

Kaheetapiline maksareseksioon koos maksa poolitamise ja portaalveeni ligeerimisega (ALPPS) – uus meetod jäme- ja pärasoolevähi maksametastaaside ravis

Olav Tammik¹, Hele Everaus¹

Eesti Arst 2019;
98(8):468–471

Saabunud toimetusse:
04.06.2019
Avaldamiseks vastu võetud:
18.06.2019
Avaldatud internetis:
27.09.2019

¹ TÜ Kliinikumi hematoloogia-
onkoloogia kliinik

Kirjavahetajaautor:
Olav Tammik
olav.tammik@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
kolorektaalvähi, vähi metastaasid maksas, mitmeetapiline maksareseksioon

Kolorektaalvähi metastaasid maksas määravad suurema tõenäosusega kui vähi algkolle kasvaja edasise metastaseerumise ja haige elulemuse. Tänapäeval on maksametastaasidega kolorektaalvähi haigete ravi suunatud eelkõige maksametastaaside mõjutamisele. Uus innovaatiline meetod maksametastaaside kirurgilises ravis on mitmeetapiline maksareseksioon maksa poolitamise ja portaalveeni ligeerimisega, lühendatult ALPPS. Artiklis on kirjeldatud ALPPSi ja selle eeliseid võrreldes seni kasutusel olnud maksametastaaside eemaldamise meetoditega ning esitletud ALPPSi-meetodiga edukalt ravitud maksametastaasidega kolorektaalvähi patsiendi haigusjuhtu.

Esinemissageduselt on jäme- ja pärasoolevähi kasvajaalsetest haigustest kolmandal kohal. Ligi pooltel kolorektaalvähi patsientidest ilmnevad maksametastaasid kas juba vähi diagnoosi püstitamise ajal või haiguse taastekkel. Kolorektaalvähi maksametastaaside ravis on tänapäeval valikmeetod maksareseksioon, mis võimaldab suurendada sobivalt valitud patsientide 5 aasta elulemust 50–60%-ni. Siiski on mitmete uuringute andmeil diagnoosimise ajal ainult 15–30% maksametastaasidega patsientidest sobivad kandidaadid operatiivseks raviks (1–4).

Mitteemaldatavate kolorektaalsete maksametastaasidega patsientide keskmine elulemus on 18 kuni 28 kuud. Nende patsientide elulemus sõltub enamasti mitmetest teguritest, nagu metastaaside leviku ulatusest maksakoes, maksavälise kasvujamassi suuruselt, molekulaarsetest kasvaja markeritest ja samuti individuaalsest vastusest tänapäevasele süsteemsele keemia- ja märklaudravile (5). Maksametastaasidega kolorektaalvähi haigete ravi taktika tänapäeval võib kokku võtta sõnadega „maks esmalt” (5). Sellise käsitluse kohaselt kasutatakse pärasoolevähi korral laialdaselt operatsioonieelset kiiritus- ja keemiaravi, hinnates kolorektaalvähi kui metastaatilist haigust maksas, sest see on

suurema tõenäosusega kui vähi algkolle edasiste metastaaside allikaks ja seega elulemuse määrajaks. Samuti on näidatud, et parim tulemus kõikide paikmete metastaaside ravis saavutatakse just kolorektaalse vähi metastaaside puhul (6).

Viimase 30 aasta vältel on maksametastaaside ravivõimalused püsivalt paranenud. Arendatud on mitmeid strateegiaid, et võimaldada maksametastaasid eemaldada rohkematel patsientidel. Kasutusele on võetud portaalveeni embolisatsioon, et kutsuda maksa osalise eemaldamise järel esile alles jääva maksaosa hüpertroofia. Samuti rakendatakse operatsioonieelset keemiaravi, et muuta kasvajakoldeid maksas väiksemaks ja vähema traumaga eemaldatavaks.

Aastal 2000 võeti kasutusele kaheetapiline maksareseksioon, mille käigus eemaldatakse metastaasid mõlemast maksasagarast. Seda tehnikat kombineeriti portaalveeni ligeerimisega, et stimuleerida alles jääva maksaosa kasvu (2, 7, 8).

Maksal on unikaalne võime regeneereeruda ning see võimaldab eemaldada kuni 80% maksakoe mahust. Säilinud 20% normaalset maksakude tagab maksa piisava funktsioneerimise ja maksapuudulikkust ei teki. Keemiaravist kahjustatud maksa korral

peaks säilitatav maksaosa olema vähemalt 30% maksa kogumahust, maksatsirroosi korral aga vähemalt 40% (8).

Ulatusliku maksaresetsiooni korral on üheks tõsisemaks komplikatsiooniks vahetult operatsiooni järel kujunev maksa-puudulikkus, põhjuseks reseksioonist alles jäänud maksaosa väike maht. Seepärast on oluline leida võimalusi reseksioonist alles jääva maksaosa funktsiooni säilimiseks ja stimuleerimiseks. Mitmed uuringud on näidanud, et portaalveeni ligeerimise järel kujuneb maksametastaasidega vähihai-getel 4–12 nädala jooksul maksarakkude hulga suurenemine 20–40% ulatuses ning väga valitud patsientide rühmades isegi kuni 60–70% ulatuses (9, 10). Parimateks ravitulemuseteks nende rühmade patsien-tidel oli 5 aasta elulemuse suurenemine 30–64% võrra (11). Samas nähti, et pärast maksaresetsiooni esimest etappi ei olnud võimalik 25–38%-l patsientidest enam läbi viia teist operatsioonietappi. Enamasti oli põhjuseks kas kasvaja progresseerumine või alles jäänud maksaosa mitteüllaldane hüpertrofeerumine (9).

2007. aastal tegi dr Schlitt esimest korda operatsiooni, mida 2012. aastal kirjeldati kui viimase aja innovatiivseimat kirurgilist meetodit (5–10) – mitmeetapilist maksa-resetsiooni koos maksa poolitamise ja portaalveeni ligeerimisega (*associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy* – ALPPS). Uuringus, kus analüüsiti 25 patsiendi ALPPSi tulemusi viies Saksamaa keskuses, leiti, et rakendatud meetodi korral ulatus maksakoe hüper-troofia 9. päeval pärast esimest operatsiooni-etappi 74%-ni ja järgmises etapis oli võimalik metastaasikolded eemaldada 100% (11).

Vaatamata suurele entusiasmile, mis järgnes esialgsetele tulemustele, oli ka mitmeid kõhklejaid, kes osutasid uuringu suurele suremusele: 25 opereeritust suri 3 patsienti, suremus oli 12% (12–14).

Viimas paari aasta vältel on ALPPSi registri andmeil tüsistuste arv ja operatsioo-nijärgne suremus vähenenud (15, 16). Samuti ei ole üksikutes keskustes registreeritud ka operatsioonijärgse 90 päeva suremust ALPPSi järel, seda isegi ka eelnevalt keemia-ravi saanud patsientidel (17).

Võrrelduna varem kasutusel olnud portaalveeni operatsioonieelse emboliseeri-mise või ligeerimisega on ALPPSi-metoodikal olulisi eeliseid. Pole vaja portaalveeni ligeerimise järel oodata kuni kaheksa nädalat, et kujuneks arvestatav maksahüpertroofia (18). Väheneb ka kasvaja progresseerumise risk, enne kui on võimalik teha ulatuslikum maksaresetsioon. Ainult portaalveeni sulgemise järel saavutatav maksasagara hüpertrofeerumise tase jääb enamasti 10 ja 46% vahele (19, 20). Seetõttu ei ole kuni kolmandikul (33%) patsientidest võimalik teha ka planeeritud mahus maksaresekt-siooni (9).

OPERATSIOONITEHNIKA

ALPPS toimub kahes etapis. Esimeses etapis tehakse laparotoomia, kõhuõõne revisjon, hinnatakse kasvaja eemaldamise võimalikkust ja viiakse läbi operatsiooniaegne maksa ultraheliuuring. Hinnatakse kasvaja paiknemist magistraalsete veresoonte suhtes. Maksaväratis esinevad lümfisõlmed eemaldatakse ühtse plokina. Avastatud väikesed kasvajakolded vasemas sagaras eemaldatakse maksa säästvalt. Maksa parem sagar mobiliseeritakse kuni alumise õõnesveenini, läbides kogu maksakoe ning säilitades maksa parema sagara veenid, arteri ja sapijuha. Portaalveeni parem haru ligeeritakse ja lõigatakse läbi.

OPERATSIOONITEHNIKA

Teisel etapil korratakse laparotoomia. Vabastatakse tekkinud liited. Läbitakse maksaarteri parem haru, parempoolne sapijuha ja parempoolsed maksaveenid. Maksa parem sagar eemaldatakse. Võimaluse korral fikseeritakse alles jäänud maksaosa sirpligamendiga (21, 22).

Tartu Ülikooli Kliinikumi onkokiurgia osakonnas tehti esimene ALPPS 2018. aasta märtsis.

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

47aastane naine pöördus perearsti poole, kaevates ebamääraast kõhuvalu ja -puhitist, mis oli esinenud alates 2017. aasta augustist. Uuringutel avastati kasvaja ülenevas käär-sooles. Lisaks leiti kompuutertomograafilisel (KT) uuringul hulgimetastaasid maksas. Muudes elundisüsteemides metastaase ega muud haiguslikku leidu ei täheldatud. Kaasu-vaid haigusi ei olnud. Patsiendi toitumus oli normaalne, üldseisund hea.

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

KT-uuringu järgi oli maksa vasem sagar arvestuslikult pigem väike, maht arvatavalt 260 cm³, < 25% kogu maksa mahust. Maksa vasema sagara metastaasikolded olid läbi-mõõdus 0,5–1,3 cm. Selle põhjal otsustati esmase operatiivse ravi kasuks, sest neoad-

juvantse keemiaravi järel poleks väiksed metastaasid maksas enam leitavad olnud.

Esimene operatsioon 09.03.2018

Üldanesteias tehti laparotoomia. Revisjonil oli ülenevas käärsooles nähtav serooskelmest läbi kasvanud ja soolt stenoseeriv suur kasvaja. Sissekasvu naaberelunditesse ei esinenud. Hulgaliselt oli regionaalseid metastaase.

Maksa paremas sagaras paiknes difuuselt hulgaliselt metastaase. Maksa vasemas sagaras oli kokku kaheksa 0,5–1,3 cm suurust metastaasi. Eemaldati maksavärati ja osaliselt *v. cava* ümbruse lümfisõlmed. Kiiruuringul tuvastati, et tegemist on reaktiivsete lümfisõlmedega. Metastaasid maksa vasemast sagarast eemaldati atüüpiliste lokaalsete resektsioonidega. Pärast seda operatsiooniaegsel ultraheliuurinul maksa vasemas sagaras rohkem metastaase ei täheldanud.

Edasi läbiti maksakude sirpligamendi joonel kuni alumise õõnesveeni pinnani. Maksaväratis ligeeriti vahetult bifurkatsiooni kohal parempoolne *v. portae* haru. Seejärel tehti parempoolne laiendatud hemikolektoomia. Kuna regionaalsed metastaasid haarasid ka *a. colica dextra* ja meedia, tuli vastavad arterid läbida alguskohal. Lümfisõlmed eemaldati ka *v. mesenterica inferior*'i ja *v. lienalis*'e tagant. Peensool läbiti 25 cm enne ileotsökaalklappi ja ristikärsool aboraalses kolmandikus, kasvaja eemaldati. Rajati soolte vahel ots otsaga anastomoos, kinnistiava suleti.

Vahetu operatsioonijärgne kulg oli ladus. Esimestel päevadel esines drenist suurenenud eritus, mis lahenes iseeneslikult. Väljakirjutamisel nädal pärast operatsiooni vereanalüüsides olulisi kõrvalekaldeid ei esinenud: aspartaataminotransferaas (ASAT) 49 U/l,alaniinaminotransferaas (ALAT) 27 U/l, gammaglutamüültransferaas (GGT) 80 U/l, bilirubiin I 4,0 µmol/l, albumiin 37 g/l. KT-uuringul 8. operatsioonijärgsel päeval oli leida mõningane maksa vasema sagara suurenemine, selle maht oli arvatavalt 370 cm³.

Teine operatsioon

13 päeva hiljem laparotoomial olulisi liiteid ei täheldatud. Mobiliseeriti maksa parem sagar diafragmast ja retroperitoneaalkoest. Ligeeriti ja läbiti maksa parema sagara arter alguskohal. Samuti läbiti maksa parema

sagara sapijuha ja veenid. Maksa vasem sagar eemaldati. Maksa pind kaeti koeliimiga.

Edasine postoperatiivne kulg oli ladus. Patsient kirjutati koju 6. päeval pärast operatsiooni. Vereanalüüsid: ALAT 43 U/l, ASAT 47 U/l, GGT 50 U/l, alkaalne fosfataas (ALP) 141 U/l, bilirubiin 19,1 µmol/l, albumiin 30 g/l.

Operatsioonimaterjali uurimine

Operatsioonipreparaadi patohistoloogilisel makroskoopilisel uuringul kirjeldati parempoolse hemikolektoomia materjalis kasvajat mõõtmetega 7 x 5,5 cm, käärsooleaboraalne lõikejoon oli 23,5 cm kaugusel.

Mikroskoopilisel uuringul leiti adenokartsinoom G2 soolekinnisti invasiooniga alates lihaskestast kuni 7 mm. Seroospind oli intaktne, kõik lõikepiirid puhtad. 54 regionaalsest lümfisõlmest leiti 27 metastaasi. Kasvajakoos oli olemas MLH-1, PMS-2, MSH-2 ja MSH-6 geenivalgu ekspressioon. Viited MMR geeni mutatsioonile puudusid. Maksas adenokartsinoomi metastaasid. pT3cN2bM1b LVI, PNI.

Teise operatsiooni materjali makroskoopilise uuringu tulemused olid järgmised: maks 20 x 13 x 6,5 cm koos sapipõiega, kaal 755 g. Kogu maksasagaras esines hulgaliselt 0,4–3,5 cm läbimõõduga metastaase. Mikroskoopilisel uuringul tuvastati kolorektaalvähi metastaasid. Lõikejoon oli puhas.

KOKKUVÕTE

ALPPS-metoodikal on kaks suurt eelist teiste meetodite ees. Esiteks on võimalik rakendada radikaalset kirurgilist ravi, takistades kasvaja progresseerumist. Teiseks on samal ajal on võimalik saavutada piisav alles jääva maksaosa hüpertrofeerumine, et sooritada teises operatsioonietapis laiendatud maksaresektsioon. Kirjeldatud strateegia on eriti soovitatav patsientidele, kellel oleks see ainus aktiivse ravi võimalus. Seepärast on ALPPS olulisel kohal kolorektaalvähi maksa-metastaaside ravis (6).

ALPPS võib olla tervenemisvõimalus ka neile kolorektaalvähi maksametastaasidega patsientidele, kelle haigus võib diagnoosimisel tunduda mittopereeritav suure metastaaside hulga või pärast metastaaside eemaldamist alles jääva maksaosa väiksuse tõttu. Oma agressiivse iseloomu ja suurest operatsioonimahust tingitud rohkete võimalike tüsistuste riski tõttu tuleks seda meetodit kasutada siiski hästi

valitud patsientidel, kellel puuduvad teised võimalikud võrdväärased ravivõimalused.

Püsima jääb Blake Cady 1997. aastal sõnastatud vähihaigete kirurgilise ravi peamine põhimõte (23): „Bioloogia on kuningas, ravimeetodi valik on kuninganna ja tehnilised detailid on printsid ja printsessid.”

SUMMARY

Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in the treatment of colorectal liver metastases: first case in Estonia

Olav Tammik¹, Hele Everaus¹

The ALPPS method was presented with the intention of providing a chance to patients with metastatic liver and lack of residual parenchyma, excluding resection therapy which is considered to be the only curative treatment. The described method has been regarded as controversial due to its high mortality and morbidity on the one hand and high resection success rate on the other hand.

At the Department of Surgical Oncology we performed for the first time an ALPPS operation in March 2018. The procedure was successful, there were no complications and the patient recovered soon. One year after the the operation the patient is fit and disease free.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509–20;discussion 20–2.
- Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000;232:777–85.
- Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009;27:1829–35.
- Wicherts DA, de Haas RJ, Adam R. Bringing unresectable liver disease to resection with curative intent. *Eur J Surg Oncol* 2007;33 Suppl 2:S42–51.
- de Jong MC, van Dam RM, Maas M, et al. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. *HPB* 2011;13:745–52.
- Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malago M, Machado M, Hernandez-A, et al. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg* 2014;260:829–36; discussion 36–8.
- de Santibanes E, Alvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. *World J Surg* 2012;36:125–8.
- Vivarelli M, Vincenzi P, Montalti R, et al. ALPPS procedure for extended liver resections: a single centre experience and a systematic review. *PLoS One* 2015;10:e0144019.
- 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. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1230–5.
- Vennarecci G, Laurenzi A, Santoro R, Colasanti M, Lepiane P, Ettorre GM. The ALPPS procedure: a surgical option for hepatocellular carcinoma with major vascular invasion. *World J Surg* 2014;38:1498–503.
- Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, 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;255:405–14.
- Aloia TA, Vauthey JN. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): what is gained and what is lost? *Ann Surg* 2012;256:e9; author reply e16–9.
- Belghiti J, Dokmak S, Schadde E. ALPPS: Innovation for innovation's sake. *Surgery* 2016;159:1287–8.
- Wigmore SJ. ALPPS: The argument against. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:249–51.
- Linecker M, Bjornsson B, Stavrou GA, et al. Risk Adjustment in ALPPS is associated with a dramatic decrease in early mortality and morbidity. *Ann Surg* 2017;266:779–86.
- Linecker M, Stavrou GA, Oldhafer KJ, et al. The ALPPS risk score: avoiding futile use of ALPPS. *Ann Surg* 2016;264:763–71.
- Hernandez-Alejandro R, Bertens KA, Pineda-Solis K, Croome KP. Can we improve the morbidity 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* 2015;157:194–201.
- Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003;237:208–17.
- Liu H, Zhu S. Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization. *Am J Surg* 2009;197:686–90.
- 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.
- Petrou A, Moris D, Kountourakis P, et al. The ALPPS procedure as a novel "liver-first" approach in treating liver metastases of colon cancer: the first experience in Greek Cypriot area. *World J Surg Oncol* 2016;14:67.
- Vennarecci G, Levi Sandri GB, Ettorre GM. Performing the ALPPS procedure by anterior approach and liver hanging maneuver. *Ann Surg* 2016;263:e11.
- Cady B. Basic principles in surgical oncology. *Arch Surg* 1997;132:338–46.

¹ Haematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Olav Tammik olav.tammik@kliinikum.ee

Keywords: colorectal cancer, colorectal liver metastases