

# ALPPS como opción quirúrgica en terapia reversa aplicado al tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer rectal sincrónico

## ALPPS using liver-first reverse approach as a surgical option to treat synchronous colorectal liver metastases

Mateo Poupard<sup>1</sup> , Emilio G. Quiñónez<sup>1</sup> , Magalí Chahdi Beltrame<sup>1</sup> , Lisandro Vimo<sup>2</sup> , Marcelo E. Lenz Virreyra<sup>1</sup> , Francisco J. Mattered<sup>1</sup> 

1 Servicio de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático  
2 Servicio de Oncología.  
Hospital El Cruce.  
Buenos Aires, Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Conflicts of interest  
None declared.

Correspondencia  
Correspondence:  
Mateo Poupard  
E-mail:  
mateopoupard@gmail.com,

### RESUMEN

El riesgo de insuficiencia hepática posoperatoria es la limitante de mayor importancia para el tratamiento de pacientes con tumores hepáticos malignos primarios o secundarios. Entre las diferentes técnicas para incrementar la reseccabilidad de tumores hepáticos se desarrolló una estrategia para pacientes con tumores previamente considerados como irresecables, técnica conocida como ALPPS (*associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy*). Informamos acerca de una cirugía ALPPS en terapia reversa en un hombre referido a nuestro centro con diagnóstico sincrónico de cáncer rectal con metástasis hepáticas múltiples consideradas irresecable al momento del diagnóstico.

■ **Palabras clave:** *cáncer colorrectal, metástasis, tumores hepáticos, hepatectomía.*

### ABSTRACT

The risk for postoperative liver failure is the most important limitation for the treatment of patients with primary or secondary liver cancer. Among the different strategies used to increase resectability in liver tumors, a technique known as ALPPS (*associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy*) was developed for patients with tumors previously considered unresectable. We report the case of a male patient referred to our center with a diagnosis of synchronous multiple liver metastases of colorectal cancer considered unresectable who underwent ALPPS using liver-first reverse approach.

■ **Keywords:** *colorectal cancer, neoplasm metastasis, liver neoplasm, hepatectomy.*

Recibido | Received  
23-06-20  
Aceptado | Accepted  
14-10-20

ID ORCID: Mateo Poupard, 0000-0002-9272-9272; Emilio G. Quiñónez, 0000-0003-4167-8814; Magalí Chahdi Beltrame, 0000-0001-5138-0400; Lisandro Vimo, 0000-0002-4838-8900; Marcelo E. Lenz Virreyra, 0000-0001-9087-8703; Francisco J. Mattered, 0000-0002-1773-353X.

## Introducción

El riesgo de insuficiencia hepática posoperatoria es la limitante de mayor importancia para el tratamiento de pacientes con tumores hepáticos malignos primarios o secundarios. El abordaje hepático como primer paso del tratamiento quirúrgico en metástasis hepáticas del cáncer colorrectal sincrónico es una opción terapéutica válida; permite al equipo multidisciplinario, entre otras cosas, comenzar la quimioterapia como un paso inicial, y de esta manera observar qué pacientes responden favorablemente al tratamiento adyuvante, evitando una cirugía mayor en aquellos que no se beneficiarían.

Entre las diferentes técnicas para incrementar la resecabilidad de tumores hepáticos se desarrolló una estrategia para pacientes con tumores previamente considerados como irresecables (originalmente realizada por Hans Schlitt en el año 2007)<sup>1</sup>, técnica conocida como ALPPS (associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy).

Informamos acerca de una cirugía ALPPS en terapia reversa en un hombre referido a nuestro centro con diagnóstico sincrónico de cáncer rectal con metástasis hepáticas múltiples, consideradas irresecable al momento del diagnóstico.

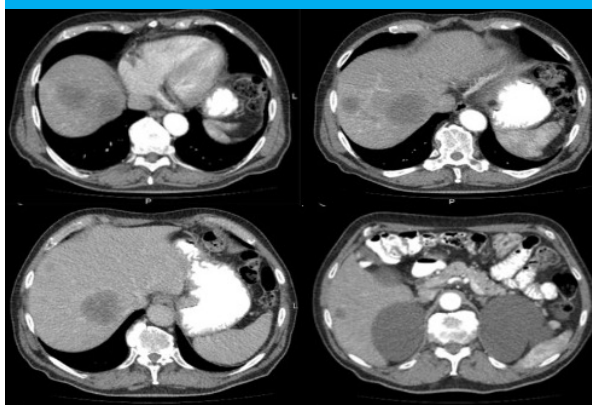
Presentamos un paciente de sexo masculino, de 74 años (performance status de 0), con antecedente de poliquistosis renal asintomática, al que se le diagnosticó cáncer de recto con metástasis hepáticas sincrónicas consideradas irresecables por el centro derivante.

Durante la evaluación inicial se identifica tumor a 4 cm del margen anal sin signos de suboclusión. Marcadores tumorales CA 19-9: 68,6 (< 37 UI/mL) y CEA (antígeno carcinoembrionario): 48,16 (< 5 ng/mL). La videocolonoscopia informa una lesión vegetante, infiltrativa y ulcerada en forma circular, en "ferrule", que deforma y estrecha la luz, con extensión de 6 cm, a 3 cm del margen anal. Anatomía patológica: adenocarcinoma con patrón tubulopapilar y cruciforme, infiltrante (categoría 5 de Viena). K-ras: mutación PG12D.

La tomografía axial computarizada (TAC) evidencia lesiones metastásicas múltiples bilaterales, con compromiso de los segmentos III, IV, VI, VII y VIII (Fig. 1). En ateneo multidisciplinario se decide neoadyuvancia con capecitabina + oxaliplatino. En estudios control, luego de 3 ciclos, se evidencia respuesta parcial hepática, por lo que se procede al tratamiento quirúrgico del hígado en primera instancia.

Se realiza ALPPS como conducta factible de resección hepática extensa ante volumetría insuficiente, combinada con un menor riesgo de progresión tumoral en el ínterin. Durante el primer tiempo quirúrgico se realiza abordaje convencional mediante incisión subcostal derecha ampliada con prolongación subxifoidea; se procede a realizar movilización hepática derecha e

■ FIGURA 1



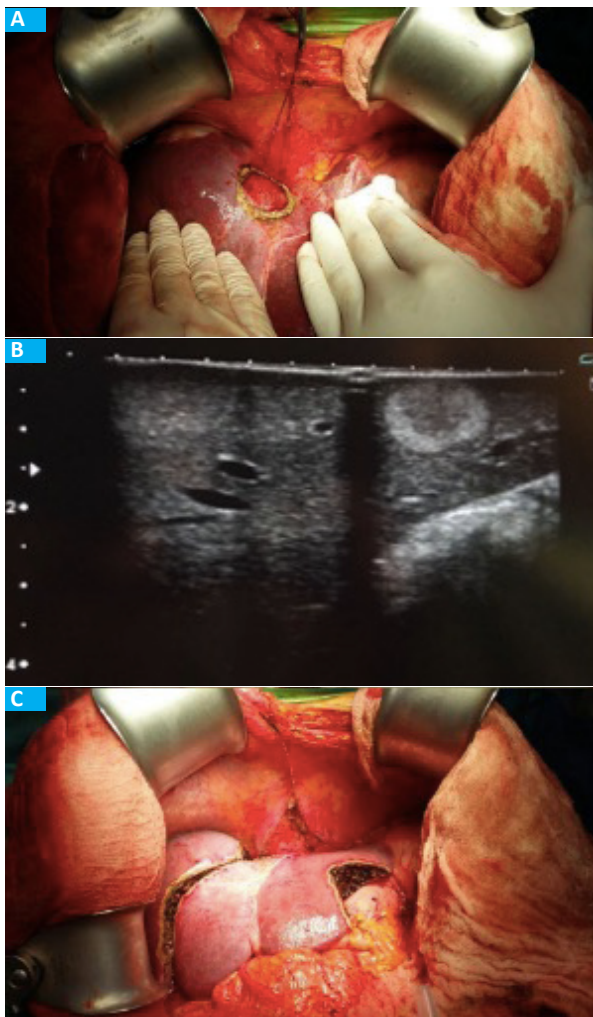
TAC de abdomen trifásica: múltiples lesiones metastásicas en ambos lóbulos hepáticos

izquierda seccionando ligamentos suspensorios hepáticos y se resecan lesiones en segmentos III y IV bajo guía ecográfica, con técnica ahorradora de parénquima. Además se efectúa colecistectomía, disección del pedículo hepático y ligadura de vena porta derecha, observándose demarcación hepática hasta la línea de Cantlie; transección hepática mediante aspirador ultrasónico a lo largo de la línea de Cantlie hasta la visualización de la vena cava (Fig. 2). Sin complicaciones. Se evalúa el futuro remanente hepático al 7º día de la cirugía mediante volumetría por TAC que evidencia un volumen hepático residual (VHR) de 396 cm<sup>3</sup>, para un previo de 238 cm<sup>3</sup> estimado en el preoperatorio, que comprende un crecimiento del VHR del 21 al 35% del volumen hepático total (VHT). Se realiza entonces el 2º tiempo de ALPPS, completando la hepatectomía derecha mediante individualización del pedículo derecho y sección con sutura mecánica vascular de 45 mm y de la vena suprahepática derecha con sutura mecánica de 60 mm. Evolución sin complicaciones y egresa del hospital al 5º día del posoperatorio.

Durante el seguimiento posterior se realizan TAC y resonancia magnética nuclear (RMN) donde se observa compromiso del recto inferior, sin adenopatías mesorrectales y con infiltración del margen anal y compromiso del esfínter. El día 40º posoperatorio se realiza radioterapia (Pelvis 4500 CGY/Boost 540 CGY) concurrente con capecitabina para la lesión rectal, y posteriormente cirugía de Miles laparoscópica. Permanece en Unidad de Terapia Intensiva (UTI) por 24 horas, y egresa del hospital al 4º día posoperatorio. Sin complicaciones durante el seguimiento alejado, inicia capecitabina monodroga al día 45º de su posoperatorio.

**Anatomía patológica:** Hígado: segmentos III, IVA, IVB y pieza de hepatectomía derecha con metástasis de adenocarcinoma colorrectal con características de tumor mucinoso de subtipo coloide. Bordes quirúrgicos libres de lesión. Recto: adenocarcinoma semidiferenciado de recto de tipo ulceroinfiltrante de 1,8 × 1,5 × 1,5 cm de diámetro, de aspecto irregular, sin perforaciones evi-

■ FIGURA 2



Primer tiempo de ALPPS. A. Hepatectomía segmento IV. B. Ecografía intraoperatoria que evidencia lesión metastásica. C. Lecho quirúrgico de segmentos III, IV y de transección hepática.

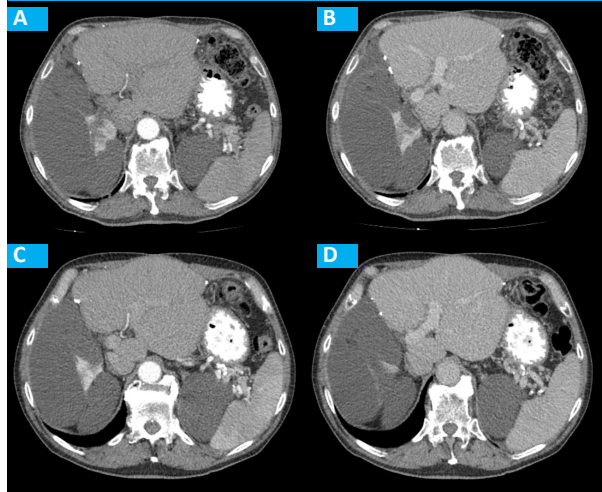
dentes, con márgenes proximal y distal libres de lesión e invasión angiolinfática y neural. Invasión del tumor hasta la capa serosa y microinvasión de la grasa perirectal. Se hallan 5 ganglios, con metástasis en uno de ellos de ubicación pericolónica. Estadio PT3 PN1 PM1.

Durante el seguimiento alejado, a 3 años de su posoperatorio, continúa en seguimiento oncológico, cumpliendo tratamiento con quimioterapia por metástasis pulmonares múltiples (Fig. 3).

## Discusión

La resección quirúrgica es el único tratamiento con potencial curativo para pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas sincrónicas<sup>2</sup>. El principio subyacente para la utilización de la quimioterapia preoperatoria en estos pacientes es proporcionar tratamiento temprano de la enfermedad metastásica, per-

■ FIGURA 3



Controles tomográficos postoperatorios. A. Control al primer año posoperatorio, tiempo arterial. B. Control al primer año posoperatorio, tiempo portal. C. Control al segundo año posoperatorio, tiempo arterial. D. Control al segundo año posoperatorio, tiempo portal.

mitir disminuir la tasa de recurrencia luego de la cirugía, evaluar la biología tumoral, seleccionar mejor a los pacientes para un procedimiento quirúrgico agresivo, evitar una cirugía innecesaria en aquellos con enfermedad de rápido progreso, probar la quimiosensibilidad del tumor y adaptar el tratamiento posoperatorio<sup>3</sup>.

Adam y col.<sup>4</sup> publican los resultados de resección luego de una respuesta objetiva a la quimioterapia en 58 pacientes (44%) (grupo 1), luego de estabilidad tumoral en 39 pacientes (30%) (grupo 2) y luego de progresión tumoral en 34 pacientes (26%) (grupo 3). Describen una recurrencia global del 78% siendo esta menor en el grupo 1 (68%) que en los grupos 2 y 3 (89% y 83%, respectivamente,  $p=0,05$ ), asociando pobres resultados incluso luego de resección si hubo progresión tumoral posterior a la neoadyuvancia.

En contraste con el enfoque clásico, en el cual los pacientes con tumores hepáticos borderline son resecados tardíamente mientras el tumor primario es abordado primero, o con las resecciones simultáneas en donde se minimiza el tiempo de progresión tumoral, pero con una elevada morbilidad (no apropiada para pacientes que requieren resección hepática mayor, ancianos y con cáncer rectal localmente avanzado), la técnica reversa, también conocida como "the liver-first", es un abordaje reestadificador y consiste en quimioterapia sistémica, seguido de la resección de metástasis hepáticas colorrectales antes del abordaje del tumor colorrectal primario. Es una técnica reservada para pacientes oligosintomáticos o asintomáticos con metástasis hepáticas localmente avanzadas, con el objetivo de tratar la enfermedad sistémica, lo cual condiciona el pronóstico y evita retrasos innecesarios del tratamiento adyuvante, permitiendo la reestadificación a aquellos que no deberían resecarse desde un principio<sup>6</sup>.

Brouquet y col.<sup>3</sup> publican el primer trabajo que evalúa 3 estrategias quirúrgicas diferentes usadas en el tratamiento de pacientes con metástasis colorectales sincrónicas. Retrospectivamente analizan los resultados de 156 pacientes con metástasis hepáticas colorectales sincrónicas, abordados con técnicas: tradicional (n = 72), combinada (n = 43), y reversa (n = 27). Los pacientes que completaron el tratamiento reverso tenían metástasis colorectales significativamente mayores tanto en número como en tamaño. Se informó una mortalidad para la técnica simultánea, clásica y reversa de 5%, 3% y 0%, respectivamente. Y la tasa acu-

mulativa de morbilidad posoperatoria fue 47%, 51% y 31%, respectivamente.

ALPPS es una novedosa variante de la hepatectomía en dos etapas que combina la oclusión de la vena porta y la sección del parénquima en la primera etapa<sup>7</sup>. Presentamos el abordaje quirúrgico con la técnica ALPPS en terapia reversa, en un paciente masculino con metástasis sincrónicas de cáncer colorrectal con respuesta parcial a la quimioterapia, que demostró ser una técnica segura, factible de realizar en pacientes seleccionados, por especialistas en cirugía hepato-bilio-pancreática.

## ENGLISH VERSION

### Introduction

The risk for postoperative liver failure is the most important limitation for the treatment of patients with primary or secondary liver cancer. The liver-first approach for patients with colorectal cancer with synchronous liver metastases is a valid therapeutic option which allows the multidisciplinary team to start chemotherapy as an initial step, and thus observe which patients have a favorable response to the adjuvant treatment, avoiding major surgery in those who would not benefit from it.

Among the different strategies used to increase resectability in liver tumors, a technique known as ALPPS (associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy), originally performed by Hans Schlitt in 2007, was developed for patients with tumors previously considered unresectable<sup>1</sup>.

We report the case of a male patient referred to our center with a diagnosis of synchronous multiple liver metastases of colorectal cancer considered unresectable who underwent ALPPS using the liver-first reverse approach.

A 74-year-old male patient with a performance status of 0 and a history of asymptomatic polycystic kidney disease was referred to our center with synchronous liver metastases of colorectal cancer considered unresectable.

During the initial evaluation, the tumor was identified 4 cm above the anal margin without signs of sub-occlusion. Tumor markers: CA 19-9: 68.6 (< 37 IU/mL) and CEA 48.16 (< 5 ng/mL). The video-assisted colonoscopy showed the presence of a vegetative, infiltrating, and ulcerated rounded lesion which produced luminal deformation and narrowing, 6 cm in length and 3 cm above the anal margin. Pathology report: cross-shaped infiltrating tubulopapillary adenocarcinoma (Viena category 5) KRAS PG12D mutation.

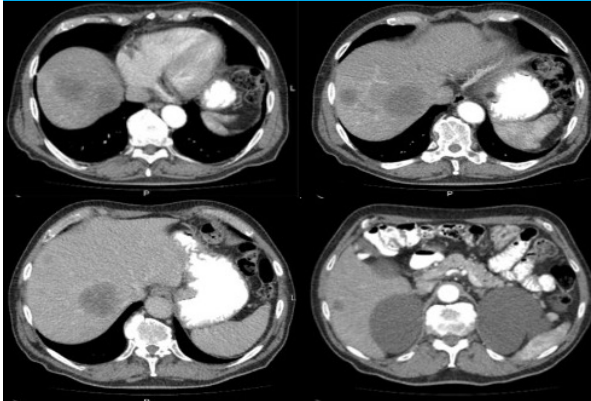
The computed tomography (CT) scan showed multiple and bilateral metastases in segments III, IV,

VI, VII y VIII (Fig. 1). After discussing the case in an interdisciplinary meeting, neoadjuvant therapy with capecitabine and oxaliplatin was decided. After three cycles of chemotherapy, surgical treatment with a liver-first approach was planned due to partial hepatic response.

The ALPPS procedure was considered a feasible means to perform extended liver resection with insufficient future liver remnant, combined with decreased risk of tumor progression in the interim. The first step of the procedure was performed through a conventional approach via a right subcostal incision with extension to the subxiphoid region. The right and left liver lobes were completely mobilized by dissecting the hepatic ligaments, and the lesions in segments III and IV were resected under ultrasound guidance using parenchymal-sparing technique. The gallbladder was resected, the liver pedicle was dissected, and the right portal vein was ligated. The line of demarcation was identified until reaching the Cantlie's line. Parenchymal hepatic transection was performed along the Cantlie's line using ultrasonic surgical aspirator until the vena cava was visualized (Fig. 2). There were no complications. The future liver remnant was evaluated on postoperative day 7 by CT volumetry. The residual liver volume (RLV) was 396 cm<sup>3</sup> and the preoperative volume was 238 cm<sup>3</sup>, corresponding to an increase of the RLV from 21% to 35% of the total liver volume (TLV). The second step of the ALPPS procedure was then carried out. The right pedicle was individualized and transected using a 45-mm mechanical vascular stapler, and a 60-mm stapler was used to close the right suprahepatic vein and right liver resection was completed. The patient evolved with favorable outcome and was discharged on postoperative day five.

During follow-up, CT scan and magnetic resonance imaging (MRI) showed a lower rectal tumor, absence of mesorectal lymph nodes and infiltration of the anal margin and sphincter. Radiation therapy was started on postoperative day 40 (4500 cGy to whole

■ FIGURE 1



Triple-phase CT scan of the abdomen: multiple metastases in both hepatic lobes.

pelvis +/- 540 cGy boost) and concurrent chemotherapy of capecitabine for the rectal lesion, followed by Miles procedure through laparoscopic. The patient stayed 24 hours in the intensive care unit (ICU) and was discharged on postoperative day 4. He did not develop complications during long-term follow-up and started monotherapy with capecitabine on postoperative day 45.

Pathology report: Liver: surgical specimens of liver segments III, IVA, IVB and right liver resection with metastases of mucinous colloid colorectal adenocarcinoma. Clear surgical margins. Rectum: ulceroinfiltrative, moderately differentiated rectal adenocarcinoma, 1.8 x 1.5 x 1.5 cm in diameter with irregular appearance, without evident perforations; proximal and distal margins of resections free of malignancy, and of angiolymphatic and perineural invasion. Tumor invasion of the serous layer and microscopic invasion of the perirectal fat. One pericolic lymph node (1/5) with metastasis. Tumor stage PT3 PN1 PM1.

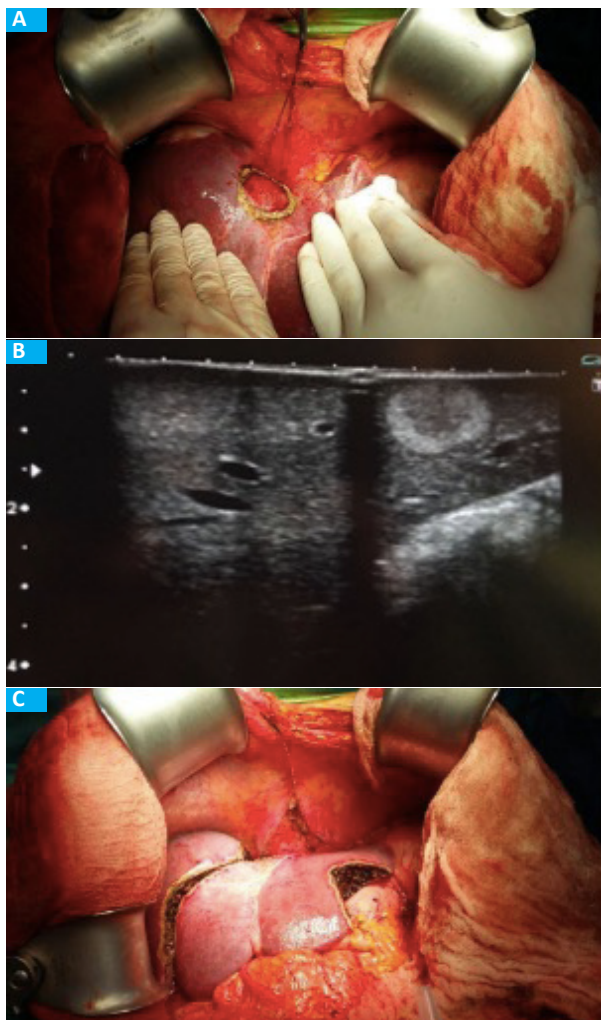
Three years after surgery, the patient continues with oncologic follow-up and receives chemotherapy due to multiple pulmonary metastases (Fig. 3).

**Discussion**

Surgical resection is the only potentially curative treatment for patients with synchronous colorectal liver metastases<sup>2</sup>. The underlying rationale for the use of preoperative chemotherapy in these patients is to provide early treatment of metastatic disease, reduce the rate of recurrence after surgery, evaluate tumor biology, improve patient selection for an aggressive surgical procedure, avoid unnecessary surgery in those with rapidly advancing disease, test tumor chemosensitivity, and adapt postoperative treatment<sup>3</sup>.

Adam et al.<sup>4</sup> reported the results in 58 patients (44%) who underwent hepatectomy after an objective tumor response (group 1), 39 (30%) after tumor stabilization (group 2), and 34 (26%) after tumor

■ FIGURE 2



First stage of ALPPS. A. Liver resection segment IV. B. Intraoperative ultrasound showing metastasis. C. Surgical bed of segments III, IV and liver transection.

■ FIGURE 3



Postoperative CT scans. A. One year after surgery, arterial phase. B. One year after surgery, portal phase. C. Two years after surgery, arterial phase. D. Two years after surgery, portal phase.

progression (group 3). The global recurrence was 78% and was lower in group 1 (68%) versus groups 2 and 3 (89% and 83%, respectively,  $P = 0.05$ ), associating poor outcomes after resection in case of tumor progression after neoadjuvant therapy.

In the classic approach, borderline liver metastases are resected later after the primary tumor has been approached first or simultaneously with the primary tumor; the time of tumor progression is minimized, but morbidity is high (not appropriate for patients who require major liver resection, elder patients and with locally advanced rectal cancer)<sup>5</sup>. The reverse strategy, also known as “liver-first”, is a downstaging approach and consists of systemic chemotherapy, followed by resection of colorectal liver metastases before the primary colorectal tumor is resected. Patients with minimal symptoms or asymptomatic colorectal cancer with locally advanced hepatic metastases may be submitted to the liver-first strategy with the aim of treating the systemic disease which affects the prognosis, avoiding unnecessary delays of the adjuvant therapy, and may downstage

previously liver metastases believed unresectable<sup>6</sup>.

Brouquet et al.<sup>3</sup> published the first study evaluating three different surgical strategies used to treat patients with synchronous colorectal liver metastases. They retrospectively analyzed the outcomes of 156 patients with synchronous colorectal liver metastases using three different approaches: classic ( $n = 72$ ), combined ( $n = 43$ ) and reverse ( $n = 27$ ). Patients with complete reverse approach had more and larger liver metastases and this difference was significant. Mortality rates and cumulative postoperative mortality for the combined, classic and reverse approaches were 5%, 3% and 0%, respectively, and 47%, 51% and 31%, respectively.

ALPPS is a novel variant of two-stage hepatectomy that combines portal vein ligation and parenchymal transection in the first stage<sup>7</sup>. We present a male patient with synchronous colorectal liver metastases with partial response to chemotherapy who underwent the ALPPS technique using the reverse approach. The technique proved to be safe and feasible in selected patients when performed by hepatopancreato-biliary surgeons.

#### Referencias bibliográficas /References

- Schlitt HJ, Hackl C, Lang SA. 'In-situ split' liver resection/ALPPS - Historical development and current practice. *Visc Med* 2017; 33(6):408-412. PMID: 29344513. DOI: 10.1159/000479850
- Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. The Liver-First Approach to the Management of Colorectal Cancer With Synchronous Hepatic Metastases. *JAMA Surg* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2018 May 8]; 148(4):385. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715907> PMID: 23715907
- Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey J-N, Rodríguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg* [Internet]. 2010 Jun [cited 2018 May 8]; 210(6):934-41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1072751510001249> PMID: 20510802
- Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* [Internet]. 2004 Dec [cited 2018 May 8]; 240(6):1052-61; discussion 1061-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570210> PMID: 15570210
- de Rosa A, Gómez D, Hossaini S, Duke K, Fenwick SW, Brooks A, et al. Stage IV colorectal cancer: Outcomes following the liver-first approach. *J Surg Oncol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2018 May 8]; 108(7):444-449. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24009161> PMID: 24009161
- Waisberg J. Liver-first approach of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: A reverse strategy. *World J Hepatol* [Internet]. 2015 [cited 2018 May 8]; 7(11):1444. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v7/i11/1444.htm>
- de Santibañes E, Clavien P-A. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the “ALPPS” approach. *Ann Surg* [Internet]. 2012 Mar [cited 2018 May 8]; 255(3):415-7. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-201203000-00002> PMID: 22330039