

BÁRDOS DÁVID

ALPPS és PVE összehasonlítása a májat érintő rosszindulatú daganatok sebészeti ellátásában

Tutor: Dr. Hahn Oszkár, 1. Számú Sebészeti Klinika, Semmelweis Egyetem

Bevezető

A daganatos megbetegedések Magyarországon a környező országokhoz képest nagyobb számban fordulnak elő, és az elhalálozások jelentős részét teszik ki. 2013-ban az összes halálozás 26%-áért daganatos megbetegedések voltak felelősek, a daganatok okozta elhalálozások aránya ráadásul a nyolcvanas évektől kezdve folyamatosan nő Magyarországon.¹ A daganatos megbetegedéseken belül is gyakoriak azok, amelyek a májból indulnak ki, vagy áttétek révén érintik a májat. 2012-ben rosszindulatú máj- és intrahepatikus epeúti daganatból 1 712 új esetet regisztráltak, míg a legtöbb májattétért felelős colorectalis daganatból összesen 10 407-et. Ez utóbbi az összes rosszindulatú daganat 12%-át jelenti.² A colorectalis daganatokon kívül gyakran adnak májattéteket az emésztőrendszer többi része, a tüdő és az emlő daganatai.

A rosszindulatú daganatok eltávolításánál egyedül az ép szegéllyel történő teljes kiemelés, másképpen *RO reszekció* vezethet gyógyulásra, és a sebészi megoldás kecséget a legjobb életkilátásokkal. Ilyenkor a teljes daganat és annak 1-2 cm-es udvara is eltávolítandó. A máj anatómiájának köszönhetően azonban rendszerint nem egyszerű darabokat kell eltávolítunk, hanem teljes szegmentumokat. Ha a daganat, vagy daganatok a máj több szegmentumában is elhelyezkednek, vagy több szegmentumban is elzárják a máj ereit, illetve epeútjait, akkor az összes érintett szegmentumot el kell távolítani.

Mára a májreszekciós műtétek egyetlen kritériuma, hogy a bennmaradó máj működése és mennyisége elégséges legyen. Azok az ajánlások, amelyek feltételül szabták a daganatok számát vagy elhelyezkedését is, már meghaladtak. A máj leendő működőképessége szorosan összefügg a bennmaradó máj térfogatával. Amennyiben reszekció után megmaradó máj az előzetes vizsgálatok alapján kevésnek bizonyul, úgy annak megnövesztésére van lehetőség. Ilyen eljárás a májat reszekció előtt megnövesztő *portálisvéna-ligatúra (portal vein ligation, PVL)*, *portálisvéna-embolizáció (portal vein embolisation, PVE)* és a *kétlépcsős májreszekció a máj szétválasztásával és a portális véna elzárásával (Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy, ALPPS)*.

¹ Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján

² Nemzeti Rákregiszter adatai alapján

A reszekció feltételei

A reszekció feltétele, hogy a máj leendő működése elégséges legyen a beteg számára. A leendő működőképesség becslésére számos technika áll rendelkezésre. A képalkotó eljárásokon alapuló térfogatmérések jól beváltak, hiszen egyszerűen számszerűsíthetők, és a betegekre nézve biztonságos becslést adnak a leendő májfunkcióról.

A reszekció kivitelezésének feltétele, hogy a májnak legalább két egybefüggő szegmentuma maradjon, amelyek portális, artériás és vénás ellátása biztosított, és amelyek együttes térfogata egyébként egészséges máj esetén legalább 20-30%, kemoterápiával kezelt, vagy cirrózisos beteg esetén pedig legalább 30-40% a teljes májtérfogathoz képest.³ Az ajánlásoknál kisebb térfogatot meghagyva a beteg jó eséllyel májelégtelenné válik, és meghal.

A máj térfogatát a reszekciós műtét előtt MRI- vagy CT-volumetriával lehet megállapítani.⁴ Klinikánkon CT-t használtunk.

A máj térfogat-növekedését elősegítő eljárások

Egyes esetekben a máj azon részének térfogata, amely egy esetleges reszekció után megmaradna (*future liver remnant, FLR*), kevesebb, mint a szükséges 20-40%. Ilyen esetekben jönnek szóba a máj térfogatát megnövelő eljárások, kezdetben a PVL, később a PVE, újabban pedig az ALPPS.

Portálisvéna-ligatúra, PVL

A portális véna ligatúra (PVL) egy májreszekciós eljárás, amely során az eltávolítandó májrészletet két műtét segítségével távolítják el. Az első műtét során műtéti altatásban, jobb bordaív alatti metszéssel feltárják a hasüreget, elérik a májat, majd felszabadítják és elkötik a portális véna jobb oldali ágát, amely a máj jobb lebenyét (5-8. szegmentumait) látja el. A máj vérellátása az *arteria hepatica* felől és a *vena cava inferior* felé zavartalan marad. A beavatkozást követően a máj bal lebenye (1-4. szegmentuma), vagyis később benmaradó része, amely portális vénáját nem kötötték el, növekedni kezd, és ez által 6-8 hét után elégséges lehet a benmaradó máj térfogata. Ekkor kerülhet sor a második műtetre, amely során a korábban elkötött jobb lebenyt eltávolítják. A máj feladatait a továbbiakban a bal lebeny fogja ellátni.

Kisebb daganatok a bal lebenyben is előfordulhatnak. Ez esetben is lehetőség van a PVL kivitelezésére. Ilyenkor az első műtétet kiegészítik a bal lebeny daganatainak atípusos (vagyis nem a szegmenthatárokat követő, szűkebb) kimetszésével.

Portálisvéna-embolizáció, PVE

A portális véna embolizációja a portálisvéna-ligatúrához hasonló eljárás. A különbség, hogy az első műtétet felváltja egy kevésbé kockázatos, a beteget jóval kisebb megter-

³ ADAMS, R. B., ALOIA, T. A., LOYER, E., PAWLIK, T. M., TAOUFI, B., VAUTHEY, J.-N.: Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2013. 15. (2.) sz. 91-103. o.

⁴ GARCEA, G., ONG, S. L., MADDERN, G. J.: Predicting liver failure following major hepatectomy. *Digestive and Liver Disease*. 2009. 41. sz. 798-806. o.

helésnek alávető beavatkozás. A portális véna jobb ágának elkötése helyett invazív radiológiai beavatkozással érik el az ér elzáródását. Röntgenképes vezérlés segítségével a bőrön át a májat átszűrve egy katéter segítségével eléri a portális véna jobb ágát, majd a katéteren át ragasztóanyagot és egy fémből készült tekerccset (*coilt*) juttatnak a vénába, amely elzárja azt. Az embolizációt követő műtétet szintén 4-8 hét eltelte után végzik, technikája megegyezik a portálisvéna-ligatúra második műtétjével.⁵

E két eljárás hátránya, hogy a 4-8 hét sokszor túl hosszú időnek bizonyul. Amíg megnő a bennmaradó máj térfogata, a daganatos elváltozások is nőhetnek, sőt újabb góccok jelenhetnek meg akár a bennmaradó májban is. Közben a betegek általános állapota is folyamatosan romlik. Előfordulhat, hogy a túl hosszú várakozási idő miatt a betegek nem élnek meg a második beavatkozást, vagy általános állapotuk miatt nem lesznek műthetők, mire a májuk elégséges térfogatúra nőne.

Kétlépcsős májreszekció a máj szétválasztásával és a portális véna elzárásával, ALPPS

Az ALPPS a PVL-hez igen hasonló eljárás egy lényeges módosítással. Az ALPPS is egy két műtétből álló májreszekció. Az első műtét (ALPPS I) során a PVL-hez hasonlóan elkötjük a portális véna jobb oldali ágát, majd ezt a lépést kiegészítjük a máj kettévágásával (*in situ split*).⁶ A vágás vonala a *Cantlie-vonal*, amely elválasztja a máj jobb lebenyét a bennmaradó bal lebenytől (1-4. szegmentum), vagy a *ligamentum falciforme hepatis*, amely mentén az 1-3. szegmentumtól választható el a máj többi része. A vágástól azt várjuk, hogy kivitelezésével a bennmaradó máj térfogat-növekedése gyorsabb és jelentősebb lesz a korábban ismertetett technikákhoz képest. Ennek hátterében többek között a kollaterális keringés ellehetetlenítése feltételezhető. PVL és PVE során ugyanis valószínűleg tágabbra nyílnak a máj lebenyei közötti összeköttetések, és a bal lebeny táplálni kezdi a kivételre szánt jobb lebenyt.

Az ALPPS következő lépése, hogy képalkotó vizsgálattal igazoljuk, a bennmaradó máj térfogata elégséges lesz a beteg számára. Klinikánkon CT-volumetriával mérjük meg az 1-3. (vagy 1-4.) szegmentum térfogatát, és viszonyítottuk az első műtét előtt lemerített teljes májtérfogathoz. A vizsgálatot a műtét utáni 7-12. napon végeztük. Amennyiben ez az arány elérte egészséges máj esetén a 30, cirrózisos máj esetén pedig a 40%-ot, következhetett a második műtét (ALPPS II), amely során eltávolítottuk a máj jobb lebenyét.

Az ALPPS hátránya, hogy a két egymást követő műtét jobban megterheli a beteget, mint a többi eljárás. Ezért különösen az első műtétek során nagyobb volt a műtéti kockázat: több volt a szövődmény és a műtétet követő halálozás. Ennek pontos meg-

⁵ SHINDOH, J., VAUTHEY, J. N., ZIMMITTI, G., CURLEY S. A., HUANG S. Y., MAHVASH, A., GUPTA S., WALLACE M. J., ALOIA, T. A.: Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant volume including a comparison to the ALPPS approach. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013. 217. (1.) sz.

⁶ SCHNITZBAUER, A. A. 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. *Annals of Surgery*. 2012. 255. (3.) sz. 405-14. o.

határozására azonban még nem áll rendelkezésre elég adat. Az ALPPS-re került betegek ugyanis rendszerint idős, elesett betegek, ezért nem tudhatjuk, hogy a szövődeményekből és a halálozásokból mennyi köszönhető a betegek állapotának és mennyi a műtét veszélyeinek. Ráadásul a műtét pontos mikéntjéről még mindig nincs teljes egyetértés, technikája folyamatosan fejlődik,⁷ ezért a műtétnek köszönhető szövődemények és halálozások további csökkenése várható a jövőben.

ALPPS-sel eddig elsősorban olyan betegeket műtöttek, akiknél egyéb kezelés sikertelennek bizonyult, vagy várhatóan hatástalan volt.⁸ Az eljárás segítségével sokkal gyorsabb és nagyobb mértékű növekedést jelentettek az első tanulmányok: 45–200%-os növekedést tudtak elérni 6–21 nap alatt.^{9, 10, 11}

ÖNÁLLÓ EREDMÉNYEK

Hipotézis

Az ALPPS remélt előnye a ligatúrával és embolizációval szemben, hogy a máj nagyobb mértékű növekedése által olyan betegek is műthetővé válnak, akik más módszerrel nem lennének azok, illetve a rövidebb idő alatt bekövetkező növekedés által a betegek gyorsabb műtéti megoldásra számíthatnak. Ezek által pedig életkilátásaik javulnak.

Kutatásunkban a klinikán PVE-vel és ALPPS-sel kezelt betegeket hasonlítottuk össze. Hipotézisünk, hogy ALPPS alkalmazásakor a máj térfogat-növekedése gyorsabban történik és nagyobb mértékű, mint PVE alkalmazásakor.

Módszer

A kutatás retrospektív klinikai vizsgálat. A vizsgálatba bevontunk a 2007. január 1. és 2014. december 31. között az 1. Sz. Sebészeti Klinikán PVE vagy ALPPS kezelésben részesített összes beteget. Megvizsgáltuk, hogy mennyi idő telt el az egyes módszerek esetén az első és második beavatkozás között, illetve hogy mekkora volt a benntartó máj térfogata beavatkozás előtt és után.

Mivel a máj jövődöbeli funkciója a benntartó máj (*future liver remnant, FLR*) és a teljes máj eredeti térfogatának (*total liver volume, TLV*) arányától (*FLR/TLV*) függ,

⁷ MARTINS TORRES, O. J., ASSUNÇÃO MORAES-JUNIOR, J. M., LIMA E LIMA, N. C., MOURA MORAES, A.: Associating Liver Partition And Portal Vein Ligation For Staged Hepatectomy (ALPPS): A New Approach In Liver Resections. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2012. 25. (4.) sz. 290-292. o.

⁸ BJÖRNSSON, B., GASSLANDER, T., SANDSTRÖM, P.: In Situ Split of the Liver When Portal Venous Embolization Fails to Induce Hypertrophy: A Report of Two Cases. *Case Reports in Surgery*. 2013

⁹ DONATI, M., STAVROU, G. A., OLDHAFFER K., J.: Current position of ALPPS in the surgical landscape of CRLM treatment proposals. *World Journal of Gastroenterology*. 2013, 19. (39.) sz. 6548-6554. o.

¹⁰ MARTINS TORRES, O. J., MARTINS FERNANDES, E. S., CAVALCANTE OLIVEIRA, C. V., XAVIER LIMA, C., WAECHTER, F. L., ASSUNÇÃO MORAES-JUNIOR, J. S., MOURA LINHARES, M., DANESE PINTO, R., HERMAN, P., CESAR MACHADO, M. A.: Associating Liver Partition And Portal Vein Ligation For Staged Hepatectomy (ALPPS): The Brazilian Experience. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2013. 26. (1.) sz. 40-43. o.

¹¹ BERTENS, K. A., HAWEL, J., LUNG, K., BUAC, S., PINEDA-SOLIS K., HERNANDEZ-ALEJANDRO, R.: ALPPS: Challenging the concept of unresectability. A systematic review. *International Journal of Surgery*. 2015. 13. sz. 280-287. o.

és ezt az arányt használjuk a műthetőség megállapítására, ezért ezeket az adatokat is kiszámítottuk.

A térfogat méréséhez CT-volumetriát alkalmaztunk.

A reszekció feltételének azt szabtuk, hogy a beteg műtét után bennmaradó májának térfogata legalább a teljes májtérfogat 30%-a legyen nem cirrózisos, és 40%-a cirrózisos máj esetén.

PVE-ben összesen 94 beteg részesült. Közülük 70-en kerültek műtetre is.

ALPPS-re összesen 11 beteg került, mind a 11 esetben műtetre is sor került. Közülük 7 beteget colorectalis daganat áttétje, 1-1 beteget pedig Klatskin-tumor, epehólyag rosszindulatú daganata, rosszindulatú epeúti daganat és retroperitonealis leiomyosarcoma miatt kellett operálni.

Mért eredmények

PVE esetén az embolizáció és a műtét között eltelt idő átlagosan 49 nap volt. ALPPS esetén ezzel szemben a két műtét között átlagosan 12 nap telt el (legkevesebb 8 és legfeljebb 17).

A térfogat-növekedés tekintetében is volt különbség a két eljárás között. PVE során a máj térfogata átlagosan 367 cm³-ről 512 cm³-re nőtt. ALPPS során ugyanezen értékek – a kiindulási és a megnőtt májtérfogat – 395 cm³, illetve 656 cm³ voltak.

PVE esetén az átlagos FLR/TLV arány embolizáció előtt 28% volt, míg a második mérés kori arány 36%. Az FLR/TLV arányának növekedése az eredeti arányhoz képest 39% volt. ALPPS során ezzel szemben 24%-ról 40%-ra nőtt az FLR/TLV arány, ami 67%-os növekedést jelent a kiindulási térfogathoz képest (1. sz. táblázat).

	PVE		ALPPS	
	beavatkozás előtt	beavatkozás után	beavatkozás előtt	beavatkozás után
FLR térfogata	367 cm ³	512 cm ³	395 cm ³	656 cm ³
FLR/TLV arány	28%	36%	24%	40%
FLR növekedésének mértéke a kiindulási térfogathoz képest	39%		67%	
Máj növekedése alatt eltelt idő	49 nap		12 nap	

1. sz. táblázat. A bennmaradó máj térfogatának változása PVE és ALPPS során

Értékelés

A beavatkozások között eltelt napok számát összehasonlítva ALPPS-sel rövidebb idő alatt lehet elégséges térfogat-növekedést elérni. A mért térfogatokat tekintve pedig ALPPS-sel nagyobb mértékű növekedést lehet elérni, mint PVE-vel. ALPPS-sel gyorsabb és jelentősebb a bennmaradó máj térfogat-növekedése.

A különbség jelentős, de ahhoz sajnos nem állt rendelkezésünkre elegendő eset-szám, hogy megfelelő statisztikai számításokat végezzünk, és biztonsággal következtetéseket tudjunk levonni az adatok alapján.

Továbbá a műtét utáni szövődmények és halálozás vizsgálata, valamint a betegek követése sem képezte a vizsgálat részét. Abból, hogy az összehasonlításban az ALPPS javára kedvező eredményeket kaptunk, még nem feltétlenül következik, hogy a rosszindulatú májdaganatos betegek számára minden esetben az ALPPS a legmegfelelőbb kezelés. Csupán azt gondoljuk, hogy a gyorsabban elvégzett műtét és a jelentősebb térfogat-növekedés javítja a kórjóslatot és a túlélést.

Hogy pontosan felmérjük az ALPPS előnyeit és hátrányait, és ezzel meghatározzuk a módszer pontos indikációs körét, nagyobb esetszámra és további vizsgálatokra van szükség. Jelenleg is zajlik az ALPPS-re kerülő betegek adatainak nemzetközi gyűjtése, és készül egy átfogó nemzetközi prospektív vizsgálat is, melynek Magyarországról egyedülálló módon klinikánk munkacsoportja is meghívást kapott.

Irodalom

- Andreas A. Schnitzbauer, Sven A. Lang, Holger Goessmann, Silvio Nadalin, Janine Baumgart, Stefan A. Farkas, Stefan Fichtner-Feigl, Thomas Lorf, Armin Goralcyk, Rudiger Horbelt, Alexander Kroemer, Martin Loss, Petra Rummele, Marcus N. Scherer, Winfried Padberg, Alfred Konigsrainer, Hauke Lang, Aiman Obed, Hans J. Schlitt: Right Portal Vein Ligation Combined With In Situ Splitting Induces Rapid Left Lateral Liver Lobe Hypertrophy Enabling 2-Stage Extended Right Hepatic Resection In Small-For-Size Settings. *Annals of Surgery*. 2012. 255. (3.) sz. 405-14. o.
- Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey J-N: Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2013. 15. (2.) sz. 91-103. o.
- Garcea G, Ong SL, Maddern GJ: Predicting liver failure following major hepatectomy. *Digestive and Liver Disease*. 2009. 41. sz. 798–806. o.
- Junichi Shindoh, Jean-Nicolas Vauthey, Giuseppe Zimmiti, Steven A. Curley, Steven Y Huang, Armeen Mahvash, Sanjay Gupta, Michael J Wallace, Thomas A Aloia: Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant volume including a comparison to the ALPPS approach. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013. 217. (1.) sz.
- Orlando Jorge Martins Torres, José Maria Assunção Moraes-Junior, Nádia Caroline Lima E Lima, Anmara Moura Moraes: Associating Liver Partition And Portal Vein Ligation For Staged Hepatectomy (ALPPS): A New Approach In Liver Resections. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2012. 25. (4.) sz. 290-292. o.
- Bergthór Björnsson, Thomas Gasslander, Per Sandström: In Situ Split of the Liver When Portal Venous Embolization Fails to Induce Hypertrophy: A Report of Two Cases. *Case Reports in Surgery*. 2013

- Marcello Donati, Gregor A Stavrou, Karl J Oldhafer: Current position of ALPPS in the surgical landscape of CRLM treatment proposals. *World Journal of Gastroenterology*. 2013, 19. (39.) sz. 6548-6554 o.
- Orlando Jorge Martins Torres, Eduardo De Souza Martins Fernandes Cassio Virgilio Cavalcante Oliveira, Cristiano Xavier Lima, Fabio Luiz Waechter, Jose Maria Assunção Moraes-Junior, Marcelo Moura Linhares, Rinaldo Danese Pinto, Paulo Herman, Marcel Aufran Cesar Machado: Associating Liver Partition And Portal Vein Ligation For Staged Hepatectomy (ALPPS): The Brazilian Experience. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2013. 26. (1.) sz. 40-43. o.
- Kimberly A. Bertens, Jeffrey Hawel, Calvin Lung, Suzana Buac, Karen Pineda-Solis, Roberto Hernandez-Alejandro: ALPPS: Challenging the concept of unresectability. A systematic review. *International Journal of Surgery*. 2015. 13. sz. 280-287. o.

