

Editorial por invitación

Oscar C. Andriani

Los avances en agentes antitumorales así como en los refinamientos técnicos y perioperatorios modificaron las tácticas y los criterios de reseccabilidad de tumores hepáticos primarios y secundarios. En casos complejos (por tamaño o número de lesiones), las estrategias para alcanzar la resección radical implican actuar sobre el tumor (quimioterapia sistémica o loco-regional con el intento de reducir el tamaño tumoral para realizar una ulterior resección más limitada y con mayores márgenes) o sobre el futuro remanente hepático (manipulación del flujo portal y la asociación de hepatectomías escalonadas). Estas dos alternativas no se superponen, sino que se complementan. Así, la lesión hepática producida por la quimioterapia puede ser un factor limitante al planificar la resección. La evolución de este abordaje combinado aliando quimioterapia y cirugía de remodelación³ fue progresando desde el primer concepto de hepatectomías en 2 tiempos, donde se actuaba sobre la mayor carga tumoral.¹ Luego derivó en asociarlas con la ligadura portal en el primer tiempo^{5,8} o la embolización portal en el intervalo.⁷ La última innovación es la asociación de la ligadura portal con la partición insitu en la primera etapa¹⁵, que fue luego denominada con el acrónimo "ALPPS"¹³, foco de la revisión realizada por Rochety col.¹¹ La transección parenquimatoso desencadenaría señales para que la hipertrofia del futuro remanente hepático (FRH) se consiga en forma acelerada (3-4 veces más rápido que cuando no se hace una partición). Tal como lo consignan los autores¹¹, la objetivación de la "hipertrofia" acelerada del primer caso que desencadenó la serie inicial¹⁴ fue casual.

El equipo dirigido por el Dr. Eduardo de Santibañes ha tomado la "pole-position" y se ha erigido en líder internacional sobre ALPPS, al tener la serie más numerosa acumulada en un solo centro.

El ALPPS ha generado polémicas desde sus comienzos. Algunos puntos merecen ser considerados para su debate:

Aspectos técnicos

La partición hepática interrumpe la formación de circulación porto-portal cruzada que podría interferir en la hipertrofia del hemihígado derecho. Por otro lado, al dividir el parénquima en el 1^{er} tiempo, el hígado no está congestivo ni posee la arterialización compensatoria observada en la 2^a etapa, provocada por la privación portal derecha. Una variante del ALPPS, cuyo objetivo no es buscar la regeneración acelerada del FRH

sino facilitar el segundo tiempo de la cirugía, se diseñó en 2008 en casos donde por una necesidad oncológica el segmento 4 debía ser removido. Por lo tanto, el hemihígado derecho (segmentos 5-6-7-8) queda ya dividido de la sección lateral izquierda (segmentos 2-3) y del lóbulo caudado (segmento 1). Los objetivos no se concentran entonces en la hipertrofia/hiperplasia acelerada sino en aislar el hemihígado que se resecará en el 2^o tiempo.⁴ Este procedimiento se podría denominar con el acrónimo de AnDDHE (Aislamiento y Deportalización Derechos en Hepatectomías Escalonadas) recreando la contemporaneidad y los orígenes del ALPPS. La duración del intervalo entre los 2 pasos también difiere, centrándose más en alejarse de un período proinflamatorio y catabólico generado por el 1^{er} paso y para hacer una "prueba de tiempo" para la selección de pacientes con potencial progresión.

Regeneración hepática acelerada

¿El aumento de tamaño equivale al aumento de la función? Algunos autores sostienen que parte del incremento de volumen podría deberse a congestión y/o edema celular. Sin embargo, algunas investigaciones experimentales al respecto demostrarían una proliferación en el tamaño nuclear y citoplasmático así como de la expresión del antígeno de proliferación nuclear (PCNA).²

Evaluación de la función hepática

Todavía no existe la prueba ideal para valorar la hipertrofia-función de manera precisa, pero la gammagrafía-HIDA sería la que más se aproxima, aunque todavía no se aplica más que en protocolos de investigación. Mientras tanto, la volumetría es el instrumento más utilizado para evaluar la regeneración.

Morbimortalidad

La complejidad del procedimiento se ve reflejada en la alta tasa de complicaciones (50-100%) en las diferentes series publicadas, con 36% de morbilidad severa.¹¹ Este hecho debilita el argumento sobre la ventaja de reiniciar rápidamente la quimioterapia. La incidencia de fístulas biliares, a veces agravadas o persistentes por secuestros biliares del segmento 4, es también más alta que en las hepatectomías tradiciona-

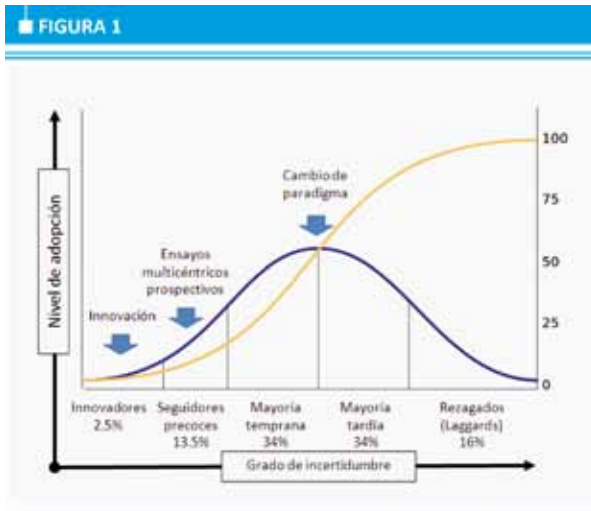


Figura 1. Estratificación de los adeptos a una innovación. Modificado de Rogers E.¹²

Innovadores: buscadores de nuevas ideas. Pueden sobrellevar un alto grado de incertidumbre.

Seguidores precoces: líderes de opinión en centros de alto volumen donde se deberían desarrollar estudios multicéntricos que ofrezcan evidencia científica.

Mayoría temprana: pragmáticos, adoptan y aplican el nuevo procedimiento de manera que éste sea difundido (y en este momento se podría considerar un cambio de paradigma).

Mayoría tardía (34%): conservadores, adoptan el cambio una vez que la evidencia cobra fuerza.

Rezagados (16%): últimos en aceptar el cambio por ser más tradicionalistas y tener menos tolerancia a la incertidumbre.

■ TABLA 1

| REGLAS | CARACTERISTICAS |
|-------------------------|---|
| Ventaja relativa | La innovación sería mejor que la idea a la que sustituye. Cuanto mayor es el grado de ventaja, más rápida la innovación es adoptada |
| Compatibilidad | Consistente con los valores y/o normas existentes |
| Complejidad | Grado de dificultad en comprender, desarrollar y aplicar la innovación |
| Validación | Capacidad de reproducir o ensayar la innovación |
| Observabilidad | Grado de "visualización" de los resultados |

Tabla 1. Reglas sobre la difusión de la innovación¹²

les. En una serie comparativa con hepatectomías en 2 tiempos convencionales, la incidencia de insuficiencia hepática posoperatoria, que muchas veces es letal², fue similar con ambas tácticas (9%)¹⁴. Esto demuestra que todavía se necesita de un predictor más preciso para valorar la función del FRH.

En el ALPPS, la mortalidad oscila entre el 7-15%, la más baja pertenece a la serie del Hospital Italiano¹¹, mientras que las cifras aceptadas para la cirugía hepática compleja es del 4-6%¹⁴

Aspectos oncológicos

Al ser una estrategia difundida desde hace sólo dos años, no se pueden obtener conclusiones acerca del seguimiento a largo plazo. Todas las series se focalizan más en aspectos técnicos mezclando diferentes patologías. El argumento sobre la mayor tasa de reseccabilidad del ALPPS (93-100%¹¹ vs. 77-86% obtenida en hepatectomías en dos tiempos)^{3,9} se basa en evitar la progresión acortando el intervalo entre ambas resecciones^{2,11}. Sin embargo, con la exhaustiva estadificación durante la 1ª etapa, similar en ambos procedimientos, no sería suficiente para descartar micrometástasis. Se sabe que si no se "limpia" el FHR, la manipulación del flujo portal estimula el crecimiento tumoral 16 veces más que los hepatocitos normales⁶. En estudios experimentales basados en hepatectomías mayores, se demostró que los hepatocitos sufren múltiples cambios en la ploidía durante el proceso de regeneración, quizás predisponiendo a un proceso de oncogénesis si existiesen células aneuploides que recibieran el mismo estímulo proliferativo¹⁰. Si este mismo proceso se desarrollara en humanos, los potenciales focos de micrometástasis o células neoplásicas "durmientes" podrían desarrollar metástasis en el FHR. Este fenómeno podría explicar por qué entre 15 y 35% de los pacientes sometidos a una hepatectomía en dos tiempos no accede a la 2ª etapa de la cirugía por presentar progresión (la mayoría de las veces en el FHR). El corto intervalo entre las dos etapas, por ende aumenta la reseccabilidad, pero a expensas de una menor selección de pacientes.

Reflexiones finales

Algunas de las acepciones aceptadas por la Real Academia Española para la palabra "revolución", son: "...cambio rápido y profundo... inquietud, alboroto...". La introducción del ALPPS ha generado en el campo de la cirugía hepática esos mismos efectos: alboroto (controversias) inquietud según los resultados de la primera serie publicada¹⁵ y asimismo un cambio rápido y profundo en la perspectiva del tratamiento quirúrgico, fundamentalmente de las metástasis hepáticas consideradas como "marginal o potencialmente reseccables".

Pocos adelantos en cirugía han tenido un im-

pacto en la comunidad quirúrgica internacional como éste, comparable con la colecistectomía laparoscópica. Muchos expertos cirujanos Hepato-pancreato-biliares (HPB) han expresado su opinión al respecto, generando debates sobre algunos interrogantes aún no resueltos.

La difusión de innovaciones es una teoría que explica los procesos de divulgación de nuevas noticias en diferentes sociedades. Existen diferentes estratos en la adopción de una innovación (Figura1) y a su vez

de acuerdo con las características de esa innovación, la aceptación será más o menos rápida (Tabla 1).

El ALPPS se encuentra en una etapa de aceptación por seguidores tempranos y todavía quedan interrogantes y controversias que el equipo liderado por el Dr. de Santibañes está en el camino de esclarecer pero, hasta conocer más profundamente los mecanismos de regeneración y los resultados a largo plazo, se debería tener cautela en su aplicación masiva.–

Referencias bibliográficas

- 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(6):777-85.
- Álvarez FA, Ardiles V, de Santibañes E. The ALPPS Approach for the Management of Colorectal Carcinoma Liver Metastases. *Current-Colorectal CancerReports* 2013; 9(2):168-77.
- Andriani O C, Fauda M, Gondolesi G E, González Campaña A, Podesta L G, Rowe C. Cirugía de remodelación hepática para el tratamiento de metástasis inicialmente irresecables. *Rev Argent Cirug*, 2010; 98(5-6):142-151.
- Andriani OC. Long-term results with associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS). *Ann Surg* 2012; 256(3):e5.
- Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B, Ferrero A, Regge D, Delperio JR. 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(10):978-82.
- Elias D, De Baere T, Roche A, Ducreux M, Leclere J, Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg* 1999 Jun; 86(6):784-8
- Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber J-C, Bachelier P. A Two-Stage Hepatectomy Procedure Combined With Portal Vein Embolization to Achieve Curative Resection for Initially Unresectable Multiple and Bilobar Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* 2004; 240(6):1037-51.
- Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *J Am Coll Surg* 2003; 197(1):164-170.
- Lam VW1, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2013;15(7):483-91.
- Riehle KJ, Dan YY, Campbell JS, Fausto N. New Concepts in Liver Regeneration. *J GastroenterolHepatol* 2011; 26(Suppl 1):203–12.
- Rochet S, Leiva Espinoza J, Álvarez F, Goransky J, de Santibañes M, Ardiles V, de Santibañes E. Asociación de partición hepática y ligadura portal para hepatectomía diferida (ALPPS) en pacientes con enfermedad hepática avanzada. *Rev Argent Cirug* 2014; 106(1):19-30
- Rogers EM. Diffusion of innovations. 3rd ed. New York: Free Press (Mc Millan); 1983.
- de Santibanes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg* 2012;255(3): 415-7.
- Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Tschuur C, Sergeant G, Amacker N, et al. ALPPS Offers a Better Chance of Complete Resection in Patients with Primarily Unresectable Liver Tumors Compared with Conventional Hepatectomies: Results of a Multicenter Analysis. *World J Surg*. 2014; 38 (6):1510-9
- Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, 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(3):405-14.