidity and mortality after liver resection. Retrospective study on 133 patients. *Chirurgia*. 2012;107: 737-744.
- Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nimura Y, Nagino M. Hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma: a single-center review of 85 consecutive patients. *Ann Surg*. 2012 ;256(2):297-305.
- Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, Hawkins IF, Vauthey JN. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg*. 2003;237(5),686–693.
- Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC, et al. Two-stage laparoscopic liver resection for bilateral colorectal liver metastasis. *Surg Endosc*.2010;24:2044–2047.
- Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC. Totally laparoscopic ALPPS is feasible and may be worthwhile. *Ann Surg*. 2012;256:13.
- Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC, et al. Intrahepatic glissonian approach for laparoscopic right trisectionectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2009;19:777–779.
- Maddof DC, Hicks ME, Abdalla EK, Morris JS, Vauthet JN. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness— Study in 26 patients. *Radiology*. 2003;227(1)251-260.
- Pai M, Frampton AE, Mikhail S, Resende V, Kornasiewicz O, Spalding DR, Jiao LR, Habib NA. Radiofrequency assisted liver resection: analysis of 604 consecutive cases. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(3):274-280.
- Pamecha V, Levene A, Grillo F, Woodward N, Dhillon A, Davidson BR. Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2009;24;100(4):617-622.
- Sala S, Ardiles V, Ulla M, Alvarez F, Pekolj J, de Santibañes E. Our initial experience with ALPPS technique: encouraging results. *Updates Surg*. 2012, 64(3):167-172.
- Santibanes E, Alvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: A novel method. *World J Surg*. 2012; 36:125–128.
- Santibañes E, Clavien PA. Playing play-doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg*. 2012;255(3):415-417.
- Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012;255:405–414.
- Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, et al. Regeneration after two-stage hepatectomy vs. repeat resection for colorectal metastasis recurrence. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:1154–1161.
- Torres OJM, Moraes-Junior JMA, Lima NCL, Moraes AM. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): a new approach in liver resections. *Arq Bras Cir Dig*. 2012;25(4):290-292.
- Torres OJM, Pantoja, PB, Barbosa ES, Melo LL, Miranda-Filho, AR, Coelho JCU. Hepatic resections: an initial experience and medium term follow-up. *Arq Bras Cir Dig*. 2004;17(1):3-7
- Tucker ON, Heaton N. The "small for size" liver syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:150–155.
- Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, Arens JF, Nemr RA, Wei SH, Kenamer DL, Ellis LM, Curley SA. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified?. *Ann Surg*. 2004;239:722–732.