

# A MAIOR EXPERIÊNCIA OCIDENTAL COM HEPATOPANCREATODUODENECTOMIA: LIÇÕES APRENDIDAS COM 35 CASOS

*The largest western experience with hepatopancreatoduodenectomy: lessons learned with 35 cases*

Eduardo de Souza Martins **FERNANDES**<sup>1,2</sup>, Felipe Tavares de **MELLO**<sup>2</sup>, Joaquim **RIBEIRO-FILHO**<sup>1</sup>, Asterio Pinto do **MONTE-FILHO**<sup>1</sup>, Moacir Martins **FERNANDES**<sup>3</sup>, Romulo Juventino **COELHO**<sup>2</sup>, Monique Couto **MATOS**<sup>2</sup>, Antonio Augusto Peixoto de **SOUZA**<sup>1</sup>, Orlando Jorge Martins **TORRES**<sup>4</sup>

Trabalho realizado no <sup>1</sup>Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ; <sup>2</sup>Departamento de Cirurgia e Transplante do Rio de Janeiro, Hospital Adventista, Rio de Janeiro, RJ; <sup>3</sup>Departamento de Cirurgia Digestiva, Hospital Pio XII, São José dos Campos, SP; <sup>4</sup>Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Maranhão, MA, Brasil.

**DESCRITORES:** Neoplasia pancreática. Hepatectomia. Pancreatectomia.

#### Correspondência:

Eduardo de Souza Martins Fernandes  
Email: esmfernandes@hotmail.com

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

Recebido para publicação: 11/08/2015  
Aceito para publicação: 10/12/2015

**HEADINGS** - Pancreatic Neoplasms. Hepatectomy. Pancreatectomy

**RESUMO - Racional:** Hepatoduodenopancreatectomia é uma das operações abdominais mais complexas indicadas principalmente no carcinoma biliar avançado. **Objetivo:** Apresentar experiência de 10 anos executando esta operação em tumores malignos avançados. **Métodos:** Trata-se de estudo descritivo e retrospectivo. De 2004 a 2014, 35 hepatopancreatoduodenectomias foram realizadas em três diferentes instituições. A indicação mais comum foi carcinoma biliar avançado em 24 pacientes (68,5%). **Resultados:** Dezoito tinham câncer de vesícula biliar, oito tumores de Klatskin, cinco tumores neuroendócrinos com metástase hepática, uma metástase colorretal invadindo a cabeça do pâncreas, uma neoplasia mucinosa papilar intraductal com metástase hepática, uma recorrência do câncer gástrico com comprometimento hepático e um melanoma ocular com metástase na cabeça do pâncreas e no lobo direito do fígado. Todos os pacientes foram submetidos a duodenopancreatectomia com ressecção hepática da seguinte forma: oito triseccionectomias direitas, cinco lobectomias direitas, quatro lobectomias esquerdas, e 18 lobectomias centrais (IVb, V e VIII). A mortalidade global foi de 34,2% (12/35) e a taxa de morbidade global foi de 97,4%. **Conclusão:** Alta mortalidade é vista quando grande ressecção hepática é realizada junto à duodenopancreatectomia, incluindo lobectomia e triseccionectomia direita. Insuficiência hepática em combinação com deiscência do pâncreas é invariavelmente letal. Esforços para garantir fígado remanescente em 40-50% do volume total são a chave para obter sobrevida.

**ABSTRACT - Background:** Hepatopancreatoduodenectomy is one of the most complex abdominal operations mainly indicated in advanced biliary carcinoma. **Aim:** To present 10-year experience performing this operation in advanced malignant tumors. **Methods:** This is a retrospective descriptive study. From 2004 to 2014, 35 hepatopancreatoduodenectomies were performed in three different institutions. The most common indication was advanced biliary carcinoma in 24 patients (68.5%). **Results:** Eighteen patients had gallbladder cancer, eight Klatskin tumors, five neuroendocrine tumors with liver metastasis, one colorectal metastasis invading the pancreatic head, one intraductal papillary mucinous neoplasm with liver metastasis, one gastric cancer recurrence with liver involvement and one ocular melanoma with pancreatic head and right liver lobe metastasis. All patients were submitted to pancreatoduodenectomy with a liver resection as follows: eight right trisectionectomies, five right lobectomies, four left lobectomies, 18 central lobectomies (IVb, V and VIII). The overall mortality was 34.2% (12/35) and the overall morbidity rate was 97.4%. **Conclusion:** Very high mortality is seen when major liver resection is performed with pancreatoduodenectomy, including right lobectomy and trisectionectomy. Liver failure in combination with a pancreatic leak is invariably lethal. Efforts to ensure a remnant liver over 40-50% of the total liver volume are the key to obtain patient survival.

## INTRODUÇÃO

**H**epatoduodenopancreatectomia (HPD) é operação abdominal altamente complexa, principalmente usada para tratar o carcinoma biliar avançado que inclui câncer de vesícula biliar e colangiocarcinoma peri-hilar. Nos países ocidentais, é conhecida como "operação japonesa", e apenas poucos centros têm desenvolvido interesse em realizar tais intervenções no tratamento de doenças malignas. Centros especializados japoneses desenvolveram grande experiência em HPDs, delineando o seu papel no tratamento de carcinomas biliares avançados<sup>5,18,22</sup>.

Os avanços na tecnologia de imagem durante a última década levaram ao diagnóstico precoce de tumores gastrointestinais. Os pacientes que não compartilham essa fortuna, tipicamente apresentam icterícia e comprometimento vascular ao diagnóstico. Os cânceres de vesícula disseminam para os linfonodos locais e distantes; também disseminam-se para a submucosa - que drena a árvore biliar, especialmente para o corpo da vesícula biliar -, e por veias através da vesícula biliar para ramos portais intra-hepáticos do segmento IV, V e VIII. O colangiocarcinoma peri-hilar geralmente cresce radialmente e com menos rotas de disseminação à distância, tais como os observados em carcinoma da vesícula biliar<sup>10</sup>.

Insuficiência hepática, deiscências pancreáticas e sepse, são as complicações mais

catastróficos após HPDs. Prevenção destas complicações por aplicação sistemática de embolização da veia porta, drenagem biliar, reposição do fluxo biliar e otimização nutricional pré-operatórios, são de importância primordial<sup>3</sup>.

O objetivo deste estudo foi apresentar os resultados com este procedimento complexo, o qual representa a maior experiência ocidental.

## MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Adventista do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

De março de 2004 a setembro de 2014, 35 HPDs consecutivas foram realizadas em três instituições no Brasil. Análise retrospectiva foi baseada na revisão de prontuários. A maioria dos pacientes tinha câncer avançado das vias biliares (68,5%) e todos os casos foram realizados por cirurgião sênior experiente na área.

### Procedimentos

Todos os procedimentos incluíram grandes ressecções hepáticas (pelo menos três segmentos) e duodenopancreatectomias. A abordagem cirúrgica sempre começou com a duodenopancreatectomia seguida da ressecção hepática, principalmente porque reconstruções vasculares foram frequentemente aplicadas (48,5%) e a transecção do fígado torna-se mais fácil sem o bloco pancreatoduodenal. Para o câncer das vias biliares, espécime cirúrgico en-bloc foi sempre preferível. As indicações para HPD estão detalhadas na Tabela 1.

TABELA 1 - Indicações para duodenopancreatectomia hepática

Diagnóstico	Indicação	n
Câncer de vesícula (n=18)	Metástase peripancreática linfonodal	4
	Infiltração biliar difusa	4
	Invasão duodenopancreática	10
Tumor de Klatskin (n= 8)	Infiltração de ducto biliar distal	3
	Invasão pancreática direta	5
Tumor neuroendócrino (n=5)	Invasão duodenal de câncer recorrente	1
Metástase colorretal (n=1) Metástase intraductal papilar	Metástase hepática e tumor pancreático	4
	Tumor hepático recorrente com invasão duodenal	1
Neoplasia mucinosa (n=1)	Infiltração direta do fígado	1
Metástase de melanoma (n=1)	Metástase de melanoma ocular	1
Câncer gástrico recorrente (n=1)	Invasão tumoral para fígado e cabeça do pâncreas	1

Foram separados os pacientes que se submeteram à pancreatoduodenectomia com hepatectomia direita (Grupo 1), triseccionectomia direita (Grupo 2), hepatectomia esquerda (Grupo 3) e hepatectomia central (Grupo 4). A reconstrução do coto do pâncreas foi feita por três técnicas diferentes: 1) pancreatojejunosomia em sete casos; 2) pancreatogastrostomia em 17 casos; e 3) ligadura do coto pancreático em 11 casos. Reconstrução padrão em Y-de-Roux da árvore biliar foi realizada em todos os casos

## RESULTADOS

A mortalidade global em 30 dias foi de 34,2% (12/35), independente do tempo de hospitalização inicial. A mortalidade foi especialmente elevada nos pacientes submetidos às grandes ressecções hepáticas (Grupo 1 e 2 - Tabela 2). As causas mais comuns de morte foram: insuficiência hepática, conforme definido pela Broek<sup>27</sup>, seguido de sepse abdominal relacionada

à deiscência pancreática, pneumonia e insuficiência renal. Os grupos 3 e 4 tinham menores taxas de complicações, e a insuficiência hepática não estava presente em nenhum destes pacientes. No entanto, fístula pancreática era ainda significativa morbidade neste grupo.

TABELA 2 - Tipos de ressecção na hepatoduodenopancreatectomia

Ressecções hepáticas	n	n (mortalidade - %)
Hepatectomia direita	(Grupo 1) 8	5 (62.5%)
Triseccionectomia D	Group 2) 5	2 (40%)
Hepatectomia E	(Group 3) 4	0
Hapatectomia central	(Group 4) 18	5 (22.7%)

Vinte e três pacientes que sobreviveram à intervenção cirúrgica e receberam alta do hospital, 11 casos foram perdidos follow-up ao longo dos 10 anos de estudo. Doze estão vivos até a data deste trabalho (Tabela 3). Sete (20%) fora da coorte original, estão vivos e livres de recorrência, no momento.

TABELA 3 - Seguimento dos pacientes operados

Idade/Sexo	Grupo	Ano	Diagnóstico	Recorrência	Vivo	Causa da morte	Sobrevida
66M	1	2005	GBC	Não	Sim	NA	9 anos
70F	2	2006	Melanoma Não	Sim	NA	8 anos	
63M	2	2006	Hilar CC	Sim	Não	Recorrência 39 meses	
71F	3	2008	Hilar CC	Não	Não	Sepsis	15 meses
69M	4	2008	GBC	Não	Sim	NA	6 anos
59M	1	2009	GBC	Sim	Não	Recorrência 9 meses	
61F	4	2010	GBC	Sim	Não	Recorrência 27 meses	
52M	4	2010	GBC	Sim	Não	Recorrência 22 meses	
56F	4	2012	GBC	Não	Sim	NA	2 anos
53F	4	2013	NET	Não	Sim	NA	1 ano
55M	3	2014	CA gástrico Não	Sim	NA	1 ano	
49F	4	2014	GBC	Não	Sim	NA	6 meses

GBC=câncer da vesícula biliar; NET=tumor neuroendócrino; Hilar CC=colangiocarcinoma hilar; NA=não conhecida

## DISCUSSÃO

HPD foi introduzida no Japão nos anos 70 para tratar carcinoma biliar avançado<sup>13,21,25</sup>. Cirurgiões especializados japoneses desenvolveram experiência significativa no tratamento cirúrgico de pacientes com câncer hepatopancreatoduodenal avançado<sup>1,14,17,19,23</sup>. No hemisfério ocidental muito poucos grupos ficaram interessados em reproduzir essa experiência. Até agora, apenas Hemming et al.<sup>9</sup> publicou trabalho com HPD nos países ocidentais. No entanto, um número crescente de cirurgiões estão envolvidos no desenvolvimento de mais experiência com ele nesta década. No hemisfério sul, os nossos grupos têm a maior experiência em HPD, fora do Japão.

Ebata et al.<sup>6</sup> o define como ressecção multivisceral, combinando grande ressecção hepática e duodenopancreatectomia, que obtém espécime en-bloc que circunda todo o sistema biliar extra-hepático. Neste estudo, todos os tipos de grandes ressecções hepáticas com duodenopancreatectomia realizada simultaneamente foi chamado HPD<sup>7</sup>. Trabalhos japoneses na década de 1990 com este foco, incluindo séries iniciais de Nimura com 24 casos, verificaram 25% de mortalidade, principalmente por insuficiência hepática e sepse<sup>20</sup>. Tsukada et al.<sup>26</sup> relataram sete HPDs com taxa de mortalidade de 29%. Miyagawa et al.<sup>16</sup>, em 1996, publicaram mortalidade de 0% em sete casos com rotineira embolização da veia porta pré-operatória. Shirai et al.<sup>24</sup> em 1997, relataram 17 casos de câncer de vesícula biliar estágio IV com sobrevida em cinco anos de de 29%, e naqueles com ressecção R0 ela foi de 50%.

Os autores desta série aprenderam que HPD é operação muito complexa e a combinação de lobectomia direita ou triseccionectomia direita têm alta taxa de mortalidade e tais procedimentos exigem embolização de veia porta obrigatória para garantir remanescente de fígado grande o suficiente para evitar a disfunção hepática. Da mesma forma, a drenagem biliar pré-operatória e reposicionamento biliar também são ferramentas importantes para garantir melhor estado clínico. O assim chamado “protocolo de Nagoya” parece ser fundamental para atingir menor mortalidade pós-operatória<sup>18</sup>. Os benefícios da drenagem biliar pré-operatória e re-infusão biliar melhora a função mitocondrial, promovendo a regeneração hepática adequada e melhorando também a imunidade da mucosa intestinal para proteger contra a translocação bacteriana. Isto tem sido bem documentado<sup>2,11</sup>.

Ebata et al.<sup>4</sup> relataram que as taxas de insuficiência hepática diminuíram de 56% para 14% após a embolização da veia porta pré-operatória de rotina. Nos anos 2000, devido a que a embolização da veia porta era amplamente utilizada no tratamento pré-operatório, foi observada menor incidência de insuficiência hepática e muitos trabalhos referiram mortalidade zero após HPD. Curiosamente, muitos estudos mostraram pior sobrevida no câncer de vesícula biliar quando comparado com colangiocarcinoma. Todo este conhecimento acumulado tem encorajado muitos cirurgiões orientais a executar HPD no colangiocarcinoma com muito bom resultado<sup>9</sup>. Ebata et al.<sup>12</sup> relataram 10 anos de sobrevida em 32,1% por colangiocarcinoma. Kaneoka et al.<sup>12</sup> e Miwa et al.<sup>25</sup> também relataram excelente cinco anos de sobrevida para HPD no colangiocarcinoma com 52% e 64%, respectivamente. Wakai et al.<sup>28</sup>, em 2008, publicou 28 casos com mortalidade peri-operatória de 21%.

Nós reconhecemos as fraquezas do presente trabalho, pois 11 pacientes (31,4%) foram perdidos para follow-up. Isto está relacionado, principalmente, ao sistema público de saúde em um país muito grande, onde os pacientes precisam viajar longas distâncias para chegar a centros especializados e muitos deles, voltando para casa, eram cuidados por médicos sem expertise para acompanhar estes casos complexos. Apenas 12 casos (34,2%) tiveram seguimento a longo prazo nesta série<sup>8</sup>.

Durante o período de 10 anos, muitas melhorias e experiências foram coletadas no tratamento do carcinoma biliar pelos parceiros deste estudo. O uso do protocolo de Nagoya refinou a abordagem para HPD aplicada pelos autores deste estudo. Todas as complicações observadas nesse período foram as mesmas observadas pelos cirurgiões japoneses na década de 90. A combinação de triseccionectomia direita, lobectomia direita com duodenopancreatectomia é viável, mas é obrigatória embolização de veia porta para obter boa sobrevida pós-operatória, porque os nossos resultados sugerem que a mortalidade é superior a 40% naqueles pacientes que se submetem a HPD (Grupo 1 e 2). Até agora foi observada sobrevida a longo prazo (nove anos) em apenas um paciente que teve triseccionectomia direita mais duodenopancreatectomia e reconstrução da veia porta para câncer da vesícula biliar, e dois pacientes com hepatectomias centrais complexas mais duodenopancreatectomia também estão livres de tumores recorrentes nesta série. Outros quatro pacientes estão vivos e livres de doença, mas o intervalo de seguimento é curto.

## CONCLUSÃO

HPD é operação abdominal complexa com elevada taxa de mortalidade e longa curva de aprendizado. Ressalta-se que esta operação deve ser limitada aos centros especializados com experiência em transplante de fígado e cirurgia hepatobiliopancreática avançada. Manejo pré-operatório agressivo com drenagem biliar e embolização de veia porta são manobras cruciais para obtenção de resultados satisfatórios. HPDs para câncer de vesícula biliar é viável, mas requer seleção cuidadosa dos pacientes.

1. Araida T, Oshikawa T, Azuma T, Ota T, Takasaki K, Hanyu F. Indications for pancreatoduodenectomy in patients undergoing lymphadenectomy for advanced gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11:45-49.
2. Diamond T, Dolan S, Thompson RL, Rowlands BJ. Development and reversal of endotoxemia and endotoxemia-related death in obstructive jaundice. *Surgery*. 1990;108:370-4.
3. Ebata T, Kamiya J, Nishiro H, Nagasaka T, Nimura Y, Nagino M. The concept of perihilar cholangiocarcinoma is valid. *Br J Surg* 2009; 96:926-34
4. Ebata T, Nagino M, Nishio H, Arai T, Nimura Y. Right hepatopancreatoduodenectomy: improvements over 23 years to obtain acceptability. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 131-5.
5. Ebata T, Watanabe H, Ajioka Y, Oda K, Nimura Y. Pathological appraisal of lines of resection for bile duct carcinoma. *Br J Surg* 2002; 89: 1260-7.
6. Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Mizuno T, Nagino M. Review of hepatopancreatoduodenectomy for biliary cancer: an extended radical approach of Japanese origin. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014;21:550-5.
7. Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Nimura Y, Nagino M. Hepatopancreatoduodenectomy for Cholangiocarcinoma. A Single center Review of 85 consecutive patients. *Ann Surg*. 2012; 256:297-305.
8. Fernandes E. 26th Meeting of Japanese Society of Hepato-biliary-pancreatic surgery – 11-14 Jun 2014 Wakayama – Japan.
9. Hemming AW, Magliocca JF, Fujita S, Kayler LK, Hochwald S, Zendejas I, et al. Combined resection of the liver and pancreas for malignancy. *J Am Coll Surg*. 2010;210:808-14.
10. Igami T, Nagino M, Oda K, Nishio H, Ebata T, Yokoyama Y, Shimoyama Y. Clinicopathologic study of cholangiocarcinoma with superficial spread. *Ann Surg* 2009; 249: 296-302.
11. Kamiya S, Nagino M, Kanazawa H, Tagaki K, Asahara T, Nimura Y. The value of bile replacement during external biliary drainage; an analysis of intestinal permeability, integrity and microflora. *Ann Surg* 2004;239:510-17.
12. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M. Hepatopancreatoduodenectomy: Is it suitable for bile duct cancer versus gallbladder cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14: 142-8.
13. Kasumi F, Tagagi K, Konishi T, Sakamoto G. Surgical treatment of carcinoma of the gallbladder, analyzing its modes of spread (in Japanese). *Nippon Shokaki Geka Gakkai Zasshi (Jpn J Gastroenterol Surg)* 1976;9: 170-7.
14. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al: Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107:521-7.
15. Miwa S, Kobayashi A, Akahane Y. Is major hepatectomy with pancreatotomy justified for advanced biliary malignancy? *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007; 14:136-41.
16. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Hayashi K, Kitamura H. Outcome of major hepatectomy with pancreatoduodenectomy for advanced biliary malignancies. *World J Surg*. 1996; 20: 77-80.
17. Mizumoto R, Ogura Y, Matsuda S, Kusuda T, Taoka H, Kaneda M, Yajima Y, Tabata M. Cooperative study of surgical treatment of carcinoma of the biliary tract in Japan (in Japanese). *Tan to Sui (Biliary tract and Pancreas)* 1990;11: 869-82.
18. Nagino M, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Takahashi Y, Nimura Y. Evolution of surgical treatment of perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2013; 258: 129-40.
19. Nakamura M, Hanyu F, Araida T, Koshikawa T, Suzuki M, Azuma T, Hirano H, Ohta T, Toda H. Pancreatoduodenectomy with hepatic resection (in Japanese). *Tan to Sui (Biliary Tract and Pancreas)* 1992;13:1305-13.
20. Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Toda K. Hepatopancreatoduodenectomy for advanced carcinoma of the biliary tract. *Hepatogastroenterology*. 1991;38:170-5.
21. Nishi M, Nemoto T, Misumi A, Nakamura K, Nozato H. Cancer of Gallbladder: A clinical and pathological study of 18 operative cases (in Japanese). *Gan no Rinsho (Jpn J Cancer Clin)* 1964;10:869-77.
22. Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, et al. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. *Ann Surg* 1998; 227:405-11.

23. Shinohara T, Mizuno Y, Okada M, Takasaki K, Mutoh H, Yoshikawa T. A patient with advanced carcinoma of gallbladder surviving for 4 years and 6 months, following extended right hepatic lobectomy combined with pancreaticoduodenectomy (in Japanese). *Nippon Rinsho Geka Gakkai Zasshi (J Jpn Soc ClinSurg)* 1986;47:1656-60.
24. Shirai Y, Ohtani T, Tsukada K. Combined pancreatoduodenectomy and hepatectomy for patients with locally advanced gallbladder carcinoma: long term results. *Cancer*. 1997;80: 2484-92.
25. Takasaki K, Kobayashi S, Mutou H, Akimoto S, Toda K, Asado H, Fukushima Y, Yoshikawa T, Imajizumi Y, Satoh Y, Takada T, Nakamura M, Hanyu F, Shinohara M. Our experiences (five cases) of extended hepatectomy for carcinoma of the gallbladder (in Japanese). *Tan to Sui (Biliary Tract and Pancreas)*1980;7:923-32.
26. Tsukada K, Yoshida K, Aono T, Koyama S, Shirai Y, Uchida K. Major hepatectomy and pancreatoduodenectomy for advanced carcinoma of the biliary tract. *Br J Surg* 1994; 81:108-10.
27. Van den Broek MA, OldeDamink SW, Dejong CH, Lang H, Malago M, Jalan R. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 2008;28:767-80
28. Wakai T, Shirai Y, Tsuchiya Y, Nomura T, Azakawa K. Combined major hepatectomy and pancreatoduodenectomy for locally advanced biliary carcinoma: long term results. *World J Surg*. 2008;32: 1067-74.