

Acta Chir Croat 2016; 13: 15–20

# ALPPS – NEW APPROACH IN THE TREATMENT OF ADVANCED LIVER TUMORS

## ALPPS – novi pristup u liječenju uznapredovalih tumora jetre

**Boško Romić, Ivan Romić, Mate Škegro, Tomislav Baotić, Igor Petrović, Ognjan Deban, Goran Pavlek, Jurica Žedelj**

### Sažetak

ALPPS (engl. *Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy*) je inovativni operacijski zahvat koji je prvi puta predstavljen 2012. godine, a u posljednje dvije godine postao je općeprihvaćen među hepatobilijarnim kirurzima diljem svijeta te su i u našoj ustanovi dosad izvedena tri ALPPS postupka. Budući da je ALPPS relativno nova metoda koja je indicirana samo kod pažljivo odabranih bolesnika, tek se očekuju studije na većem broju bolesnika, ali prema dosadašnjim rezultatima ALPPS se pokazao kao vrlo uspješna kirurška metoda koja omogućuje resektabilnost tumora koji su dosad smatrani neresektabilnima tako da omogućuje iznenađujuće brzu i intenzivnu hipertrofiju ostatnog dijela jetre.

### Ključne riječi

ALPPS, resekcija jetre, hipertrofija

### Abstract

ALPPS (*Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy*) is an innovative surgical procedure which was presented for the first time in 2012, and in the last two years it has become widely accepted by hepatobiliary surgeons and consequently three ALPPS procedures have been performed at our institution so far. Considering that ALPPS is a relatively new method, indicated only in carefully selected patients, we still expect studies on a larger number of patients, but according to last results ALPPS has proved to be a very successful surgical method which allows resectability of tumors that were considered irresectable, by promoting surprisingly fast and intensive hypertrophy of future liver remnant.

### Keywords

ALPPS, liver resection, hypertrophy

### Uvod

ALPPS (engl. *Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy*) je inovativni operacijski zahvat koji su prvi puta 2012. godine predstavili njemački autori (Schnitzbauer et al.) u seriji od 25 pacijenata te se idućih godina uspješno implementirao u kliničkoj praksi kao jedna od metoda radikalnih resekcija jetre [1]. ALPPS je kirurška strategija koja se provodi kod bolesnika s malignim oboljenjima jetre kod kojih, s obzirom na postojanje nedovoljnog budućeg ostatnog jetrenog parenhima (engl. *Future Liver Remnant – FLR*), nije moguće provesti standardne resekcije. Radi se o svojevrsnoj modifikaciji tzv. hepatektomije u dva stadija (engl. *Two-Stage Hepatectomy*), za razliku od koje se umjesto resekcije napravi transekcija jetre uz ligaciju odgovarajućeg ogranka portalne vene.

Time je deportalizirani dio jetre prisutan u abdomenu do drugog stadija koji se tipično provodi nakon 10–14 dana kada se očekuje maksimalna hipertrofija zdravog dijela koja prema nekim studijama seže i do 180%, a u prosjeku iznosi 60–90% [2]. U drugom aktu se ligiraju odgovarajuća hepatalna arterija i hepatalni vod te se odstrani prethodno deportalizirani i atrofirani dio jetre.

Sam tehnički postupak u prvom aktu započinje slično standardnim resekcijama, ali se bolesni dio jetre ne odvaja od hepatalnih vena, arterije i hepatalnog voda, nego se napravi ligacija ogranka portalne vene te potom transekcija parenhima uz odgovarajuću hemostazu. U prvom aktu se napravi i tzv. čišćenje (engl. *clean up*) ostatnog jetrenog parenhima ako postoje resektabilne metastaze (slika 1).

Također se kod sinkronih metastaza preporučuje u prvom aktu napraviti i radikalnu resekciju primarnog tumora, najčešće kolorektalnog karcinoma [3].

Resekcijske plohe oba dijela jetre moguće je obložiti Tachosilom®, folijom ili plastičnom vrećicom kako bi se spriječio razvoj priraslica. U drugom aktu se napravi

(proširena) hepatektomija nakon ligacije odgovarajućih hepatalnih vena i hepatalnog voda.

Najveći broj zahvata obuhvaća ligaciju desne portalne vene uz transekcijску liniju između lijevog i desnog reznja ili po transekcijскоj liniji proširene desne hepatektomije, a rjeđe tzv. lijevi ALPPS kada se podvezuje lijeva portalna vena, a sačuva desni režanj. Opisan je i uspješan ALPPS nakon očuvanja samo jednog segmenta jetre [4]. ALPPS je moguće provesti i nakon embolizacije/ligacije portalne vene s nezadovoljavajućom hipertrofijom kontralateralnog reznja (Salvage ALPPS) [5].

U samom tehničkom smislu kod ALPPS-a postoji i nekoliko varijacija koje u pravilu ne mijenjaju osnovni postupak nego su orijentirane primjerice na način transekcije parenhima, prekrivanja reznih ploha, na upotrebu laparoskopije, upotrebe gumica koje komprimiraju parenhim jetre umjesto transekcije, ili provođenje embolizacije portalne vene umjesto kirurške ligacije.

U preglednim studijama, najčešća indikacija za ALPPS su metastaze kolorektalnog karcinoma (85%) što je razumljivo s obzirom na to da se radi o najčešćim malignim tumorima jetre, dok je od primarnih tumora najzastupljeniji hepatocelularni karcinom, a rjeđe kolangiocelularni karcinom ili neuroendokrini tumori [6]. ALPPS se kod metastaza kolorektalnog karcinoma pokazao uspješnijim u odnosu na ostale tumore, posebice kolangiocelularni karcinom kod kojeg je značajno veća stopa recidiva te manja stopa hipertrofije jetre.

Sam mehanizam brže indukcije hipertrofije ostatnog dijela jetre nije sasvim poznat, ali se smatra da postoji više faktora koji imaju ulogu u stimulaciji hipertrofije, a to su redistribucija portalnog krvotoka i povećanje metaboličkih zahtjeva u ostatnom dijelu jetre, humoralni signali deportaliziranog reznja jetre, prekidanje kolateralnog krvotoka između dva dijela jetre i kirurška trauma, koji djeluju kao stimulans za hipertrofiju te suportivna funkcija deportaliziranog dijela jetre između dva akta [7].

### Naše iskustvo

U Kliničkom bolničkom centru Zagreb su unazad dvije godine provedena tri ALPPS postupka kod tri bolesnice od kojih su dvije bolovale od primarnih tumora jetre (kolangiokarcinom i hepatocelularni karcinom), dok se kod jedne radilo o sinkronim metastazama kolorektalnog karcinoma. Glavna obilježja bolesnica, tumora i postupka sažeto su prikazana u tablici 1.

Kod prve 63-godišnje bolesnice s porfirijom radilo se o hepatocelularnom karcinomu u cirotičnoj jetri koji je infiltrirao 6., 7., i 8. segment s dvije manje metastaze u 3. segmentu. Prethodno je napravljena transarterijska kemoembolizacija bez uspjeha. U prvom aktu je napravljena transekcija između dva reznja i ekscizije

dva tumora 3. reznja, a drugi akt (desna hepatektomija) je uslijedio 14 dana poslije. Rani postoperativni tijek je protekao uredno uz urednu jetrenu funkciju. Tijekom 12 mjeseci praćenja kod bolesnice se verificirao recidiv hepatocelularnog karcinoma (engl. *Hepatocellular carcinoma* – HCC) u ostatnom parenhimu te kronična biliokutana fistula. CT prikaz kod ove bolesnice vidljiv je na slici broj 2.

Drugi slučaj je 62-godišnja bolesnica s karcinomom sigmoidnog kolona i sinkronim metastazama difuzno po desnom reznju i dijelom u 4. segmentu. U prvom aktu je napravljena sinkrona resekcija sigmoidnog kolona i transekcija jetre između 4. i 2/3 segmenta s ligacijom desne portalne vene. Nije bilo detektabilnih metastaza u ostatnoj jetri. Drugi akt napravljen je nakon 20 dana uz verificiranu adekvatnu hipertrofiju ostatnog reznja. Nakon osam mjeseci u praćenju kod bolesnice je verificirana diseminacija maligne bolesti u pluća i u ostatnom dijelu jetre.

Kod treće bolesnice, 45-godišnje žene s kolangiocelularnim karcinomom, napravljen je „lijevi“ ALPPS zbog tumora koji je infiltrirao cijeli lijevi režanj te dio 5. i 8. segmenta. Napravljen je transekcija na resekcijскоj liniji lijeve proširene hepatektomije (između prednjeg i stražnjeg sektora desno) te je intraoperativno verificirana metastaza adenoakcinoma na peritoneju uz desnu kruru dijafragme te uz donju šuplju venu. Period između dva akta iznosio je 14 dana. U drugom aktu verificiran je bilom te rubna nekroza desnog reznja. Bolesnica je sada šest mjeseci u praćenju, bez znakova jetrene insuficijencije, ali oporavak je kompliciran razvojem biliokutane fistule.

Bitno je naglasiti da precizna volumetrija kod bolesnica nije provedena, ali kod svih je bolesnica CT-om prije 2. akta potvrđena hipertrofija ostatnog dijela od oko 60–100% te nije bilo znakova poremećaja funkcije jetre u sklopu neadekvatnog volumena ostatnog jetrenog parenhima u postoperativnom tijeku.

### Rasprava

Zanimljivost kod ALPPS-a je da taj postupak nije posljedica fundamentalnih istraživanja, primjerice na animalnim modelima, nego se može reći da je nastao slučajno kada je njemački kirurg Hans Schlitt 2007. tijekom operacije kolangiokarcinoma odustao od proširene desne hepatektomije te je odlučio napraviti palijativni zahvat; hepatokejunostomiju i ligaciju portalne vene. Prilikom toga je radi oslobađanja lijevog hepatalnog voda od tumora, napravio transekciju kroz 4. jetreni režanj [8].

Praćenjem tog bolesnika primijećena je iznenađujuće brza i izražena hipertrofija jetre što je izazvalo entuzijazam među hepatobilijarnim kirurzima, ali broj bolesnika se idućih 4–5 godina ipak povećavao vrlo polako jer se nisu znali točni fiziološki mehanizmi i uzroci takvog stupnja hipertrofije niti je bila poznata

sigurnost same metode i njezini dugoročni rezultati.

Kada je 2012. objavljena serija od 25 bolesnika s vrlo uspješnim rezultatima, ALPPS je široko prihvaćen od kirurga kada se i broj bolesnika mnogo brže povećavao pa su prvih godina studije bile gotovo isključivo kliničkog i opservacijskog tipa, a nakon što su neke činjenice oko ALPPS-a postale neupitne, počela su se provoditi i detaljnija temeljna istraživanja kako bi se otkrili stanični i molekularni mehanizmi indukcije hipertrofije.

Indikacije za ALPPS još nisu jasno definirane te je za detaljnije smjernice bitno pričekati opsežnije studije i zaključke stručnih društava. Ipak, svi se slažu da je ALPPS složen i fiziološki zahtjevan postupak za bolesnika te bi se trebao provoditi samo kod odabranih pacijenata kod kojih nisu moguće standardne metode liječenja zbog nedovoljnog ostatnog zdravog parenhima jetre. Stoga je u individualiziranom pristupu potrebno u obzir uzeti dob i opće stanje bolesnika, pridružene komorbiditete te prisutnost difuznih bolesti jetre i ekstrahepatalne proširenosti tumora.

Smatra se da je kod zdrave jetre potrebno oko 25% ostatnog zdravog tkiva nakon resekcije kako bi se izbjeglo postoperativno zatajenje. Kod cirotične jetre i drugih difuznih bolesti te nakon neoadjuvantne kemoterapije taj postotak raste na oko 40% [9].

ALPPS stoga ima smisla provoditi kod bolesnika s manjim ostatnim volumenom od navedenog što se najčešće verificira preoperativnom CT ili MRI volumetrijom. Rasprave se vode oko toga je li ALPPS indiciran inicijalno kod tih bolesnika ili tek nakon što se procijeni da konvencionalne metode indukcije hipertrofije (embolizacija/ligacija portalne vene) neće omogućiti očuvanje adekvatnog volumena jetre, odnosno nakon neuspjeha tih metoda.

Kontraindikacije za ALPPS su u pravilu jednake kao i za hepatektomije: nemogućnost radikalne resekcije primarnog tumora ili metastaza, ekstrahepatalna proširenost bolesti, teška portalna hipertenzija, anesteziološke kontraindikacije. Neki autori studija preporučuju da kolangiocelularni karcinom i starija dob (+65 godina) budu relativne kontraindikacije za ALPPS s obzirom da je kod tih skupina objavljen značajno povećan rizik mortaliteta i neuspjeha samog postupka [10].

Glavna prednost ALPPS-a je brza i izraženija hipertrofija ostatnog jetrenog parenhima u odnosu na ostale metode indukcije hipertrofije jetre. Drugi akt ALPPS-a izvodi se 7–14 dana nakon prvog što je značajno kraći period potreban za hipertrofiju u odnosu na ostale metode što je vidljivo iz slike 3.

ALPPS time omogućuje i agresivniji pristup pri metastazektomijama u budućem ostatnom parenhimu jetre. Nadalje, kao što je spomenuto, prisustvo deportaliziranog dijela u abdomenu smanjuje mogućnost postoperativnog zatajenja jetre jer se

smatra da taj dio ipak ima određenu metaboličku i sintetsku funkciju te djeluje kao „pomoćna” jetra u periodu između dva akta. ALPPS također smanjuje vrijeme čekanja od resekcije do adjuvantne kemoterapije te se oba akta obično provode u istoj hospitalizaciji.

S druge strane, postoje i kritike koje se najviše odnose na potrebu izvođenja dva zahvata te na postoperativni mortalitet i morbiditet koji za tromjesečno razdoblje nakon zahvata iznosi 6–12% za stopu mortaliteta i 50–60% za stopu morbiditeta, ovisno o centru i studiji. Radi usporedbe, mortalitet kod velikih resekcija jetre iznosi 8–10%, a morbiditet oko 40%. Međutim, najveća retrospektivna studija na oko 400 ispitanika ipak pokazuje da je mortalitet značajno povećan u odnosu na standardne resekcije jedino kod bolesnika starijih od 65 godina i kod onih sa značajnim srčanim komorbiditetima [11].

Neki kritičari smatraju da se ostavljanjem tumorom zahvaćene jetre u abdomenu koja je kirurški manipulirana povećava rizik metastaziranja u periodu između dva akta. Ova teza zasad još nema znanstveno uporište te većina autora smatra da je u periodu od dva tjedna taj rizik zanemariv. Također se kao nedostatak ALPPS-a izdvaja mogućnost komplikacija vezanih za deportaliziranu jetru kao što su apsces, adhezije, nekroze ili bilijarni *leak* iz intrahepatalnih žučnih vodova.

Što se tiče intraoperativnih rizika, nije dokazana značajna razlika u intraoperativnom gubitku krvi niti intraoperativnih komplikacija između standardnih hepatektomija i ALPPS-a.

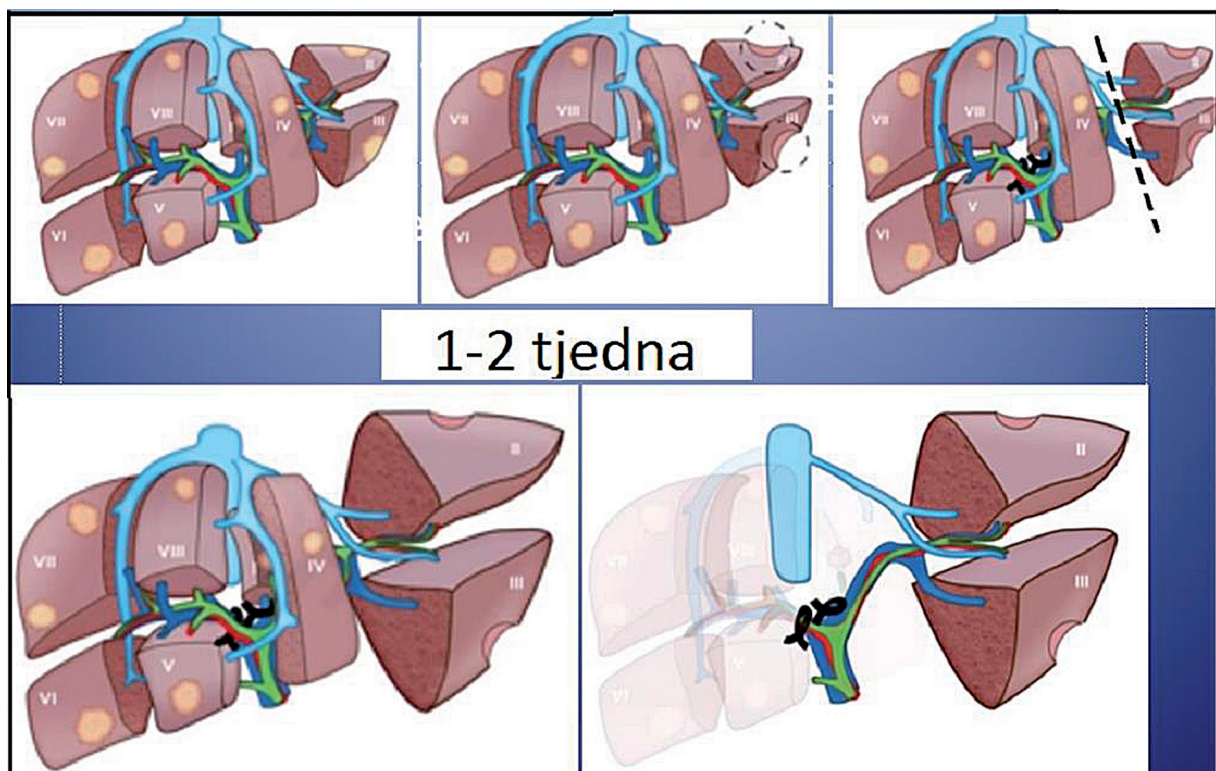
## Zaključak

ALPPS je kirurška strategija u dva akta indicirana kod bolesnika s uznapredovalim malignim tumorima jetre koja je razvijena u svrhu smanjenja rizika od postoperativnog zatajenja jetre nakon radikalnih resekcija. ALPPS omogućava radikalnu resekciju tumora kod malignih oboljenja koji su se dosad smatrali inoperabilnima, a istovremeno omogućuje bržu i značajniju hipertrofiju ostatnog parenhima. S obzirom na složenost ALPPS-a i perioperativne potrebe, postupak bi se trebao provoditi kod pažljivo odabranih bolesnika, u specijaliziranim centrima s iskusnim hepatobilijarnim kirurzima te u multidisciplinarnoj suradnji s onkolozima, gastroenterolozima i radiolozima. Ohrabrujući dosadašnji rezultati postavljaju ALPPS među prekretnice hepatobilijarne kirurgije. Ipak, bitno je sakupiti kliničko iskustvo, provesti fundamentalna istraživanja te studije na većem broju bolesnika i prikazati dugoročne rezultate što će nam pomoći odrediti korist primjene ALPPS-a te definiranje kliničkih i tehničkih smjernica.

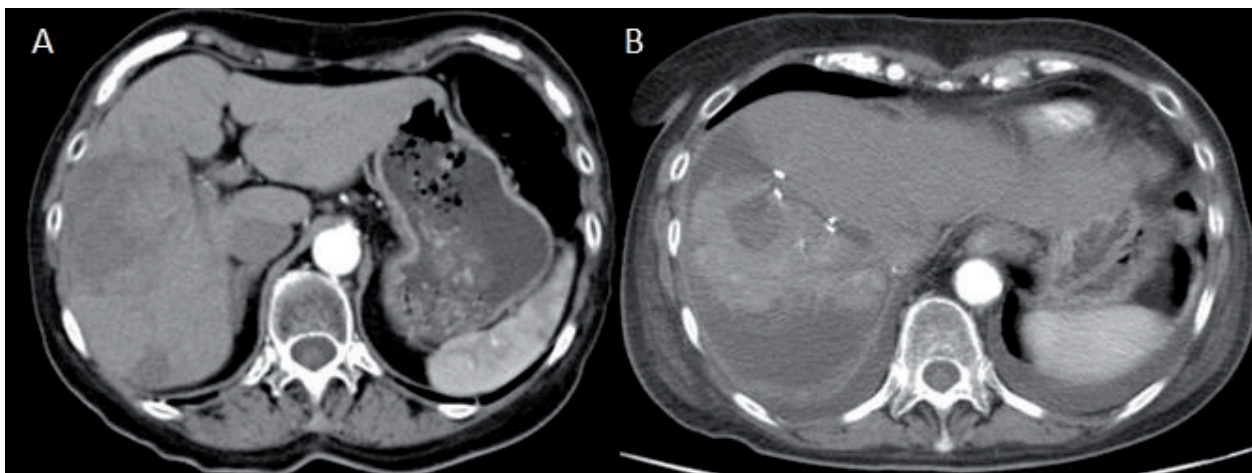
Tablica 1. Glavna obilježja bolesnika, tumora i postupka

Pacijent, dob, spol	Vrsta tumora/ bolesti jetre	Lokalizacija tumora	Vrsta hepatektomije, dodatni zahvat	Period između 2 akta	Komplikacije	Dugoročni rezultat
1) 63 godine, žensko	Hepatocelularni karcinom, porfirija, ciroza	6., 7., 8. segment te metastaze u 3. segmentu	Desna hepatektomija + metastazektomija u 3. Segment	14 dana	Biliokutana fistula	Recidiv nakon 8 mjeseci
2) 62 godine, žensko	Metastaze kolorektalnog karcinoma (sigma)	5., 6., 7., 8. i 4. segment	Proširena desna hepatektomija + resekcija sigmoidnog kolona s anastomozom	20 dana	–	Recidiv nakon 10 mjeseci, ekstrahepatalna diseminacija
3) 45 godina, žensko	Kolangiocelularni karcinom	2., 3., 4., 8. i parcijalno 5. segment	Proširena lijeva hepatektomija uz eksciziju tumora s donje šuplje vene	4 dana	Biliokutana fistula, desnostrani pleuralni izljev	6 mjeseci u praćenju, bez znakova recidiva u jetri, ali inicijalno prisutne ekstrahepatalne metastaze

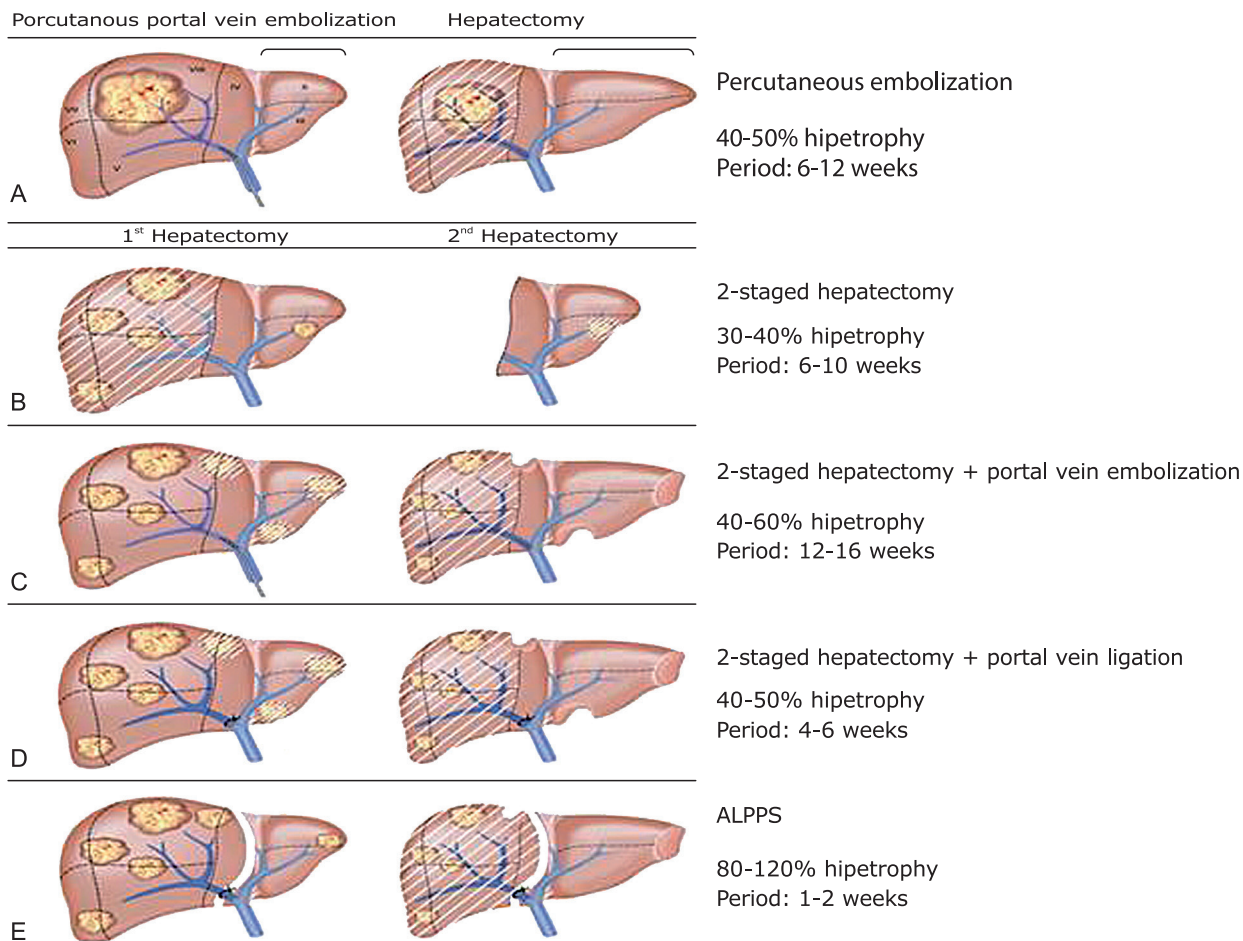
Slika 1. Shematski prikaz najčešće vrste ALPPS postupka: u prvom aktu se napravi „clean up“ lijevog režnja jetre, transekcija po lateralnom rubu 4. segmenta te ligacija lijeve portalne vene. Nakon 1–2 tjedna slijedi drugi akt, odnosno proširena desna hepatektomija (preuzeto s ALPPS.net).



Slika 2. CT prikaz jetre kod naših bolesnika s opsežnim tumorom (HCC) u desnom režnju prije (A) i 10 dana nakon prvog akta ALPPS-a (B) koja prikazuje atrofiju desnog režnja, klipse na transekcijskoj liniji i značajnu hipertrofiju 2. i 3. segmenta jetre.



Slika 3. Shematski prikaz dosadašnjih metoda indukcije hipertrofije u usporedbi s ALPPS-om uz predočenje vremenskog okvira između dva akta i prosječne hipertrofije ostatnog jetrenog parenhima za pojedni postupak (preuzeto sa <http://www.livertumors.uzh.ch/index.html>).



## Literatura

1. Schnitzbauer A, Lang S A, Fichtner-Feigl, et al. In situ split with portal vein ligation induces rapid left lateral lobe hypertrophy enabling two-staged extended right hepatic resection. Berlin: Oral Presentation; 2010. p. 35.
2. Bertens KA, Hawel J, Lung K, Buac S, Pineda-Solis K, Hernandez-Alejandro R. ALPPS: challenging the concept of unresectability – a systematic review. *Int J Surg* 2015 Jan;13: 280–287.
3. Alvarez FA, Ardiles V, de Santibañes M, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy offers high oncological feasibility with adequate patient safety: a prospective study at a single center. *Ann Surg* 2015 Apr;261(4): 723–732.
4. Torres OJ, Moraes-Junior JM, Lima e Lima NC, Moraes AM. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): a new approach in liver resections. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva: ABCD. Brazilian archives of digestive surgery* 2012;25(4): 290–2. Epub 2013/02/16.
5. Tschuor C, Croome KP, Sergeant G, et al. Salvage parenchymal liver transection for patients with insufficient volume increase after portal vein occlusion – an extension of the ALPPS approach. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2013;39(11): 1230–1235.
6. Vyas SJ, Davies N, Grant L, et al. Failure of portal venous embolization. ALPPS as salvage enabling successful resection of bilobar liver metastases. *J Gastrointest Cancer* 2014.
7. Hernandez-Alejandro R, Bertens KA, Pineda-Solis K, Croome KP. Can we improve the morbidity <http://www.kbc-zagreb.hr/> and mortality associated with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) procedure in the management of colorectal liver metastases? *Surgery*. 2014. Epub 2014/10/06.
8. Nadalin S, Capobianco I, Li J, Girotti P, Königsrainer I, Königsrainer A. Indications and limits for associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) lessons learned from 15 cases at a single centre. *Z Gastroenterol* 2014;52(1): 35–42.
9. Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, et al. ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: Results of a multicenter analysis. *World J Surg*. 2014;38(6): 1510–1519.
10. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, et al. Early Survival and Safety of ALPPS: First Report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg* 2014;260(5): 829–838.
11. Herman P, Krüger JAP, Perini MV, Coelho FF, Ceconello I. High Mortality Rates After ALPPS: the devil is the indication. *J Gastrointest Cancer* 2015.