

ALPPS en cáncer colorrectal sincrónico en tiempos de COVID-19

ALPPS in synchronous colorectal cancer in times of COVID-19

Mateo Poupard^{1,2} , Enrique L. Icardo^{1,2} , Néstor Fernández Céspedes³ , Ricardo A. Torres¹ , Raúl D. Orban¹ , Gustavo E. Schmidt^{1,2} 

1. Hospital Escuela Gral. José F. de San Martín, Corrientes. Argentina.
2. Grupo Quirúrgico HPB NEA. Argentina.
3. Servicio de Oncología, Centro Médico, Corrientes. Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.
Conflicts of interest
None declared.

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

RESUMEN

Durante la pandemia por SARS-CoV-2 evidenciamos un aumento de la morbimortalidad secundario a procedimientos quirúrgicos. Se estima una mortalidad a los 30 días del 19,1% en cirugías programadas y del 26% en procedimientos quirúrgicos de emergencia, y alrededor de la mitad de los pacientes que se someten a cirugía estando infectados con SARS-CoV-2 experimentan complicaciones pulmonares posoperatorias. Los tratamientos oncológicos sufrieron deficiencias en nuestro país debido a las limitantes secundarias a la emergencia sanitaria, en cuanto a capacidad de internación e implementación de los tratamientos quimioterápicos. Informamos la primera cirugía de ALPPS (associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy) realizada en el nordeste argentino en una paciente con metástasis colorrectales múltiples en contexto de la pandemia por SARS-CoV-2, con buenos resultados.

■ **Palabras clave:** cáncer colorrectal, metástasis hepáticas, ALPPS, trombosis, ligadura de la vena porta, SARS-CoV-2, COVID 19.

ABSTRACT

During the SARS-CoV-2 pandemic, we observed an increase in morbidity and mortality secondary to surgical procedures. The mortality rate for elective surgery is estimated at 19.1% and is 26% for emergency procedures. Additionally, approximately half of patients who undergo surgery while infected with SARS-CoV-2 experience postoperative pulmonary complications. Due to limitations caused by the health emergency, cancer treatments in our country have been affected in terms of hospitalization capabilities and implementation of chemotherapy treatments. We report the first ALPPS (associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy) procedure performed in northeastern Argentina on a patient with multiple colorectal metastases during the SARS-CoV-2 pandemic, with successful outcomes.

■ **Keywords:** colorectal cancer, liver metastasis, ALPPS, thrombosis, portal vein ligation, SARS-CoV-2, COVID 19.

Recibido | Received
10-04-22
Aceptado | Accepted
25-07-22

ID ORCID: Mateo Poupard, 0000-0002-9272-9792; Enrique L. Icardo, 0000-0003-0408-5163; Néstor Fernández Céspedes, 0000-0002-3415-7415; Ricardo A. Torres, 0000-0002-7551-5872; Raúl D. Orban[†], 0000-0003-2357-6064; Gustavo E. Schmidt, 0000-0002-7125-5495.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declara el 11 de marzo de 2020 el brote del nuevo coronavirus (COVID-19) como una pandemia. Por ello se destinó la casi totalidad de los recursos sanitarios para enfrentar esta enfermedad incompletamente descripta. En la Argentina se declara el aislamiento social, preventivo y obligatorio (ASPO) y seguidamente el distanciamiento social, lo cual, ante una patología de consecuencias inciertas, esta política se consideró adecuada transitoriamente. Sin embargo, se han verificado consecuencias inmensurables en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles y patologías oncológicas, debido a que los pacientes evitaron ir a hospitales por temor a infectarse^{1,2}.

Los pacientes oncológicos son más susceptibles a infecciones debido a su estado inmunosupresor sistémico causado por la malignidad y los tratamientos, como la quimioterapia o la cirugía³. Por lo tanto, estos pacientes podrían tener un mayor riesgo de COVID-19 y un peor pronóstico.

Debido a esto y a la espera de un momento más propicio, hemos observado tratamientos quimioterápicos prolongados, pérdidas del seguimiento, e imposibilidad de brindar intervenciones quirúrgicas ante la demanda durante la emergencia sanitaria. Esto fue ocasionado como medidas para prevenir o disminuir contagios entre el personal de salud y evitar una mortalidad mayor posquirúrgica en pacientes con COVID-19 positivo.

El riesgo de insuficiencia hepática posoperatoria es la limitante más importante para el tratamiento de pacientes con tumores hepáticos malignos. Informamos una cirugía de ALPPS (associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy) realizada como experiencia inicial por un equipo de cirujanos hepatobiliopancreáticos durante la pandemia por SARS-CoV-2 en un hospital público del Nordeste argentino.

Presentamos una paciente de sexo femenino, de 45 años (Performance status de 0). Fue derivada a nuestro centro con índice de masa corporal (IMC) de 28, hemicolecotomía izquierda más ileostomía de

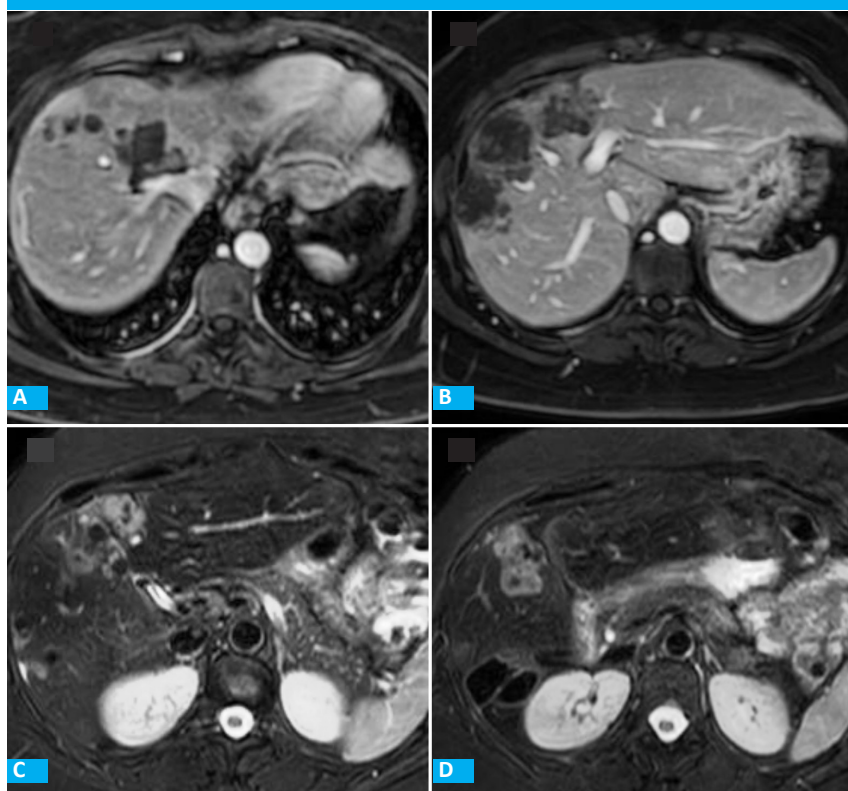
protección con abordaje convencional por adenocarcinoma de colon sincrónico, con metástasis consideradas irresecables por el cirujano actuante, 2 meses antes de la instauración de las restricciones por la pandemia. Informe anatomopatológico: adenocarcinoma de colon; K-ras: mutación PG12D. Marcadores tumorales: Ca19-9 >10 000 (< 37 UI/ mL); antígeno carcino embrionario (CEA) > 10.000 (< 5 ng/ mL).

Recibió 4 ciclos de capecitabina, oxaliplatino y bevacizumab, y se observó una disminución de los marcadores tumorales: CA19-9 1280 UI/ mL; CEA 470 ng/mL y enfermedad estable por tomografía computarizada (TC). Completó 8 ciclos del esquema quimioterápico con respuesta favorable (Ca19-9 160 UI/mL; CEA 35 ng/mL). La resonancia magnética nuclear (RMN) informó hígado con múltiples lesiones infiltrativas, pseudonodulares, confluentes, con necrosis central, en segmentos IV, V, VII y VIII, señal heterogénea, signos restrictivos en difusión, realce heterogéneo con gadolinio (Fig. 1), y disminución del tamaño de las lesiones hepáticas en segmento V, VIII en comparación con estudio previo. La video colonoscopia no mostró hallazgos patológicos a los 8 meses de iniciado el tratamiento quimioterápico. Durante las restricciones por la pandemia (noviembre de 2020), dada la situación epidemiológica, con retrasos en la dispensación de medicamentos, horas de quirófano restringidas y personal médico acotado, se continuó con 2 ciclos del mismo esquema (Ca19-9 63 UI/mL; CEA 26 ng/mL) y posterior mantenimiento

con capecitabina más bevacizumab. Esto también se retrasó por sintomatología respiratoria de la paciente, quien presentó hisopado nasofaríngeo positivo para COVID-19, que obligó a su aislamiento e interrupción del tratamiento hasta la resolución sintomática.

Luego de la 2.^a dosis de vacuna, la paciente fue evaluada por un equipo multidisciplinario, con volumetría hepática insuficiente. Se decidió como único procedimiento factible cirugía de ALPPS, y se realizó el primer tiempo quirúrgico por abordaje subcostal derecho ampliado con proyección sub xifoidea, liberación de ligamentos suspensorios hepáticos, ecografía intraoperatoria sin evidencias de lesiones en segmentos III, II y I. Se realizó una colecistectomía, identificación del pedículo hepático y ligadura de vena porta derecha, demarcación de línea de Cantlie, transección hepática con aspirador ultrasónico a la derecha del ligamento falciforme hasta visualizar la vena cava. Se produjo un sangrado de 500 cm³ durante la transección del parénquima hepático. Se cubrió el hígado deportalizado con bolsa plástica estéril. Cursó el 1.^{er} día de internación en Unidad de Terapia Intensiva (UTI), y tuvo un egreso hospitalario el 3.^{er} día posoperatorio. Se evaluó mediante TC con volumetría el 10.^o día, y se observó un volumen hepático residual (VHR) de 350 cm³ para un previo de 210 cm³ estimado en el preoperatorio, que comprendió un crecimiento del VHR del 19 al 31,3% del volumen hepático total (VHT). Se procedió a realizar el 2.^o tiempo del ALLPS el 13.^{er} día, y se completó la triseccionectomía

■ FIGURA 1



RMN de abdomen con contraste y sin él, múltiples lesiones hepáticas metastásicas. A y B: axial T1 con contraste. C y D: axial STIR

derecha mediante la individualización del pedículo hepático derecho, sección de vena suprahepática derecha y media con 2 suturas mecánicas de 60 mm de color blanco (Fig. 2). Se produjo un sangrado intraoperatorio de 1000 mL. Evolucionó en UTI al con fístula biliar de 200 mL/día por drenaje en el sitio de transección en el 3^{er} día posoperatorio, y neumonía el 5^o día posoperatorio. Se rescató en hemocultivos *Klebsiella pneumoniae* y se indicó el tratamiento antibiótico dirigido. El 15^o día posoperatorio se otorgó su egreso hospitalario.

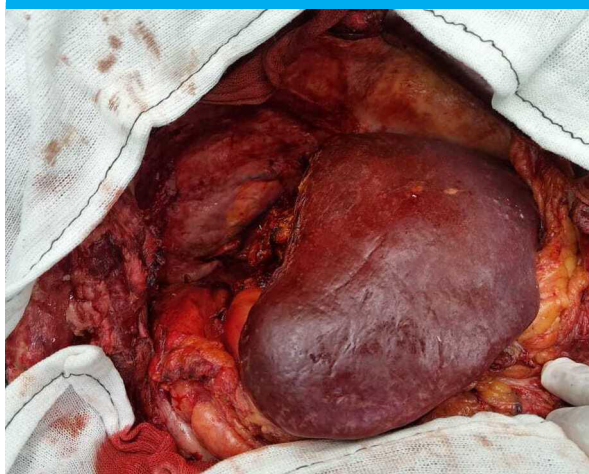
Al 27^o día posoperatorio inició un cuadro de edema de miembros inferiores asociado a disnea, tos, fiebre, drenaje abdominal con 80 mL de líquido bilioso. El hisopado nasofaríngeo dio positivo para COVID-19; la TC con infiltrados bilaterales se mostró en concordancia con el diagnóstico, en tanto la ecografía Doppler de miembros inferiores reveló trombosis profunda bilateral a pesar del tratamiento profiláctico instaurado a las 48 horas del posoperatorio hasta ese entonces. Se realizó su tratamiento y se le otorgó el alta hospitalaria al cumplir el aislamiento. Se realizó drenaje percutáneo por colección residual abdominal y se le retiraron los drenajes al cumplir el 3^{er} mes posoperatorio.

La anatomía patológica indicó metástasis hepáticas múltiples de adenocarcinoma bien diferenciado de colon y márgenes libres de lesión.

Durante la primera y segunda ola de la pandemia por SARS-CoV-2 se concentró casi la totalidad de los recursos del sistema de salud a enfrentarla, lo que generó paralelamente dificultades para el seguimiento de pacientes oncológicos en el sistema sanitario provincial. En nuestro caso, durante el seguimiento por Oncología, la realización de estudios se vio dificultada por las restricciones en los traslados, el personal acotado por contagios, el temor de los pacientes a visitar instalaciones sanitarias, además de no disponer de tomografía por emisión de positrones (PET) en la provincia durante el período de evaluación de la paciente.

Debido a que los pacientes oncológicos tienen casi el doble de probabilidades de infectarse con SARS-CoV-2 y presentar eventos más graves en comparación con los pacientes no oncológicos (39% versus 8%, respectivamente; $p = 0,0003$), se plantea para las áreas endémicas en pandemia, y en futuros ataques de enfermedades infecciosas graves, considerar posponer in-

■ FIGURA 2



Segundo tiempo del ALPPS

tencionalmente la quimioterapia adyuvante o la cirugía electiva durante la enfermedad estable⁴. El-Boghdadly y col. publicaron que la cirugía en las 7 semanas posteriores a la infección por COVID-19 se asoció a mayor morbilidad, y propusieron no realizar cirugías programadas en ese lapso, a menos que el riesgo de posponer la cirugía lo supere⁵.

La resección quirúrgica es el único tratamiento con potencial curativo para pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas sincrónicas⁶. Ante la merma de casos de SARS-CoV-2 en nuestro medio en octubre del año 2021, se decidió la conducta quirúrgica, fundamentada en el contexto epidemiológico y en el estado oncológico y clínico de la paciente. El porcentaje de eventos respiratorios posoperatorios fue mayor de lo esperado, e incluyó una readmisión por reinfección por COVID-19. A pesar de la profilaxis instaurada, adjudicamos el evento trombótico al elevado puntaje (score) de Caprini.

Aquí presentamos el caso de un abordaje quirúrgico con técnica ALPPS en terapia clásica durante la pandemia por SARS-CoV-2, en una paciente con metástasis sincrónicas de cáncer colorrectal con respuesta parcial a la quimioterapia, y fue el primer ALPPS descrito en el Nordeste argentino, realizado por especialistas en cirugía hepato-bilio-pancreática.

■ ENGLISH VERSION

The World Health Organization (WHO) declared the outbreak of the new coronavirus disease (COVID-19) a pandemic on March 11, 2020. For this reason, almost all the healthcare resources were exclusively dedicated to the care of this incompletely described disease. The Argentine government decreed social, preventive, and mandatory isolation (SPMI) as well as social distancing. This was an appropriate

temporary policy adopted in response to a disease with uncertain consequences. However, this policy had immeasurable consequences for patients with non-communicable diseases and cancer, as they avoided hospital visits to avoid infection^{1,2}.

Cancer patients are more prone to infections because they are immunosuppressed because of the disease and treatments, such as chemotherapy or

surgery³. Therefore, patients with cancer could be at higher risk for adverse COVID-19 outcomes.

As a result, and while waiting for a more favorable moment, we have observed prolonged chemotherapy treatments, loss of follow-up, and impossibility of performing surgical interventions during the health emergency. These measures were taken to prevent or reduce transmission to the healthcare workers and to avoid higher postoperative mortality in COVID-19-positive patients.

The main limitation in the treatment of patients with malignant liver tumors is the risk of posthepatectomy liver failure. We report a case of ALPPS (associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy) procedure performed as a first experience by a team of hepatobiliary and pancreatic surgeons during the SARS-CoV-2 pandemic in a public hospital in northeastern Argentina.

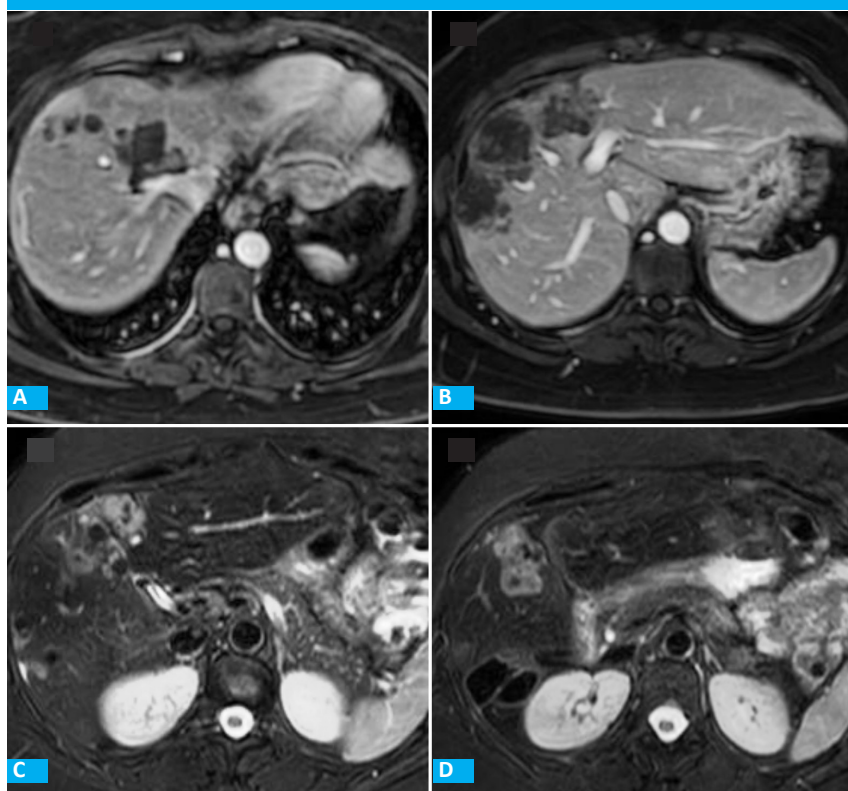
A 45-year-old female patient with a performance status of 0 and body mass index (BMI) of 28 was referred to our center. She had a history of left conventional hemicolectomy plus protective ileostomy for colorectal adenocarcinoma with unresectable synchronous metastases according to the treating surgeon. The surgical procedure had been performed 2 months before the pandemic lockdown. Pathology report: colorectal adenocarcinoma; KRAS.pG12D mutation. Tumor markers: CA 19-9 > 10,000 (< 37 IU/mL); carcinoembryonic antigen (CEA) > 10,000 (< 5 ng/mL).

After 4 cycles of capecitabine, oxaliplatin,

and bevacizumab, the tumor markers decreased (CA19-9: 1280 UI/ mL; CEA: 470 ng/mL). Additionally, the computed tomography (CT) scan showed that the disease was stable. The patient completed 8 cycles of chemotherapy, with favorable response (Ca 19-9: 160 UI/mL; CEA: 35 ng/mL). The magnetic resonance imaging (MRI) showed a liver with multiple pseudonodular, confluent, infiltrative lesions with central necrosis in segments IV, V, VII and VIII, heterogeneous signal intensity, restricted diffusion, and heterogeneous enhancement with gadolinium (Fig. 1). The size of liver lesions in segments V and VIII had decreased compared with the previous scan. A colonoscopy performed 8 months after the initiation of chemotherapy did not reveal any abnormalities. During the pandemic lockdown in November 2020, drug dispensing was delayed, operating room hours were restricted, and there was a shortage of medical personnel. As a result, two additional cycles of the same regimen were administered (Ca 19-9: 63 IU/mL; CEA: 26 ng/mL), followed by maintenance therapy with capecitabine plus bevacizumab. The treatment was delayed due because the patient developed respiratory symptoms and tested positive for COVID-19 on a nasopharyngeal swab. Therefore, the patient had to be isolated, and the treatment was interrupted until the symptoms resolved.

After receiving the 2nd dose of the vaccine, the patient was evaluated by a multidisciplinary team. As the liver volume was insufficient, ALPPS was considered

■ FIGURE 1



MRI of the abdomen with and without contrast agent showing multiple liver metastases. A and B: axial T1-weighted images with contrast agent. C and D: axial STIR

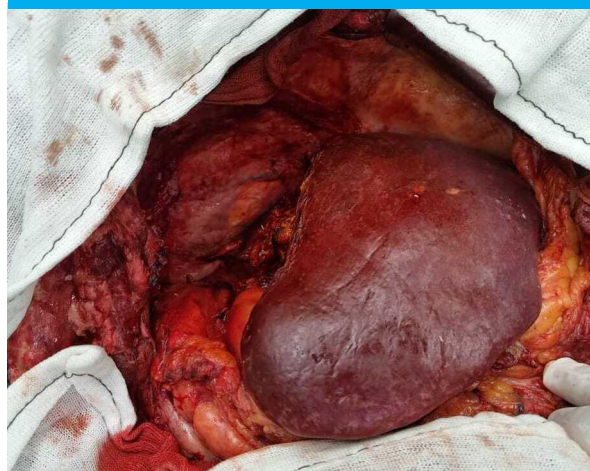
the only treatment feasible. The first stage of the procedure was performed through a conventional approach via a right subcostal incision with extension to the subxiphoid region. After dissecting the hepatic ligaments, the intraoperative ultrasound did not show lesion in liver segments III, II and I. 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 right side of the falciform ligament using ultrasonic surgical aspirator until the vena cava was visualized. Blood loss of 500 mL occurred during parenchymal transection. The portally deprived liver lobe was covered with a sterile plastic bag. The patient stayed 24 hours in the intensive care unit (ICU) and was discharged on postoperative day 3. The future liver remnant was evaluated on postoperative day 10 by CT volumetry. The residual liver volume (RLV) was 350 cm³ and the preoperative volume was 210 cm³, corresponding to an increase of the RLV from 19% to 31.3% of the total liver volume (TLV). The second stage of the ALPPS procedure was carried out on postoperative day 13. The right pedicle was individualized, the right and middle hepatic veins were divided using 60-mm linear staplers with white cartridge, and trisectionectomy was completed (Fig. 2). Intraoperative blood loss was 1000 mL. During her stay in the ICU, the patient evolved with biliary leak on postoperative day 3 with drainage of 200 ml of bile per day through the drain tube placed near the transection site. On postoperative day 5, pneumonia was diagnosed. Blood cultures were positive for *Klebsiella pneumoniae* and the corresponding antibiotic therapy was started. The patient was discharged on postoperative day 15.

On postoperative day 27, the patient developed lower extremity edema associated with dyspnea, coughing, fever and drainage of 80 mL of bile through the abdominal drain tube. The nasopharyngeal swab test was positive for SARS-CoV-2. The CT scan indicated bilateral infiltrates consistent with COVID-19, while the Doppler ultrasound of the lower limbs revealed bilateral deep venous thrombosis despite receiving prophylactic treatment that had been initiated 48 hours postoperatively. Treatment was initiated and the patient was discharged after completing isolation. Percutaneous drainage was performed to address the residual abdominal collection. The drains were removed three months after the operation.

The pathology examination reported the presence of multiple liver metastases of well-differentiated colorectal adenocarcinoma and clear margin.

During the first and second waves of the SARS-CoV-2 pandemic, the healthcare system focused almost exclusively on managing the pandemic. This resulted in challenges for monitoring cancer patients within the provincial healthcare system. In our case, during cancer

■ FIGURA 2



Second stage of ALPPS

monitoring, it was difficult to perform tests due to travel restrictions, staff shortage caused by contagion, patients' fear of visiting health facilities, and the unavailability of positron emission tomography (PET) in the province while the patient was being evaluated.

As cancer patients are almost twice as likely to be infected with SARS-CoV-2 and have more chance of more severe events compared to non-cancer patients (39% versus 8%, respectively; $p = 0.0003$), it may be advisable to consider intentional postponing of adjuvant chemotherapy or elective surgery for stable cancer in endemic areas during a pandemic⁴. El-Boghdady et al. reported that surgery performed within 7 weeks after COVID-19 infection was associated with increased morbidity and mortality. Therefore, they proposed that elective surgery should not be performed during this period unless the risk of postponing surgery outweighs it⁵.

Surgical resection is the only potentially curative treatment for patients with synchronous colorectal liver metastases⁶. Given the decrease in the number of SARS-CoV-2 cases in our environment in October 2021, surgery was decided based on the epidemiological context and the patient's oncologic and clinical status. The rate of postoperative respiratory events was greater than expected, including reinfection and hospital readmission due to COVID-19. Although the patient was receiving deep venous thrombosis prophylaxis, we attributed the thrombotic event to the high Caprini score.

In this paper we report the case of a surgical approach using the classical ALPPS technique during the SARS-CoV-2 pandemic in a patient with synchronous metastasis of colorectal cancer who had partially responded to chemotherapy. The procedure was performed by specialists in hepatobiliary and pancreatic surgery and was the first of its kind described in northeastern Argentina.

Referencias bibliográficas /References

1. COVID Surg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet*. 2020;396(10243):27-38. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31182-X.
2. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Filardi PP, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J*. 2020; 41(22): 2083-8.
3. Kamboj M, Sepkowitz KA. Nosocomial infections in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2009; 10(6): 589-97.
4. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020; 21(3): 335-7.
5. El-Boghdadly K, Cook TM, Goodacre T, Kua J, Blake L, Denmark S, et al. SARS-CoV-2 infection, COVID-19 and timing of elective surgery: A multidisciplinary consensus statement on behalf of the Association of Anaesthetists, the Centre for Peri-operative Care, the Federation of Surgical Specialty Associations, the Royal College of Anaesthetists and the Royal College of Surgeons of England. *Anaesthesia*. 2021; 76(7): 940-6.
6. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. *JAMA Surg*. 2013; 148(4): 385-91.