

Speciális májműtét (Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy, ALPPS) morbiditásának csökkentése átértékelt betegkiválasztási elvek és műtéttechnikai módosítás révén

Hahn Oszkár dr.¹ ■ Bárdos Dávid dr.¹ ■ Kupcsulik Péter dr.¹
Szijártó Attila dr.¹ ■ Fülöp András dr.¹ ■ Kokas Bálint dr.¹
Pekli Damján dr.¹ ■ Zsirka-Klein Attila dr.¹ ■ Dudás Ibolyka dr.²
Pajor Péter dr.¹ ■ Harsányi László dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sebészeti Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: A májtumrok reszekálhatóságának egyetlen biológiai feltétele a májreszekció után megmaradó, a májműködést még biztosítani képes elégséges májszövetmennyiség (FLR). A műtét után visszamaradó májszövet tömege még a műtét előtt megnöveszthető vena portae okklúziós eljárásokkal. A legújabb ilyen eljárás az Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS), mely a legrövidebb idő alatt a legjelentősebb indukált hipertrofiát biztosítja. A műtét morbiditása és mortalitása az eljárás bevezetése idején azonban elfogadhatatlanul magas volt.

Céltűzés: A szövődmények csökkentése a betegszelekció pontosításával és a műtét technika módosításával.

Módszer: Műtéttechnikai módosításként a 'teljes mobilizálás' technika helyett klinikánkon ún. 'no touch' technikát dolgoztunk ki. Klinikánk betegadatait nemzetközi regiszterbe kapcsoltuk, melyben gyűjtjük a demográfiai adatok mellett az alapbetegség, a májműtét, illetve a szövettani jellemzőket, vizsgáljuk a morbiditást (Clavien–Dindo) és a mortalitást. A májtérfogat és -funkció mérésére CT-volumetriát, valamint ^{99m}Tc-technécium-mebrofenin SPECT/CT-t alkalmazunk. Az adatokat multivarianciaanalízissel vizsgáltuk.

Eredmények: A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának I. Sebészeti Klinikáján 2012 és 2018 között 20 ALPPS-műtétet végeztünk. A relatív térfogatnövekmény, illetve a reszekabilitás 96% vs. 86%, illetve 95% vs. 98% volt klinikánk és a regiszter 320 betegét vizsgálva. 'No touch' technika alkalmazásakor a Clavien–Dindo III–IV. morbiditás és a mortalitás (22%–0%) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint 'complete mobilization' technika esetén (63%–36%; $p < 0,05$). A regiszter betegadatainak multivarianciaanalízise alapján mortalitást fokozó független tényező volt a 60 év feletti kor, a máj macrosteatosisa, a nem colorectalis májtumor, a 300 percnél hosszabb műtét, a több, mint 2 egység vörösvértest-transzfúzió, illetve az elégtelen FLR-funkció a stage 2 előtt ($p < 0,05$).

Következtetés: Az ALPPS-műtét morbiditása és mortalitása helyes betegkiválasztással és 'no touch' műtéttechnikával csökkenthető.

Orv Hetil. 2019; 160(32): 1260–1269.

Kulcsszavak: ALPPS, mortalitás, műtéttechnika, betegszelekció

Decreasing morbidity after Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS) with technical modification and patient selection

Introduction: Resecability of liver tumors is exclusively depending on the future liver remnant (FLR). The remnant can be hypertrophised using portal vein occlusion techniques. The latest hypertrophising method is Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS), which provides the most significant induced hypertrophy in the shortest time. Morbidity and mortality of this procedure were initially unacceptably high.

Aim: Reducing complications by better patient selection and modified surgical technique.

Method: The First Department of Surgery, Semmelweis University, Budapest, prefers the ‘no touch’ technique, instead of ‘complete mobilization’. For optimizing patient selection, an international registry (including our patients’ data) was established. In addition to the surgical, we collected demographic, disease, liver function, histology, morbidity (Clavien–Dindo) and mortality parameters. Volume and function measurements were performed by using CT-volumetry and ^{99m}technecium-mebrofenin SPECT/CT. Data were analyzed by multivariate analysis (significance: $p < 0.05$).

Results: We performed 20 ALPPS procedures from 2012 to 2018. The relative volume increment and resectability in our department and among the 320 registry patients were 96% vs. 86% and 95% vs. 98%. Using ‘no touch’ technique, the Clavien–Dindo III–IV morbidity and mortality rates were significantly lower (22%–0%) than with ‘complete mobilization’ (63%–36%) ($p < 0.05$). Based on the multivariate analysis of the registry patients, age over 60 years, liver macrosteatosis, non-colorectal liver tumor, >300 minutes operation time, >2 units of red blood cell transfusion, or insufficient FLR function before stage 2 were identified as independent factors influencing mortality ($p < 0.05$).

Conclusion: Mortality and morbidity of ALPPS can be reduced by proper patient selection and ‘no touch’ surgical technique.

Keywords: ALPPS, mortality, surgical technique, patient selection

Hahn O, Bárdos D, Kupcsulik P, Szijártó A, Fülöp A, Kokas B, Pekli D, Zsirka-Klein A, Dudás I, Pajor P, Harsányi L. [Decreasing morbidity after Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS) with technical modification and patient selection]. *Orv Hetil.* 2019; 160(32): 1260–1269.

(Beérkezett: 2019. február 8.; elfogadva: 2019. február 18.)

Rövidítések

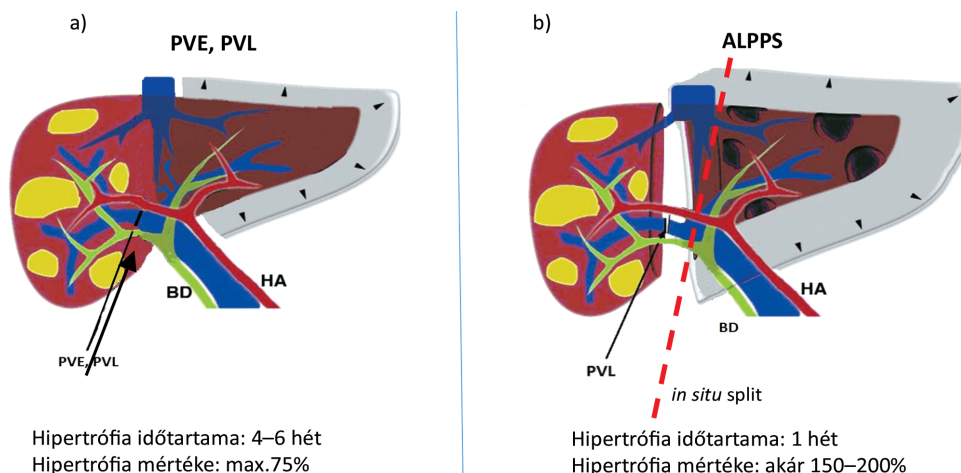
ALPPS = Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy; ASA = (American Society of Anesthesiologists) Amerikai Aneszteziológiai Társaság; BMI = (body mass index) testtömegindex; BSA = (body surface area) testfelület; C–D = Clavien–Dindo; CRLM = (colorectal liver metastasis) colorectalis májmetasztázis; CT = (computed tomography) komputertomográfia; fFLR = (functional future liver remnant) reszekció utáni funkcionális májmaradék; FLR = (future liver remnant) reszekció utáni májmaradék; HB = hemoglobin; HCC = hepatocellularis carcinoma; ICG = (indocyanine green) indocianinzöld; IH-CCC = (intrahepatic cholangiocellular carcinoma) intrahepaticus cholangiocellularis carcinoma; INR = (international normalized ratio) nemzetközi normalizált arány; MELD = (model for end-stage liver disease) a végstádiumú májbetegség modellje; PHLF = (posthepatectomy liver failure) posthepatectomiás májelégtelenség; PT = protrombin; PVE = (portal vein embolization) vena portae embolisatio; PVL = (portal vein ligation) vena portae ligatio; PVO = (portal vein occlusion) vena portae okklúzió; RFA = (radiofrequency ablation) rádiófrekvenciás ablatio; sFLR = (standardized future liver remnant) becsült májmaradék; SLV = (standardized liver volume) becsült májtérfogat; SPECT = (single photon emission computed tomography) egyfoton-emissziós tomográfia; tBi = teljes bilirubin, TELV = (total estimated liver volume) teljes becsült májtérfogat; TLV = (total liver volume) teljes májtérfogat; TNM = daganatok stádiumbeosztása (tumor-nyirokcsomó-metasztázis)

A máj elsődleges és áttéti daganatainak kezelésében a sebészi reszekció nyújtja a legjobb hosszú távú túlélési esélyt [1–3]. A májdaganatok jelentős része azonban felfedezéskor nem reszekálható. Ennek oka gyakran az, hogy a tervezhető reszekció után kevés funkcionáló máj-

szövet (future liver remnant – FLR) maradna vissza, ami műtét után fatális májelégtelenséghez vezetne (posthepatectomy liver failure – PHLF). A PHLF mortalitása magas, így annak megelőzése fontos cél [4, 5]. Egészséges májszövet esetén a teljes máj 25%-ának meghagyása képes jó májfunkciót biztosítani. Károsodott májszövet esetén (tartós kemoterápia, steatosis, cirrhosis) esetén ennél nagyobb funkcionáló térfogat szükséges [6, 7].

A funkcióját tekintve kevés maradék májszövet még a tervezett májreszekció előtt megnöveszthető vena (v.) portae okklúziós (portal vein occlusion – PVO-) technikával (1. ábra). Amennyiben a reszekálendő májlebeny v. portae ágát elzárjuk (műtéti ligatúrával [portal vein ligation – PVL], illetve embolisatióval [portal vein embolization – PVE]), úgy a másik lebenyben indukált hipertrófia valósul meg [8–11]. A FLR-hipertrófia 4–8 hetet vesz igénybe, a maximális hipertrófiarány 75%-nál nem magasabb [8, 12, 13, 14] (1/a ábra). A hipertrófia időtartama alatt azonban a tumorok mind a hipertrofizáló lebenyben, mind a portalis keringéstől megfosztott lebenyben progrediálhatnak, illetve a betegek egy kisebb részénél a hipertrófia nem kellő mértékű. Ennek következtében a betegek 15–20%-a nem jut el a májreszekcióhoz [15].

Az előzőekben tárgyalt „hagyományos” PVO-technikák problémájának megoldása lehet a 2012-ben először publikált és klinikánk által is világszinten az elsők között bevezetett ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy) műtéti technika [16]. ALPPS során a v. portae ág elzárását a májállomány kettéválasztásával – ‘in situ split’-tel – kombináljuk. A módszer hatására a szükséges hipertrófia 7–10 nap alatt zajlik le, mértéke pedig a 150%-ot is meg-



1. ábra Vena portae okklúziós technikák: a) PVE, PVL; b) ALPPS

ALPPS = Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy; BD = (bile duct) epevezeték; HA = (hepatic artery) arteria hepatica; PVE = portálvénás embolizáció; PVL = portálvénás ligálás

haladhatja (1/b ábra). Mindezek segítségével jelenleg a nagy, akár bilobaris tumorok is reszekálhatók vagy reszekálhatóvá tehetők [17].

Az ALPPS műtétet minden intézményben kis eset-számban végzik. Ez a műtét újdonságának és bonvolult-

ságának következménye, s emiatt kezdetben a morbiditás és mortalitás elfogadhatatlanul magas volt [18, 19]. A kis esetszámok miatt az egyes intézmények adatait nehéz önállóan elemezni, és lehetetlen valós értékű statisztikai számításokat végezni. Ennek kiküszöbölésére – töb-

1. táblázat A nemzetközi regiszterben [21] gyűjtött adatok (az I. Sebészeti Klinika saját beteganyagának adatainak feldolgozásakor alkalmazott módszertan megegyezett a regiszterhez tartozó többi intézmény által alkalmazott módszertannal)

A nemzetközi regiszterben gyűjtött adatok	
<i>Betegjellemzők</i>	Az első műtét jellemzői
Születési idő	Időpont
Testmagasság	A műtét hossza
Testtömeg	Deportalizált lebenyek
Etnikai hovatartozás	A Pringle-manőver(ek) hossza
Az első képalkotó vizsgálat ideje	Az érkirekesztés(ek) hossza
<i>Betegségjellemzők és kezelés</i>	A reszekátum szegmentumai és tömege
A daganat szövettani típusa	Egyéb műtéti beavatkozások
TNM-, G-beosztás	Műtéttechnikai változatok
Tumormarkerértékek	Az első és a második műtét jellemzői
Korábbi onkológiai műtétek	Hb-koncentráció
A góccok mérete, száma, elhelyezkedése	Vérkészítmények
Reszekabilitás ALPPS előtt	Vérvesztés
Onkológiai szerek	Vérnyomás és szívfrekvencia
Az onkológiai kezelés időtartama	<i>Szövettani eredmények (1. és 2. műtét)</i>
A lokoregionális kezelések időpontja	Radikalitás
Társbetegségek	A tumorok jellemzői
A társbetegségekre kapott kezelés	A májszövet jellemzői
<i>ALPPS</i>	Laboratóriumi vizsgálatok
Volumetria az első műtét előtt és után	tBi, ICG, szérumkreatinin
Technika	INR, faktor V., 'quick value', PT-idő
Dátum	<i>Műtét utáni követés</i>
A teljes máj jellemzői	CD III–V. műtéti szövődmények
A FLR jellemzői	A kórházi bennfekvés hossza
A deportalizálandó máj jellemzői	Az intenzív osztályon töltött napok
FLR/TLV arány	Hosszú távú morbiditás és mortalitás

ALPPS = Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy; CD = Clavien–Dindo; FLR = reszekció utáni májmaradék; G = Hb = hemoglobin; ICG = indocianinzöld; INR = nemzetközi normalizált arány; PT = protrombin; tBi = teljes bilirubin; TLV = teljes májtérfogat; TNM = tumor-nyirokcsomó-metasztázis

bek között a Semmelweis Egyetem I. Sebészeti Klinikájának kezdeményezésére és részvételével – nemzetközi regiszter jött létre [20]. A regiszterben így elegendő esetszám gyűlt össze ahhoz, hogy elemezhessük az ALPPS-műtét eredményeit.

A szövődmények csökkentése céljából klinikánk az eredeti műtéti módszer módosítását, illetve a saját beteganyagunkat is tartalmazó regiszteradatok alapján a betegselekciónak pontosítását tűzte ki célul.

Módszer

Betegek

A Semmelweis Egyetem I. Sebészeti Klinikáján 2012. július és 2018. december között ALPPS-műtéten átesett pácienseknek, valamint a nemzetközi ALPPS-regiszter betegeinek adatait elemeztük (1. táblázat) [21]. A műtét javallatát az első 3 évben azok a májtumoros betegek adták, akiknél sikertelen volt a v. portae embolisatio, vagy akiknél nagyon kicsi (<20%) volt a műtét előtt számított FLR, vagy akiknél túl gyors tumorprogressziót tapasztaltunk a preoperatív kemoterápia mellett, s így fenyegető volt, hogy a hagyományos technikák négy-hat hetes várakozási ideje alatt irreszekábilissá válhatnak. A 2015-ben megtartott nemzetközi ALPPS-konszenzus-konferencián az addig összegyűjtött tapasztalatokat értékeltük [22].

A megadott általános betegadatokból mellett az online felület automatikusan kiszámította a betegek korát, testtömegindexét (body mass index – BMI), testfelszínét négyzetméterben, valamint a Vauthey-formula alapján [23] a becsült májtérfogatát (standardized liver volume – SLV).

A fennálló társbetegségeket szervrendszerenként regisztráltuk: külön a cardiovascularis, légzőszervi, emésztő-szervrendszeri (ideértve a májat is), vese-, fertőző és endokrin betegségeket, valamint az egyéb betegségeket, továbbá az ezekre kapott fontosabb kezeléseket és szedett gyógyszereket [21].

A FLR-térfogat és -funkció meghatározása

A teljes máj és a FLR térfogatának meghatározására CT-volumetriát alkalmaztunk [24, 25] (2/a ábra). A vizsgálatokat az ALPPS első műtete előtt, illetve az első műtétet követő 7–11. napon végeztük.

A FLR-térfogat mérése

A maradék májszövet (FLR) térfogatát, a teljes máj térfogatát (TLV), illetve a benne található góccok térfogatát cm^3 -ben határoztuk meg. Mindezekből kiszámítottuk a FLR/TLV arányt, valamint a FLR, illetve a TLV arányát a testtömeghez képest az ép, tumormentes térfogatadatok felhasználva (standardizált FLR: sFLR). Az eredményeket százalékban adtuk meg.

$FLR\% = FLR\text{-térfogat} / \text{teljes, laesiomentes májtérfogat}$
 $sFLR\%: FLR/TELV$ (total estimated liver volume), ahol
 $TELV = -794 + 1267 \times BSA$ (body surface area)

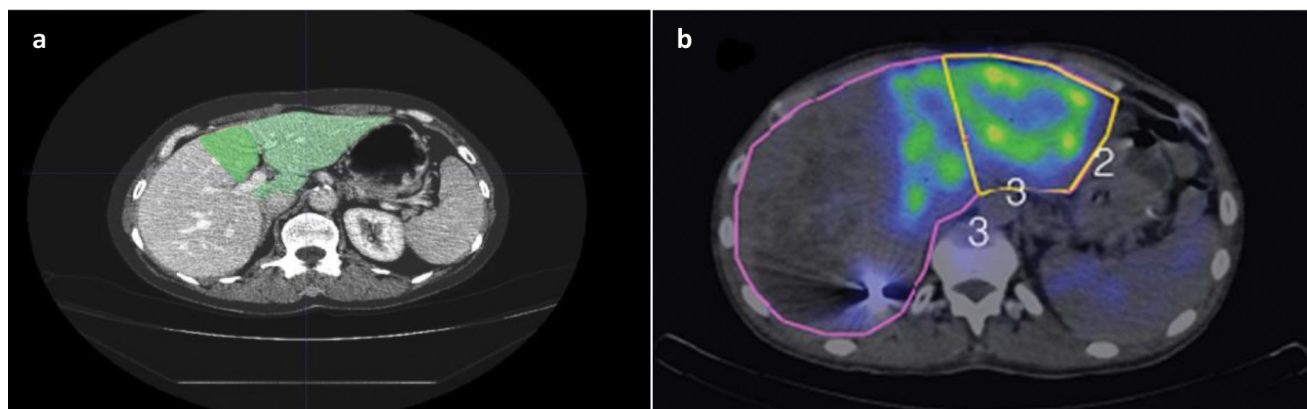
A FLR-funkció mérése

A maradék májszövet funkcióját (fFLR) ^{99m}Tc technécium (Tc)-mebrofenin SPECT/CT-vel mértük [26, 27] (2/b ábra). A módszer a ^{99m}Tc -mebrofenin hepatobiliaris szcintigráfiát ötvözi a SPECT/CT-vel. Az izotóp hepaticus fázisban történő felvételekor gamma-kamerával készített felvétel alapján megállapítható bármely májrészlet (jelenleg FLR) funkciója. A FLR funkcióját a teljes májhoz viszonyítva adtuk meg százalékos arányban kifejezve:

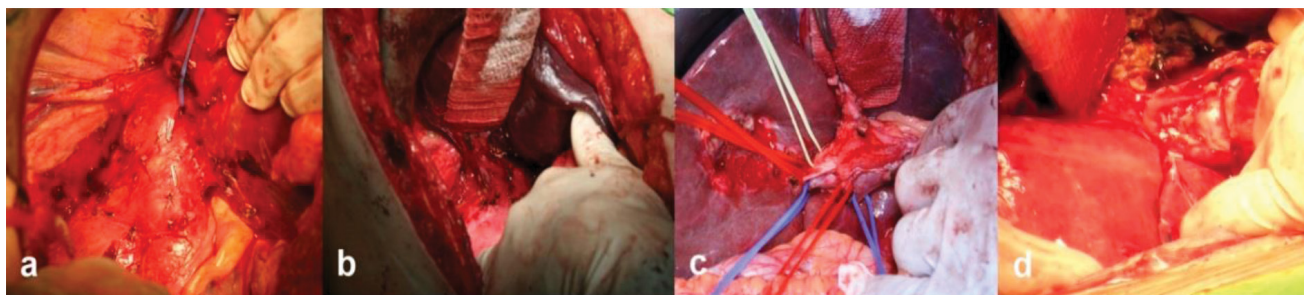
$fFLR(\%) = a \text{ maradék máj funkciója} / a \text{ teljes máj funkciója}$

Laboratóriumi vizsgálatok – máj- és vesefunkció

A máj- és vesefunkció laboratóriumi paramétereit is vizsgáltuk az egyes műtéteket megelőző napokon, illetve az egyes műtéteket követő 5. posztoperatív napon. Vizsgáltuk a teljes bilirubin (tBi), az INR, a factor V., a 'quick value' értékeit, a protrombinidőt (PT-ido) és az indocianin-zöld (ICG) vizsgálat eredményeit, valamint a szérum kreatininkoncentrációját. Az INR, a bilirubin és a kreati-



2. ábra | Maradék máj meghatározása: a) májtérfogat mérése CT-volumetriával; b) májfunkció mérése ^{99m}Tc -Mebrofenin SPECT-CT-vel (Semmelweis Egyetem ÁOK I. Sebészeti Klinika képanyagából)



3. ábra | 'Complete mobilization' ALPPS: a–b) a máj jobb lebenye mobilizálva; c) a lig. hepatoduodenale képletei kiperparálva; d) gyulladt, ödémás lig. hepatoduodenale a második műtét kezdetén (Semmelweis Egyetem ÁOK I. Sebészeti Klinika képanyagából)

nin szérumszintjeiből MELD-pontszámot (model for end-stage liver disease score) számítottunk [28]. A számítás még nem tartalmazta a MELD-pontszám meghatározásának 2016. évi módosítását, amely figyelembe veszi a szérumszintjét is.

Műtéti paraméterek

Az ALPPS-műtét technikáját korábbi közleményünkben írtuk le [7]. Az első és a második műtetre vonatkozóan regisztrációra került annak típusa (az alkalmazott technikai változatok (endobag, hanging manőver, anterior approach, pedicular approach, 'complete mobilization', illetve 'no touch' technika), a műtét időpontja, hossza (az első bőrmetszéstől a bőr zárásáig), a Pringle-manőver(ek), illetve az egyéb érkirekesztés(ek) időtartama (ha végeztek ilyet), a reszekált szegmentum(ok) és a reszekátum tömege, az alkalmazott egyéb beavatkozások (például epecsorgás kezelése, lymphadenectomia, cholecystectomy), az alkalmazott vérkészítmények típusa és mennyisége, a beteg hemoglobinszintje (Hb)-koncentrációja, a vérvesztés, a legalacsonyabb artériás középnyomás és a legalacsonyabb szívfrekvencia. Az első műtétet követően, amennyiben a 8–10. posztoperatív napon elvégzett CT-volumetria és a ^{99m}Tc -mebrofenin SPECT/CT szerint a FLR volumene és funkciója elégségesnek bizonyult, a 9–11. napon elvégeztük a második műtétet.

Műtéti technikák

Az ALPPS-műtétet a sebészeti technika szerint 'complete mobilization' és a részben klinikánk által kialakított

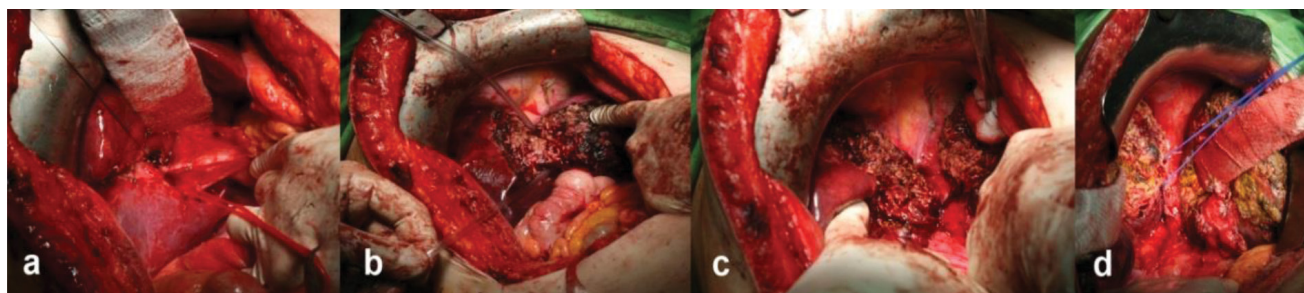
technika, az ún. 'no touch' műtéti csoportokra osztottuk. A parenchymatranszekció teljes volt (a v. caváig), a középső v. hepaticát minden esetben megőriztük.

– 'Complete mobilization' technika:

A módszer lényege, hogy az első műtét során, a máj teljes mobilizálását követően – ha szükség volt rá – a tervezett FLR-ből eltávolítottuk a daganatokat. Ezután a ligamentum hepatoduodenale képleteit egyesével kiperparáltuk, majd a ligamentumban lekötöttük a v. portae megfelelő oldali ágát. Ezek után klasszikus, vagy 'full left–full right' *in situ* splitet alkalmaztunk a későbbi reszekciós vonalnak megfelelően. A második műtét során újra felkerestük a májat, lekötöttük és átvágtuk az eltávolítandó lebenyhez a ligamentum hepatoduodenaléban futó arteria hepaticát és ductus hepaticust, aztán a lebenyt ellátó vénákat, majd a lebeny eltávolításával befejeztük a reszekciót. A 'complete mobilization' technikát alkalmazva a ligamentum hepatoduodenaléban a második műtét elején a 3/d ábrán is jól látható jelentős gyulladással ödéma észlelhető, mely miatt itt a preparálás nagyon nehéz, a melléksérülések veszélye nagy.

– 'No touch' technika:

'No touch' technika alkalmazásakor az első műtétnél a hagyományos reszekciós műtétektől eltérő módon a máj mobilizálása nélkül végeztünk *in situ* splitet. A transzekciót hanging manőverrel [29] tettük biztonságossá: a máj és a v. cava inferior közé duodenumszondát vezettünk, és ennélfogva emeltük elő a májat. A metszést a máj elülső felszínén kezdtük (anterior



4. ábra | 'No touch' ALPPS: a) gumiszalagra vett pediculumok; b) hanging manőver; c) a máj kettévágva az első műtét végén; d) műtéti szituáció a második műtét elején (Az I. Sebészeti Klinika képanyagából)

approach), és végig a szonda mentén vezettük, így a v. cava inferior sértésének veszélye minimális volt (4/b és 4/c ábra).

A hagyományos eljárásoktól eltérően a ligamentum hepatoduodenale képleteit sem preparáltuk ki. Helyette a máj jobb lebenyének pediculumait preparáltuk ki (ún. extra-Glissonean, vagy pedicular approach) [30], a kipreparált képleteket pedig gumiszalagra hurkoltuk, amelyeket ezután a betegben hagytunk a második műtétig, a későbbi könnyebb tájékozódás érdekében (4/a ábra).

A metszett májfelszínen ún. 'bile-leak' tesztet [31] végeztünk az epecsorgás megállapítására. Ennek során a ductus cysticuson keresztül intravénás táplálásra szolgáló zsíroldattal megfestettük az epevezetéseket. Amennyiben az extrahepaticus epevezetéseken vagy a reszekciós felszínen „epecsorgást” – azaz lipidkilépést – észleltünk, úgy azokat elláttuk.

Szövettan

Az első műtét reszekátumának (ha történt reszekció) vagy biopsziás mintájának szövettani vizsgálati adatait is gyűjtöttük: ha történt, akkor a reszekció radikalitását, R0-reszekció esetén a sebszél tumortól való távolságát, a tumor szövettani jellemzőit (TNM, G), az eltávolított és a pozitív nyirokcsomók számát, valamint a tumormentes máj állapotára vonatkozó adatokat (macrosteatosis, fibrosis, steatohepatitis). A második műtét reszekátumáról is összegyűjtöttük a szövettani adatokat: a műtét radikalitását, R0-reszekció esetén a tumor(ok) sebszélétől való távolságát, a tumoros góccok elhelyezkedését, méretét, szövettani jellemzőit, a TNM- és G-besorolást, valamint a tumort nem tartalmazó májszövet állapotát (macrosteatosis, steatohepatitis, fibrosis).

Kórházi tartózkodás, posztoperatív morbiditás, mortalitás

A kezelésre vonatkozó adatok közül regisztráltuk a kórházi tartózkodási és ezen belül az intenzív osztályon töltött napok számát. A morbiditási és mortalitási adatokat a Clavien–Dindo (CD)-klasszifikáció szerint értékeltük [32]. Az adatok értékelésekor különösen a súlyos szövődeményeket vettük figyelembe, amelyek az ötfokú Clavien–Dindo-beosztás szerint III–V. fokúak voltak.

Az alkalmazott statisztikai módszerek

Saját műtéttechnikai adataink elemzésére Student kétmintás t-tesztet végeztünk, a regiszteri betegadatok közül (melyben a saját adataink is szerepeltek) a mortalitást befolyásoló tényezők vizsgálatára multivarianciaanalízist alkalmaztunk SPSS 22. program (IBM Corporation, Armonk, NY, Amerikai Egyesült Államok) segítségével. A számított eltéréseket szignifikánsnak értékeltük, ha a p-érték 0,05 alatt volt.

Eredmények

Betegek

A Semmelweis Egyetem I. Sebészeti Klinikáján 2012 és 2018 között 20 ALPPS-műtétet végeztünk. Betegeink közül a legtöbben (n = 16) colorectalis tumor metakrón májattétei miatt kerültek műtétre. A 20 betegből 11-et 'complete mobilization', 9-et pedig 'no touch' technikával operáltunk. A két csoport homogénnek volt tekinthető (szignifikáns különbség nem volt) a betegek kora, ASA-besorolása, tumortípusa, a stage 1. előtti FLR és a májfunkcióra utaló laborparaméterek alapján.

Az ALPPS-regiszternek mára 290 intézmény a tagja, az adatok értékelésekor [20] 320 beteg adataival dolgoztunk (2. táblázat) [21]. Az adatbázisban szereplők legtöbbször szintén colorectalis daganat májattétei miatt kerültek műtétre.

FLR-térfogat és -funkció

FLR-térfogat

Klinikánk beteganyagában a FLR-térfogat az első műtét előtt átlagosan 318 cm³ (206–764 cm³), a második műtét előtt 752 cm³ (394–1437) volt. A növekedés átlaga 334 cm³ (120–505 cm³), a relatív térfogatnövekmény átlagosan 96%-nak bizonyult.

A regiszterben az első műtét előtti FLR-térfogat 337 cm³ volt (123–421 cm³), mely átlagosan 21%-os sFLR-nek felelt meg. Ez a térfogat a második műtétig átlagosan 612 cm³-re nőtt (468–720 cm³), mely 40%-os sFLR-t jelent. A relatív térfogatnövekmény a két műtét között átlagosan 85% (49–116%) volt.

2. táblázat ALPPS-műtési eredmények (Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sebészeti Klinika vs. ALPPS-regiszter adatai) [21]

Változó	ALPPS, SE I. Sebészeti Klinika	ALPPS-regiszter [21]
Esetszám	20	320
FLR-térfogat-növekedés, cm ³	334 (120–505)	301 (112–498)
Relatív FLR-térfogat-növekmény, %	96 (31–140)	90
FLR-funkció-növekmény, százalékpont	19	19
Két műtét között eltelt napok (átl.)	9	14
Reszekabilitás	94	98
Morbiditás (Clavien–Dindo III–V.), %	56	51
Mortalitás, %	20	27

ALPPS = Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy; FLR = reszekció utáni májmaradék

FLR-funkció

Az I. Sebészeti Klinika anyagában a regiszterhez hasonlóan a FLR teljes májhoz viszonyított funkciója a kiindulási értékhez képest 19 százalékpontot nöött.

Két műtét között eltelt idő

Az I. Sebészeti Klinikán operált betegeknél a két műtét között eltelt idő átlagosan 9 nap, a regiszter teljes beteganyagában 14 nap volt.

Reszekabilitás

Klinikánkon a 20 betegből 19 jutott el a második műtétiig (94%), a regiszterben ez az arány 98% volt.

*Morbiditás és mortalitás***Műtéttechnika**

A saját beteganyagunk (n = 20) posztoperatív súlyos morbiditása (Clavien–Dindo III–IV.) 56%-os volt. A teljes betegcsoportból 4 pácienszt vesztettünk el (20%).

'No touch' technikával végzett ALPPS esetén mortalitásunk nem volt (0%), ami szignifikánsan alacsonyabb, mint a teljes mobilizálásos műtét után (0% vs. 36%; $p < 0,05$), és a morbiditási arány is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint 'complete mobilization' esetén (22% vs. 63%; $p < 0,05$).

A regiszter teljes beteganyagában a posztoperatív morbiditás 51%, míg a posztoperatív mortalitás 27% volt (2. táblázat).

Betegszelekció: a mortalitást befolyásoló tényezők – multivarianciaanalízis (5. ábra)

Az 1. táblázatban szereplő paraméterek alapján multivarianciaanalízissel megvizsgáltuk, hogy melyek azok a betegekre, a műtetre és az intézményekre vonatkozó

tényezők, amelyek befolyásolhatják az ALPPS posztoperatív szövődményeinek előfordulását. Az eredményeket az 5. ábrán foglaltuk össze.

Demográfiai jellemzők

A férfiak és nők között nem találtunk szignifikáns különbséget. A 60 évesnél idősebb kor azonban szignifikánsan magasabb posztoperatív morbiditással és mortalitással járt, mint a 60 évesnél fiatalabb kor.

*Preoperatív májállapot**– Steatosis*

A máj állapotát tekintve a macrosteatosisal bíró betegek esetén a posztoperatív morbiditás és mortalitás szignifikánsan magasabb volt.

– MELD-pontszám

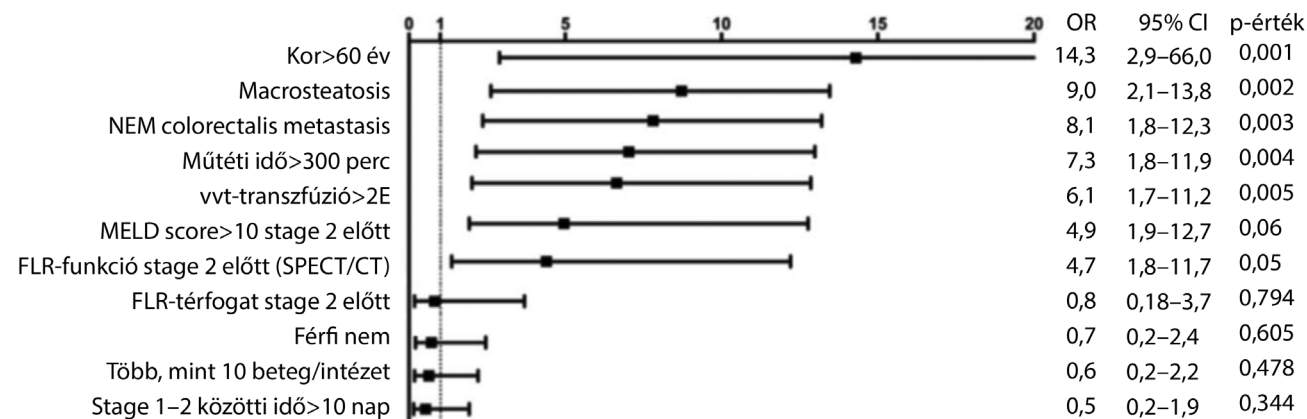
A második műtét előtti 10-nél magasabb MELD-pontszámmal rendelkező betegek esetén ugyancsak szignifikánsan magasabb volt a posztoperatív morbiditás és mortalitás.

– Tércfogát és funkció

Önmagában a FLR második műtét előtti kicsiny térfogata nem jelentett szignifikáns eltérést a posztoperatív szövődmények tekintetében. Ezzel szemben a második műtét előtt elégtelen FLR-funkcióval bíró betegek esetén ($fFLR < 30\%$) szignifikánsan magasabb volt az ALPPS posztoperatív morbiditása és mortalitása.

A daganat szövettani típusa

A daganat szövettani típusát tekintve a colorectalis máj-áttétől (CRLM, colorectal liver metastasis) eltérő daganattípus esetén szignifikánsan magasabb volt az ALPPS utáni morbiditás és mortalitás, mint CRLM esetén.



5. ábra | Mortalitást befolyásoló tényezők az ALPPS-regiszter [21] adatainak multivarianciaanalízise alapján

Műtéti jellemzők

– Műtéti idő

A műtéti beavatkozás hosszát tekintve a 300 percnél hosszabb műtéti idő esetén a mortalitás szignifikánsan magasabb volt, mint az annál rövidebb idejű műtétek után.

– Perioperatív transzfúzió

Két egységnél több vér transzfúziója esetén szignifikánsan magasabb volt a mortalitás.

– Intézményi tapasztalat

A 10 ALPPS-nél kevesebbet végzett intézményben történt műtét nem jelentett fokozott kockázatot a posztoperatív mortalitásra nézve: a mortalitás nem volt szignifikánsan magasabb a kevesebb műtétet végzett intézményekben.

– Két műtét közt eltelt idő

Azoknál a betegeknél, akiknél az 1. és a 2. műtét között több mint 10 nap telt el, nem volt szignifikánsan magasabb a mortalitás és morbiditás azokhoz képest, akiknél a két műtét között legfeljebb 10 nap telt el.

Megbeszélés (3. táblázat)

A hagyományos 'complete mobilization' technikával végzett ALPPS esetén a második műtét során a ligamentum hepatoduodenaleban ödémás, gyulladós reakciót találunk, megvastagodott szövetekkel. Az ilyen környezetben végzett preparálás a melléksérülés (ductus choledochus, v. portae communis stb.) veszélyét rejti magában. Az előbbi sérülése epesipolyhoz, epegyülelemhez, ezeknek – a két, egymást rövid időn belül követő műtét következtében a szokásosnál gyakrabban előforduló – felülfertőződése szepszishez vezet, melynek következménye posztoperatív májelégtelenség lehet. Ez a műtéti technika leggyakoribb mortalitási oka [21].

A teljesmáj-mobilizálás következtében a mobilizált lebeny a hasfalhoz újra kitapad, de ennek oldása 9–10 nap múlva a gyulladós adhéziók miatt nehézkes, a Glisson-tok és akár a v. cava-jobb v. hepatica sérüléséhez vezethet,

3. táblázat | A 'no touch' technika összehasonlítása a 'complete mobilization' technikával (a Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sebészeti Klinika adatai)

Változó	SE I. Sebészeti Klinika	
	'Complete mobilization' ALPPS	'No touch' ALPPS
Esetszám	11	9
Morbiditás (Clavien–Dindo III–V.), %	64% (7/11)	*22% (2/9)
Mortalitás, %	36% (4/11)	*0% (0/9)

*p<0,05

ALPPS = Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy

ami különböző mértékű vérzéseket okozhat. A vérvesztés pedig, mint azt a multivariánciában is láthatuk, önálló mortalitást befolyásoló tényező.

'No touch' technikával a fenti problémák a második műtét során elkerülhetők. A még érintetlen májhilus nehezséget nem okoz, illetve az első műtét során visszahagyott, gumiszalagokkal aláhurkolt és így jelölt anterior és posterior pediculumok (pedicular approach) könnyen felkereshetők, lefoghatók a hilusi képletek melléksérülésének jóval kisebb veszélye mellett. Az *in situ* split a máj mobilizálása nélkül is lehetséges és biztonságos, amennyiben az ún. 'hanging maneuver'-t használjuk. Az így már kevés veszéllyel kísért 'anterior approach' májtranszsekcio után tapasztalataink szerint nem keletkezik összenövés a v. cava inferior és a v. hepatica dextra területén.

A fenti – részben klinikánk által kidolgozott – műtéttechnikai eljárást a 2015. évi ALPPS-konzensuskonferencia elfogadta és az ajánlások közé bevette [33]. Megjegyzendő, hogy egy másik műtéti módosítás is az ajánlások közé került, melynek során a májat csak részlegesen (a v. cava inferiorig nem eljutva, a v. hepatica mediáig átvágva) vágják át. Az eljárás neve a „partial ALPPS” (részleges ALPPS) [34], melynek eredményei szintén biztatók, bár az egyre nagyobb beteganyag alapján hipertrófiaindukciós hatását egyesek kisebbnek vélik, mint a teljes, v. cavaig terjedő transzsekcioét [35].

Jelenleg a regiszter adatainak elemzésével, illetve további intézmények közreműködésével prospektív vizsgálat tervezése zajlik, mely a 'no touch' és a 'complete mobilization' technikák, valamint a parciális és teljes transzsekcio ALPPS-változatok összehasonlítását célozza.

A multivariánciavizsgálat eredményeinek elemzése alapján az is nyilvánvaló, hogy a terhelhetőség szempontjából nem a beteg naptári kora, hanem a biológiai kora elsődleges, de az adatok alapján mégis javasolható, hogy kifejezetten idős betegeknél a nagy tehertételű műtétet ne végezzük el.

A regiszter betegadatait vizsgálva a legalacsonyabb morbiditás- és mortalitáсарányokat akkor kaptuk, ha colorectalis májattétes betegeket operáltunk. Önmagában természetesen nem a daganat típusa számít, hanem az ún. „underlying parenchyma”, azaz hogy milyen a nem tumoros máj állapota. A többi daganattípusnál többnyire csökkent májfunkcióval kell számolnunk, hiszen a HCC általában cirrhosis mellett alakul ki, cholangiocarcinómánál (IH-CCC, Klatskin-tumornál) az epeúti obstrukció okozta másodlagos májkárosodás károsítja a funkcionális kapacitást. Ezen kóreltani sajátosságok figyelembevételével tehát károsodott májparenchymájú betegeknél is elérhető elfogadható szövődmenyarány. A fentiek miatt a 2015. évi konszenzuskonferencia megállapítása szerint colorectalis májattét esetén az indikáció egyértelmű, HCC esetén a májfunkciótól függő óvatosság javasolt, perihilaris cholangiocarcinómánál (Klatskin-tumor) ALPPS „rutinszerűen” nem javasolható, csak

szigorú kautélák mellett, szelektált esetekben, leginkább csak klinikai vizsgálatok keretében engedhető meg. Az utóbbi műtét esetében különösképp javasolt újabb, kevésbé invazív (RFA-ALPPS, tourniquet-ALPPS, mini-ALPPS) műtéti technikák kidolgozása, illetve randomizált vizsgálatok indítása.

Bár nyilvánvalóan szövődmény állt annak hátterében, ha a regiszterbe felvett betegek egy részénél az ALPPS stage 2-t nem végezték el, a mortalitást a 10 napnál hosszabb ún. „interstage fázis” mégsem befolyásolta. Ezeknek az adatoknak a további elemzése vezetett ahhoz a ma már a gyakorlat által igazolt taktikához, hogy ha a stage 1 után súlyos (C–D III–IV.) szövődményt észlelünk, akkor annak teljes elhárításáig és a beteg „regenerálódásáig” a stage 2 halasztása javasolt!

Az intraoperatív paraméterek közül egyedül a hosszú műtéti idő és a 2 egységnél több intra- és posztoperatív transzfúzió volt mortalitást fokozó önálló paraméter. Ezek megfelelnek a májsebészetben „szokásos” morbiditást-mortalitást fokozó műtéti tényezőknek [36].

Meglepő, váratlan eredmény volt, hogy a jelentős intézményi májsebészeti tapasztalat nem befolyásolta a mortalitást. Ennek oka feltehetően az, hogy ALPPS esetén nem az „általános” májreszekciós gyakorlottság, hanem ebben a speciális technikában való jártasság a döntő sebészi momentum. Valószínűleg ennek tudható be a kezdeti mortalitási eredmények miatt előtörő szkepticizmus is, hiszen az ún. 'high volume' májreszekciós intézményekben is kétségeket ébresztően magas halálozási arányokat tapasztaltunk. Az új és bővülő tapasztalatok birtokában a kételyek azonban oszlani látszanak.

A multivariánciavizsgálat eredményei alapján a 2015. évi ALPPS-konszenzuskonferencia szerint tehát jelenleg az elsődleges műtéti javallati kört a következőképpen fogalmazhatjuk meg: 60 évnél fiatalabb, colorectalis májátétes beteg, akinél nem áll fenn macrosteatosis, s akinél egyszakaszos műtét bármilyen funkcionális ok miatt nem kivitelezhető. A tervezett második műtét elvégzése akkor lehetséges, ha az előtte elvégzett funkcionális vizsgálatok (MELD-pontszám, de lehetőleg SPECT/CT) jó máj-, illetve maradékmáj-funkciót mutatnak. Lényeges, hogy a FLR-térfogat meghatározása önmagában nem mindig elégséges! Fontos, hogy csak olyan beteget vigyünk stage 2-re, akinél az első műtétnek nincs szövődménye, vagy csak minor szövődményt észlelünk, a beteg általános állapota jó, és alkalmas lenne egy „szokványos”, legalább 4 májszegment reszekciója okozta műtéti megterhelés elviselésére. Mindennek megítélése multidiszciplináris (hepatológusi, aneszteziológusi, májsebészi) feladat és felelősség. Minden egyéb esetben a stage 2 halasztása javasolt, a 'splittelt' máj és a v. portae egyik ágának elzárása ugyanis önmagában nem okoz jelentős problémát ilyen helyzetben.

A fenti betegszelektációs és műtétechnikai módosítások alkalmazása után klinikánkon mortalitás ALPPS-műtét után nem volt. A jelenleg elérhető egyetlen multicentri-

kus prospektív randomizált tanulmányban [37] ezek az eredmények a korábban alkalmazott kétlépcsős májreszekcióival már megegyeznek, de az ALPPS nyújtotta előnyök (magasabb reszekabilitás, rövid interstage időszak, nagyobb FLR-hipertrófia) megmaradtak.

Következtetés

Az ALPPS jelenleg akár elsőként választható műtéti eljárás jó általános állapotú és májfunkciójú, 60 év alatti, májmacrosteatosisal nem bíró, kis FLR-rel rendelkező colorectalis májmetasztázisos betegek esetén.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. D.: Beteganyag gyűjtése, a regiszter adatainak karbantartása, az adatok elemzése. K. P., Sz. A., H. L.: A betegek műtéteinek elvégzése. F. A., K. B., P. D.: A beteganyag gyűjtése. Zs.-K. A.: A betegek műtéteinek elvégzése, ultrahangvezérelt intervenciók végzése. P. P.: A betegek radiológiai vizsgálata, intervenciója. D. I.: A betegek radiológiai vizsgálata. H. O.: A betegek műtéteinek elvégzése, adatgyűjtés, adatelemzés, műtétechnika-módosítás kidolgozása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Matias M, Casa-Nova M, Faria M, et al. Prognostic factors after liver resection for colorectal liver metastasis. *Acta Med Port.* 2015; 28: 357–369.
- [2] Dhir M, Melin AA, Douaiher J, et al. A review and update of treatment options and controversies in the management of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2016; 263: 1112–1125.
- [3] Cauchy F, Soubrane O, Belghiti J, et al. Liver resection for HCC: patient's selection and controversial scenarios. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014; 28: 881–896.
- [4] Adam R, Vinet E. Regional treatment of metastasis: surgery of colorectal liver metastases. *Ann Oncol.* 2004; 15(Suppl 4): iv103–iv106.
- [5] Eshkenazy R, Dreznik Y, Lahat E, et al. Small for size liver remnant following resection: prevention and management. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014; 3: 303–312.
- [6] Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, et al. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 6113–6122.
- [7] Hahn, O, Dudás I, Pajor P, et al. ALPPS (Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy) – faster and more significant liver hypertrophy. [ALPPS (Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy) – gyorsabb, nagyobb májhypertrophia.] *Magy Seb.* 2013; 66: 21–26. [Hungarian]
- [8] Madoff DC, Gaba RC, Weber CN, et al. Portal venous interventions: state of the art. *Radiology* 2016; 278: 333–353.
- [9] 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.

- [10] 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.
- [11] Levi Sandri GB, Santoro R, Viennarecci G, et al. Two-stage hepatectomy, a 10 years experience. *Updates Surg.* 2015; 67: 401–405.
- [12] van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013; 36: 25–34.
- [13] Vyas S, Markar S, Partelli S, et al. Portal vein embolization and ligation for extended hepatectomy. *Indian J Surg Oncol.* 2014; 5: 30–42.
- [14] Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2008; 247: 49–57.
- [15] Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg.* 2003; 237: 208–217.
- [16] 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: 405–414.
- [17] Bertens KA, Hawei J, Lung K, et al. ALPPS: challenging the concept of unresectability – a systematic review. *Int J Surg.* 2015; 13: 280–287.
- [18] Sun Z, Tang W, Sakamoto Y, et al. A systematic review and meta-analysis of feasibility, safety and efficacy of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) *versus* two-stage hepatectomy (TSH). *Biosci Trends* 2015; 9: 284–288.
- [19] Shindoh J, Vauthey JN, Zimmitti G, et al. Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant volume, including a comparison with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy approach. *J Am Coll Surg.* 2013; 217: 126–133.
- [20] Clavien PA, de Santibañes E. The ALPPS: Time to Explore! *Ann Surg.* 2012; 256: e18–e19.
- [21] Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, et al. Prediction of mortality after ALPPS stage-1: an analysis of 320 patients from the International ALPPS Registry. *Ann Surg.* 2015; 262: 780–785.
- [22] Stavrou GA, Donati M, Fard-Aghaie MH, et al. Did the international ALPPS meeting 2015 have an impact on daily practice? The Hamburg Barmbek Experience of 58 cases. *Visc Med.* 2017; 33: 456–461.
- [23] Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in western adults. *Liver Transpl.* 2002; 8: 233–240.
- [24] Cieslak KP, Runge JH, Heger M, et al. New perspectives in the assessment of future remnant liver. *Dig Surg.* 2014; 31: 255–268.
- [25] Heymsfield SB, Fulenwider T, Nordlinger B, et al. Accurate measurement of liver, kidney, and spleen volume and mass by computerized axial tomography. *Ann Intern Med.* 1979; 90: 185–187.
- [26] Cieslak KP, Olthof PB, van Lienden KP, et al. Assessment of liver function using (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy in ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy). *Case Rep Gastroenterol.* 2015; 9: 353–360.
- [27] de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14: 369–378.
- [28] Singal AK, Kamath PS. Model for end-stage liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2013; 3: 50–60.
- [29] Ogata S, Belghiti J, Varma D, et al. Two hundred liver hanging maneuvers for major hepatectomy: a single-center experience. *Ann Surg.* 2007; 245: 31–35.
- [30] Giordano M, Lopez-Ben S, Codina-Barreras A, et al. Extra-Glissonian approach in liver resection. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 94–100.
- [31] Wang HQ, Yang J, Yang JY, et al. Bile leakage test in liver resection: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 8420–8426.
- [32] Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009; 250: 187–196.
- [33] Oldhafer KJ, Stavrou GA, van Gulik TM, et al. ALPPS – where do we stand, where do we go? Eight recommendations from the first international expert meeting. *Ann Surg.* 2016; 263: 839–841.
- [34] Alvarez FA, Ardiles V, de Santibañes M, et al. 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; 261: 723–732.
- [35] Chan AC, Chok K, Dai JW, et al. Impact of split completeness on future liver remnant hypertrophy in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) in hepatocellular carcinoma: complete-ALPPS *versus* partial-ALPPS. *Surgery* 2017; 161: 357–364.
- [36] Bennett S, Baker LK, Martel G, et al. The impact of perioperative red blood cell transfusions in patients undergoing liver resection: a systematic review. *HPB (Oxford)* 2017; 19: 321–330.
- [37] Sandström P, Rösok BI, Sparrelid E, et al. ALPPS improves resectability compared with conventional two-stage hepatectomy in patients with advanced colorectal liver metastasis: results from a Scandinavian multicenter randomized controlled trial (LIGRO Trial). *Ann Surg.* 2018; 267: 833–840.

(Hahn Oszkár dr.,
Budapest, Üllői út 78., 1087
e-mail: oszkarhahn176@gmail.com)