

DIVISÃO HEPÁTICA ASSISTIDA COM EMBOLIZAÇÃO DA VEIA PORTA PARA HEPATECTOMIA REGRADA USANDO RADIOFREQUÊNCIA PERCUTÂNEA

Percutaneous radiofrequency assisted liver partition with portal vein embolization for staged hepatectomy (PRALPPS)

Mariano E. GIMÉNEZ^{1,2,3,4}, Eduardo J. HOUGHTON^{1,2,6}, C. Federico DAVRIEUX^{2,3,4}, Edgardo SERRA^{2,8}, Patrick PESSAUX^{3,4,5}, Mariano PALERMO^{1,2}, Pablo A. ACQUAFRESCA², Caetano FINGER^{2,7}, Bernard DALLEMAGNE^{3,4,5}, Jacques MARESCAUX^{3,4}

Como citar este artigo: Giménez ME, Houghton EJ, Davrieux CF, Serra E, Pessaux P, Palermo M, Acquafresca PA, Finger C, Dallemagne B, Marescaux J. Divisão hepática assistida com embolização da veia porta para hepatectomia regrada usando radiofrequência percutânea. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2018;31(1):e1346. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1346

Trabalho realizado na ¹University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ²Docencia Asistencia Investigación en Cirugía Invasiva Mínima (DAICIM) Foundation, Buenos Aires, Argentina; ³Institut Hospitalo-Universitaire (IHU), Strasbourg, France; ⁴Institut de Recherche contre les Cancers de l'Appareil Digestif (IRCAD), Strasbourg, France; ⁵Novel Hôpital Civil, University of Strasbourg, Strasbourg, France; ⁶Hospital Bernardino Rivadavia, Buenos Aires, Argentina; ⁷Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires, Argentina; ⁸Centro Integral de Endocrinología y Nutrición (CIEN) Center, Argentina.

DESCRITORES-Embolização. Hepatectomia. Radiofrequência. Veia porta.

Correspondência:

Mariano Giménez
Email: marianoegimenez@gmail.com.

Fonte de financiamento: IHU, IRCAD and DAICIM Foundation

Conflito de interesse: O professor Jacques Marescaux é o presidente da IRCAD e IHU-Strasbourg, financiados em parte por Karl Storz, Medtronic e Siemens Health Care

Recebido para publicação: 05/12/2017
Aceito para publicação: 08/02/2018

HEADINGS - Embolization. Hepatectomy. Radiofrequency. Portal vein.

RESUMO - Racional: Quando grande ressecção hepática é necessária, às vezes, o fígado remanescente não é suficiente para manter a função hepática e os pacientes são mais propensos a desenvolver insuficiência hepática após a operação. **Objetivo:** Testar a hipótese de que a realização de uma divisão do fígado com radiofrequência percutânea mais a embolização percutânea da veia porta (PROPS) para a hepatectomia regrada em porcos é viável. **Métodos:** Quatro porcos (*Sus scrofa domestica*) ambos os sexos com pesos entre 25 a 35 kg foram submetidos à embolização percutânea da veia porta com espirais da veia porta esquerda. Por TC contrastada, a diferença entre o parênquima hepático correspondente à zona embolizada e a normal foi identificada. Imediatamente, usando a fusão de imagens entre ultrassom e CT guiada, as agulhas de radiofrequência foram colocadas percutaneamente e depois foram cortando até a partição do fígado estar completa. Finalmente, a hepatectomia foi completada com abordagem laparoscópica. **Resultados:** Todos os animais sobreviveram aos procedimentos, sem complicações. O sucesso do processo de embolização do portal foi confirmado por portografia e CT. Na análise macroscópica das peças, analisou-se a profundidade da ablação. O hilo hepático foi respeitado. Por outro lado, a posição correta do material de embolização na veia porta esquerda também pôde ser observada. **Conclusão:** "Partição do fígado assistida por radiofrequência percutânea com embolização da veia porta" (PRALPPS) é um procedimento viável.

ABSTRACT - Background: When a major hepatic resection is necessary, sometimes the future liver remnant is not enough to maintain sufficient liver function and patients are more likely to develop liver failure after surgery. **Aim:** To test the hypothesis that performing a percutaneous radiofrequency liver partition plus percutaneous portal vein embolization (PRALPPS) for stage hepatectomy in pigs is feasible. **Methods:** Four pigs (*Sus scrofa domestica*) both sexes with weights between 25 to 35 kg underwent percutaneous portal vein embolization with coils of the left portal vein. By contrasted CT, the difference between the liver parenchyma corresponding to the embolized zone and the normal one was identified. Immediately, using the fusion of images between ultrasound and CT as a guide, radiofrequency needles were placed percutaneously and then ablated until the liver partition was complete. Finally, hepatectomy was completed with a laparoscopic approach. **Results:** All animals have survived the procedures, with no reported complications. The successful portal embolization process was confirmed both by portography and CT. In the macroscopic analysis of the pieces, the depth of the ablation was analyzed. The hepatic hilum was respected. On the other hand, the correct position of the embolization material on the left portal vein could be also observed. **Conclusion:** "Percutaneous radiofrequency assisted liver partition with portal vein embolization" (PRALPPS) is a feasible procedure.

INTRODUÇÃO

Quando uma ressecção hepática extensa é necessária, às vezes o futuro remanescente do fígado (FLR) não é suficiente para manter a função hepática adequada e os pacientes são mais propensos a desenvolver insuficiência hepática após a operação^{9,10}. Para evitar essa situação indesejável, em pacientes com função hepática normal e com menos de 20-30% de FLR, a embolização percutânea da veia porta (PVE) era o padrão-ouro para atingir sua hipertrofia. Embora seja uma boa abordagem e uma técnica com alta taxa de sucesso, leva entre quatro a seis semanas para atingir o objetivo da hipertrofia, e, enquanto isso, os tumores podem continuar crescendo e pior, aparecendo mais⁸. Para melhorar isso, Schnitzbauer et al²¹ introduziram uma nova técnica chamada associação de partição hepática e ligadura de veia porta para hepatectomia em estágio (ALPPS). É um procedimento com duas etapas. O primeiro consiste em um procedimento aberto no qual se realiza ligadura dos

ramos portais que alimenta o lado a ser ressecado mais uma partição de fígado. O segundo passo é a hepatectomia. Esta técnica foi comprovada para aumentar a FLR em menos de 10 dias e entre 40-80% de crescimento do volume, evitando a formação de vasos colaterais²⁶. Foi abordagem promissora, exceto por altas taxas de morbidade e mortalidade em 70% e 10%, respectivamente⁸. Por essa razão, muitas variantes desta técnica foram desenvolvidas²⁶. Entre elas, Mini ALLPS foi descrito por De Santibañes et al⁶. Apesar de ser um procedimento menos complexo, ainda permanece como operação aberta em dois estágios, com morbidade não desprezível⁸. Então, Jiao e cols. apresentaram a divisão do parênquima hepático assistido com radiofrequência realizada laparoscopicamente e denominou-o como partição hepática assistida por radiofrequência com ligadura de veia porta (RALPP). Além disso, outras fontes de energia foram usadas em animais¹⁹ e também em seres humanos, como Gringeri et al¹² na chamada "ablação por micro-ondas laparoscópica e ligadura de veia porta para hepatectomia em estágios (LAPS)". Todas elas têm algo em comum: a abordagem menos invasiva para reduzir a morbidade e a mortalidade.

Portanto, para manter essa evolução, neste estudo apresenta-se uma nova técnica chamada "Partição de fígado assistida por radiofrequência percutânea com embolização da veia porta (PRALLPS)" para demonstrar sua viabilidade.

MÉTODOS

Animais e protocolo

Este é um estudo prospectivo e experimental em animais aprovado pelo Comitê de Ética da IHU. Foi realizado no IHU Strasbourg, França, em conjunto com a DAICIM Foundation de dezembro de 2016 a julho de 2017.

Os três princípios de ética (refinamento, substituição e redução) foram rigorosamente adotados^{6,16}. Quatro porcos (*Sus scrofa domesticus*) foram utilizados, ambos sexos, com pesos entre 25-35 kg. Os animais foram alojados em gaiolas individuais, respeitando o ciclo circadiano da luz-escuridão e com umidade e temperatura constantes. O ambiente foi enriquecido pela presença de brinquedos. No dia anterior à operação, o animal estava em jejum durante 24 h, mas com acesso livre à água. A ansiedade relacionada ao movimento da gaiola para a sala de operação e/ou plataforma de imagem foi controlada por injeção intramuscular de cetamina (20 mg/kg) + azaperona (2 mg/kg, Stresnil, Janssen-Cilag, Bélgica) 1 h antes do procedimento. A indução foi realizada com injeção intravenosa de propofol (3 mg/kg) + pancurônio (0,2 mg/kg). A anestesia foi mantida com 2% de isoflurano. Os porcos foram sacrificados por injeção de uma dose letal de anestesia geral com cloreto de potássio.

O protocolo do estudo consistiu em intervenção (partição de fígado por radiofrequência + PVE), eutanásia em dois porcos e explante do fígado, e segunda intervenção nos dois porcos restantes (hepatectomia laparoscópica) com posterior eutanásia.

Técnica de PVE e partição percutânea de fígado por radiofrequência

O procedimento começou com a embolização percutânea da veia porta esquerda. Para isso, realizou-se ultrassom abdominal (US, Acuson S 3000 - Siemens) localizando o fígado⁹. Um ramo da veia porta direita foi identificado. Sob a orientação ultrassonográfica, a veia foi acessada usando uma agulha Chiba 21 G (Cook). A posição foi confirmada pela injeção de contraste através da agulha sob controle fluoroscópico (Artis Zeego - Siemens). Portografia foi feita. Uma vez dentro da veia, um guia (Guidewire 0.018" - Cook) foi introduzido. A agulha foi substituída por um introduzidor (Neff Introducer Set - Cook) usando a técnica de Seldinger. Através do apresentador, um cateter (BostonScientific Bern

4 Fr Catheter) foi colocado no ramo esquerdo da veia porta sobre guias (Guidewire 0.035" Roadrunner - Cook; Guidewire 0.035" - Amplatz). A embolização foi realizada usando bobinas de diferentes tamanhos (Nester Embolization Coils - Cook), incluindo 14x20 mm, 10x20 mm, 8x14 mm, 6x14 mm e 4x14 mm. A embolização correta foi confirmada com portografia final¹. Em seguida, o caminho intra-hepático foi embolizado (Veriset Haemostatic Patch - Medtronic, Figuras 1 A e B)

Posteriormente, foi obtida tomografia computadorizada (CT, Somatom Definition AS Plus - Siemens) com contraste IV (Ioméron 400 mg/ml - Bracco) com fases venosas, arteriais e portal (Figura 1C). Foi identificada diferença sutil entre a área embolizada e o parênquima hepático normal.

Três agulhas simultaneamente de ablação por radiofrequência (RFA) foram agendadas utilizando a fusão de imagens entre ultrassonografia e CT como guia (Figura 2). Eles foram separados um do outro por aproximadamente 2 cm (Radiofrequency Cool do sistema de ablação - Medtronic). Posteriormente, a ablação foi realizada durante 6 min em cada agulha. A área de ablação de cada agulha tinha aproximadamente 3 cm de diâmetro. No final de cada período de ablação, as agulhas eram removidas e substituídas da mesma maneira, repetindo o procedimento até completar a partição ao longo da face anterior do fígado. A borda entre o parênquima correspondente ao setor de portal embolizado e o setor normal servia como referência, bem como a veia hepática direita. A profundidade da partição foi de aproximadamente 4,5 cm.

Uma nova tomografia computadorizada era então repetida, com o mesmo protocolo descrito acima. A área de partição do fígado poderia ser identificada, confirmando assim a viabilidade do procedimento realizado até agora (Figura 3).

RESULTADOS

Os animais foram operados após 2 h da partição por radiofrequência. Em dois porcos, uma hepatectomia total foi realizada após a eutanásia (Figura 4), com o único objetivo de comparar a imagem da CT do fígado após a ablação com a peça operatória final. Nos dois animais restantes, uma hepatectomia direita foi realizada por laparoscopia (Karl Storz, Figura 5). A referência para a aproximação do fígado foi a linha de ablação. Sua profundidade foi avaliada usando ultrassom de translaparoscopia (transdutor Siemens Acuson P300 LP323). Para completar a partição do parênquima, utilizou-se dispositivos de energia (Sonicision Cordless Ultrasonic Dissector 5 mmx39 cm - Covidien) e grampeadores para as partes vasculares e bilaterais (Grampeador Endo GIA - Covidien, Grampeador Endo GIA Articulado Recarregável com Tri-Staple Technology 45 mm Vascular/Médio - Covidien). Usaram-se seis recargas em uma operação e cinco no restante. Finalmente, a peça foi removida através de uma incisão medial.

Todos os animais sobreviveram aos procedimentos. Não houve complicações hemorrágicas. Os dois porcos submetidos à ressecção laparoscópica foram sacrificados no final.

Não houve complicações durante o período de ablação diretamente relacionado a este procedimento. No entanto, durante a operação laparoscópica, pequenas áreas de ablação foram observadas fora da área desejada, como no baço e menor área na vesícula biliar (sem perfuração).

Não foi necessário suspender os processos nem tomar medidas. A CT com contraste IV após a ressecção laparoscópica hepática mostrou bom remanescente hepático vascularizado (Figura 6A).

Na análise macroscópica das peças, analisou-se a profundidade da ablação (Figura 6B). O hilo hepático foi respeitado. Por outro lado, a posição correta do material de embolização na veia porta esquerda também pôde ser observada (Figura 6B).

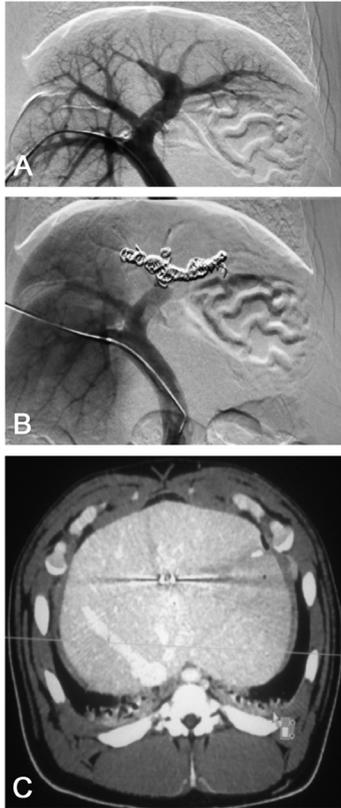


FIGURA 1 - A) Veia porta esquerda mostrada por portografia; B) veia porta direita após embolização; C) tomografia computadorizada com contraste IV após embolização da veia porta

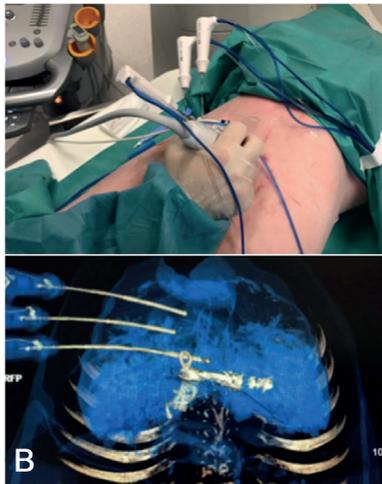


FIGURA 2 - A) Colocação da agulha RFA usando imagem de fusão entre ultrassonografia e CT; B) tomografia computadorizada verificando a posição correta das agulhas

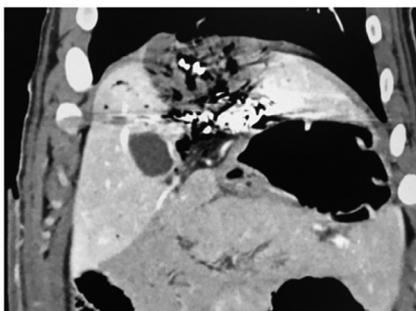


FIGURA 3 - CT depois da ablação



FIGURA 4 - Aspecto do fígado após a ablação: hemi-hepatectomia por abordagem aberta

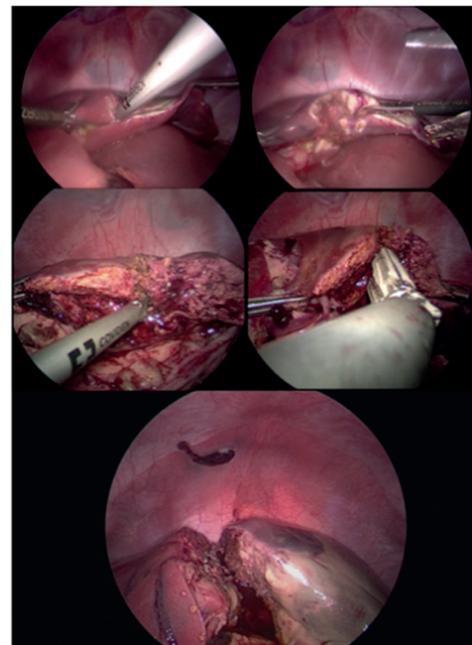


FIGURA 5 - Hemi-hepatectomia por operação laparoscópica

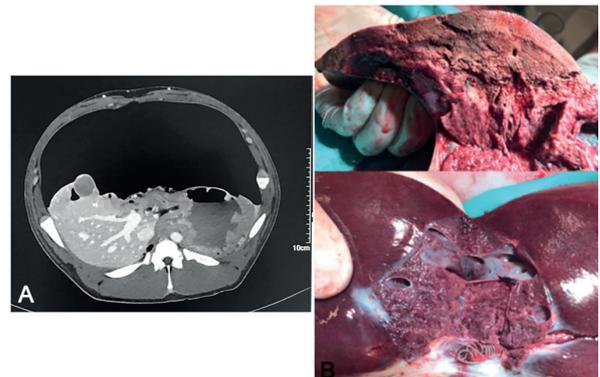


FIGURA 6 - A) CT após hepatectomia laparoscópica; B) lobo hepático direito, ramo direito da veia porta e vesícula biliar.

DISCUSSÃO

Na maior parte das maiores ressecções hepáticas, o PVE percutâneo é o padrão-ouro para alcançar a hipertrofia da FLR. Embora tenha alta taxa de sucesso, é preciso muito tempo para alcançar a hipertrofia e, enquanto isso, os tumores podem aumentar seu tamanho⁸ e se o FLR não aumentou o volume suficiente, os pacientes perdem um tempo precioso. Procedimento complementar para o PVE é a embolização da veia hepática ipsilateral. Isso pode ser feito simultaneamente com o PVE ou sequencialmente. O primeiro tem a desvantagem de ser um procedimento caro com complicações potenciais graves realizadas em muitos pacientes que teriam alcançado a hipertrofia mesmo sem a embolização da veia hepática. O último tem o mesmo problema de tempo que o PVE sozinho¹⁸

Nesse cenário, a introdução da técnica ALPPS mostrou trazer mudança importante^{8,12,21}. Permiteu realizar hepatectomias com maior volume de parênquima sem apresentar insuficiência hepática pós-operatória e em muito menos tempo do que PVE^{4,7,20}. Sua desvantagem é ser operação extensa e em duas etapas, com alta porcentagem de morbidade e mortalidade associadas. Para reduzi-las, a técnica original foi modificada pelo desenvolvimento da nova técnica mini-ALPPS²⁶ e posteriormente também realizada por laparoscopia.

Por outro lado, a ablação por radiofrequência mostrou progresso impressionante em termos de equipamentos que permitem a partição do fígado em operação hepática extensa^{5,6}, bem como na abordagem laparoscópica de ALLPS^{11,13}.

Nesse caminho, parece que o desenvolvimento de um novo procedimento que poderia aumentar o FLR de forma mais rápida com morbidade e mortalidade semelhantes ao PVE seria o objetivo mais alto.

No presente estudo, foi demonstrado que não só é possível realizar a partição do fígado percutaneamente, mas também a ressecção laparoscópica do fígado: ambas juntas fazem a técnica PRALPPS. Este novo procedimento tem dois benefícios potenciais: reduziria o tempo para alcançar a hipertrofia do FLR, porque ele usa o mesmo conceito que a técnica ALPPS, e também reduziria suas taxas de morbidade e mortalidade com base na evidência de que os procedimentos percutâneos têm menos resposta inflamatória.

Com respeito às limitações do presente estudo, deve-se mencionar que foi realizada com um pequeno tamanho de amostra, suficiente para demonstrar sua capacidade de produção, mas não para analisar sua segurança. Em relação a isso, experimentou-se duas possíveis complicações: a ablação indesejada do baço e da vesícula biliar. Deve-se levar em consideração que a maioria dos procedimentos ALPPS estão relacionados às ressecções hepáticas direitas, não esquerdas, como neste estudo. Além disso, a disposição anatômica do baço de porco é completamente diferente da humana. Além dessas considerações especiais, a posição correta da agulha dentro do parênquima hepático ao iniciar a ablação é muito importante para evitar-se esses problemas²². Provavelmente, o uso de novas agulhas com áreas de ablação menores pode ser uma solução potencial no futuro.

CONCLUSÃO

A partição percutânea de fígado assistido por radiofrequência com embolização da veia porta (PRALPPS) é procedimento viável. No entanto, novos estudos para avaliar sua segurança devem ser realizados.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem à IHU, IRCAD e DAICIM Foundation por seu apoio nesta investigação.

REFERÊNCIAS

1. Angle, JF, Siddiqi, NH, Wallace MJ, et al. Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Transcatheter Embolization. DOI:10.1016/j.jvir.2010.06.014
2. Chan AC, Chok KS, Das 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 Feb;161(2):357-364
3. Cillo U, et al. Totally Laparoscopic Microwave Ablation and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy: A New Minimally Invasive Two-Stage Hepatectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015 Aug;22(8):2787-8.
4. Court FG, Wemyss-Holden SA, Morrison CP, et al. Segmental nature of the porcine liver and its potential as a model for experimental partial hepatectomy. *Br J Surg*. 2003 Apr;90(4):440-4
5. Croome KP, Mao SA, Glorioso JM, et al. Characterization of a porcine model for associating liver partition and portal vein ligation for a staged hepatectomy. *HPB (Oxford)*. 2015 Dec;17(12):1130-6
6. De Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V, et al. Inverting the ALPPS paradigm by minimizing first stage impact: the Mini-ALPPS technique. *Langenbecks Arch Surg*. 2016 Jun;401(4):557-63.
7. Edmondson MJ, Pucher PH, Sriskandarajah K, et al. Variations and adaptations of associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): Many routes to the summit. *Surgery*. 2016 Apr;159(4):1058-72
8. Eshmuminov D, Raptis DA, Linecker M, et al. Meta-analysis of associating liver partition with portal vein ligation and portal vein occlusion for two-stage hepatectomy. *Br J Surg*. 2016 Dec;103(13):1768-1782
9. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007; 204:854-862; discussion 862-854.
10. FERNANDES, Eduardo de Souza Martins et al. THE LARGEST WESTERN EXPERIENCE WITH HEPATOPANCREATODUODENECTOMY: LESSONS LEARNED WITH 35 CASES. *ABCD, arq. bras. cir. dig.*, Mar 2016, vol.29, no.1, p.17-20. ISSN 0102-6720
11. Gall TM, Sodergren MH, Frampton AE, et al. Radio-frequency-assisted Liver Partition with Portal vein ligation (RALPP) for liver regeneration. *Ann Surg*. 2015 Feb;261(2):e45-6
12. Gringeri E, Boetto R, D'Amico FE, Bassi D, Cillio U. Laparoscopic microwave ablation and portal vein ligation for staged hepatectomy (LAPS): a minimally invasive first-step approach. *Ann Surg*. 2015 Feb;261(2):e42-3.
13. Guiu B, Chevallier P, Denys A, et al. Simultaneous trans-hepatic portal and hepatic vein embolization before major hepatectomy: the liver venous deprivation technique. *Eur Radiol*. 2016 Dec;26(12):4259-4267
14. Hernández S. El modelo animal en las investigaciones biomédicas. *Biomedicina*, 2006, 2 (3) - 252-256. RM.
15. Hwang S, Ha TY, Ko GY, et al. Preoperative Sequential Portal and Hepatic Vein Embolization in Patients with Hepatobiliary Malignancy. *World J Surg*. 2015 Dec;39(12):2990-2998
16. Jiao LR, Hakim DN, Gall TM, et al. A totally laparoscopic associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy assisted with radiofrequency (radiofrequency assisted liver partition with portal vein ligation) for staged liver resection. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016 Aug;5(4):382-7.
17. Moris D, Vernadakis S, Papalampros A, et al. Mechanistic insights of rapid liver regeneration after associating liver partition and portal vein ligation for stage hepatectomy. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 7;22(33): 7613-24
18. Munene G, Parker RD, Larrigan J, et al. Sequential preoperative hepatic vein embolization after portal vein embolization for extended left hepatectomy in colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol*. 2013; 11: 134.
19. Ron C, Gaba, James T. Bui, Rajyasree Emmadi, et al. Ablative Liver Partition and Portal Vein Embolization: Proof-of-Concept Testing in a Rabbit Model. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 28:906-912.
20. Schadde E, Schnitzbauer AA, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Feasibility, Safety, and Efficacy of a Novel Procedure: Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy. *Ann Surg Oncol* (2015) 22:3109-3120.
21. 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 Mar;255(3):405-14.
22. SURJAN, Rodrigo Cañada Trofo, MAKDISSI, Fábio Ferrari and MACHADO, Marcel Autran Cesar Anatomical basis for the intrahepatic glissonian approach during hepatectomies. *ABCD, arq. bras. cir. dig.*, June 2015, vol.28, no.2, p.128-131. ISSN 0102-6720
23. Smith JA, Jennings M. Ethics training for laboratory animal users. *Lab Anim*. 1998 Apr;32(2):128-136.
24. TORRES, Orlando Jorge M, FERNANDES, Eduardo S M and HERMAN, Paulo ALPPS: PAST, PRESENT AND FUTURE. *ABCD, arq. bras. cir. dig.*, Sept 2015, vol.28, no.3, p.155-156. ISSN 0102-6720
25. Wilms C, Mueller L, Lenk C, et al. Comparative Study of Portal Vein Embolization Versus Portal Vein Ligation for Induction of Hypertrophy of the Future Liver Remnant Using a Mini-Pig Model. *Ann Surg*. 2008 May;247(5):825-34
26. Zhang GQ, Zhang ZW, Lau WY, Chen XP. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): a new strategy to increase resectability in liver surgery. *Int J Surg* 2014; 12:437-441.