

## Resultados clínicos de la utilización de la oclusión portal preoperatoria en el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas

S. López-Ben\*, J. Figueras\*, C. Lama\*, J. Busquets\*, J. Domínguez\*\*, C. Sancho\*\*, E. Escalante\*\*, C. Cañas\*\*, A. Miquel\*\*, C. Valls\*\*\*, A. Rafecas\*, J. Torras\*, E. Ramos\* y E. Jaurrieta\*

\*Servicio de cirugía. \*\*Servicio de Radiología. Hospital Prínceps d'Espanya. \*\*\*Institut de Diagnòstic per la Imatge. Hospital Duran i Reinalds. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

### Resumen

**Introducción.** La oclusión portal preoperatoria (OPP) produce una hipertrofia del hígado contralateral. Gracias a ello podemos aumentar el índice de resecabilidad de algunos pacientes considerados inicialmente irresecables en función de un futuro remanente hepático insuficiente.

**Objetivo.** Valorar la seguridad de la OPP y su eficacia en mejorar la resecabilidad de 8 pacientes inicialmente irresecables.

**Métodos.** Desde enero de 1997 hasta diciembre de 1999 hemos realizado resecciones hepáticas por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal a 136 pacientes. En 8 casos (5,8%) el futuro parénquima hepático remanente, según la TC helicoidal, fue considerado insuficiente (< 40%), indicándose embolización portal percutánea en 6 casos. En los 2 casos restantes la decisión se basó en los hallazgos de la ecografía peroperatoria, practicándose ligadura de la porta homolateral a la lesión. En un caso la OPP se realizó en un paciente con metástasis hepáticas de tumor carcinoide.

**Resultados.** La OPP pudo realizarse en todos los casos. No hubo complicaciones relacionadas con el procedimiento. La resección hepática se practicó a los 52 días de media post-OPP. La morbilidad fue del 50% (fístula biliar, absceso subfrénico, ascitis). La mortalidad postoperatoria fue de un caso por insuficiencia hepática.

**Conclusión.** La OPP es una técnica segura y que aumenta el índice de resecabilidad de los pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.

**Palabras clave:** Neoplasia hepática. Vena Porta. Embolización. Terapéutica. Regeneración hepática.

(Cir Esp 2001; 70: 152-156)

Correspondencia: Dr. J. Figueras.  
Hospital Prínceps d' Espanya. CSU Bellvitge.  
L'Hospitalet de Llobregat. 08907 Barcelona.  
Correo electrónico: jfigueras@csu.scs.es

Aceptado para su publicación en junio de 2001.

### CLINICAL RESULTS OF THE USE OF PREOPERATIVE PORTAL OCCLUSION IN THE SURGICAL TREATMENT OF HEPATIC METASTASES

**Introduction.** Preoperative portal occlusion (PPO) produces hypertrophy of the contralateral liver. As a result, the resectability rate of certain patients initially considered to be irresectable can be increased because of a future surplus of insufficient liver. The aim of this study was to evaluate the safety of PPO and its efficacy in improving the resectability of 8 initially irresectable patients.

**Methods.** From January 1997 to December 1999 we performed liver resection for hepatic metastases from colorectal carcinoma in 136 patients. In 8 patients (5.8%), the future surplus liver parenchyma revealed by helicoidal computerized axial tomography was considered insufficient (< 40%), indicating percutaneous portal embolization in 6 patients. In the 2 remaining patients, the decision was based on the findings of preoperative ultrasonography and ligation of the porta homolateral to the lesion was performed. PPO was performed in 1 patient with hepatic metastases from a carcinoid tumor.

**Results.** PPO was performed in all patients. No complications related to the procedure were found. Liver resection was performed a mean of 52 days after PPO. Morbidity was 50% (biliary fistula, subphrenic abscess, ascites). There was one postoperative death due to hepatic insufficiency.

**Conclusion.** PPO is a safe technique that increases the resectability rate in patients with hepatic metastases from colorectal carcinoma.

**Key words:** Liver Neoplasm. Portal Vein. Embolization. Therapeutic. Liver Regeneration.

### Introducción

El principal problema que se plantea en la cirugía de las grandes resecciones hepáticas es la posibilidad de que el remanente hepático tras la intervención sea insufi-

TABLA 1. Resumen de los datos quirúrgicos e histológicos

n	Origen	Número de MH	Distribución	Tipo de MH	Técnica de oclusión	Técnica quirúrgica	Peso (g)
1	CCR	4	Bilobular	M	EPP	Hepatectomía D + SL	450
2	CCR	3	Bilobular	S	EPP	Trisegmentectomía D	1.110
3	CCR	1	Unilobular	M	EPP	Trisegmentectomía D	1.300
4	CCR	4	Unilobular	M	Ligadura	Hepatectomía D	670
5	CCR	12	Bilobular	S	EPP	Trisegmentectomía D	1.087
6	CCR	8	Bilobular	M	Ligadura	Trisegmentectomía D	1.135
7	CCR	12	Bilobular	M	EPP	Trisegmentectomía D	830
8	Carcinoide	12	Bilobular	M	EPP	Hepatectomía D	800

MH: metástasis hepática; CCR: carcinoma colorrectal; S: sincrónicas; M: metacrónicas; EPP: embolización portal preoperatoria; D: derecha; SL: segmentectomía lateral.

ciente o que, aun manteniendo un volumen aceptable, sea incapaz de mantener la función de síntesis del hígado debido a hepatopatía previa. Esta insuficiencia hepática se manifiesta en forma de hipoalbuminemia, colestasis y déficit de factores de la coagulación con una mortalidad en torno al 15-20% en los primeros 30 días<sup>1</sup>.

El hígado es el órgano del cuerpo humano que presenta una mayor capacidad de regeneración tras una exéresis parcial. El factor que estimula la regeneración hepática, también conocido como HGF, se sintetiza en el área esplácnica y llega al hígado a través de la circulación portal. No obstante, esta regeneración necesita tiempo para llevarse a cabo y el paciente mientras tanto puede fallecer de insuficiencia hepática.

En diversos estudios, tanto experimentales<sup>3-5</sup> como realizados en humanos<sup>6,7</sup>, se observa cómo la oclusión del flujo portal a una parte del hígado conlleva su atrofia y permite dirigir todo el flujo portal hacia el otro lóbulo para favorecer su hipertrofia.

En 1990 Makuchi et al<sup>1</sup> utilizaron por primera vez la embolización portal preoperatoria (EPP) para conseguir la hipertrofia del remanente hepático futuro y así prevenir la insuficiencia hepática posquirúrgica en 14 pacientes afectados de colangiocarcinoma, con un solo fallecimiento tras la cirugía y dos casos de insuficiencia hepática. Posteriormente, han sido publicadas numerosas series donde se realiza la EPP con resultados excelentes, con porcentajes de insuficiencia hepática y mortalidad postoperatorias nulas o prácticamente nulas, casi siempre en relación con embolizaciones incompletas<sup>2,8-15</sup>.

El objetivo de este trabajo es analizar los resultados clínicos de 8 pacientes a los que se practicó resección quirúrgica mayor tras la oclusión portal preoperatoria en nuestra unidad.

## Material y métodos

Un total de 136 pacientes con metástasis hepáticas han sido tratados mediante resección hepática en nuestro servicio entre enero de 1997 y diciembre de 1999, en 8 de los cuales se realizó oclusión portal preoperatoria.

La edad media de estos 5 varones y 3 mujeres se situó en  $60 \pm 10$  años (rango: 45-73). Los datos clínicos aparecen reflejados en la tabla 1. El origen del tumor primario fue carcinoma colorrectal en 7 casos y un carciñoide ileal en el caso restante. Las metástasis se diagnosticaron sincrónicamente con el tumor primario en 2 casos y metacrónicamente

mente en el resto de casos. Siete pacientes recibieron quimioterapia tras la cirugía del tumor primario.

En 6 pacientes la oclusión portal se obtuvo mediante EPP. La técnica de la EPP ha sido descrita en otros trabajos<sup>1</sup>. Esta consiste en la punción transhepática percutánea guiada por ecografía de una rama portal de un segmento sano, generalmente de porta izquierda. El paciente es sometido a sedación profunda y anestesia local en el punto de punción.

La punción se realiza con aguja Angioméd® (GmbH & Co., Karlsruhe, Alemania), y una vez alcanzada la rama portal se introduce una guía Radifocus® (Terumo Corporation, Tokio, Japón) y un introductor largo 5F (Terumo Corporation, Tokio, Japón). A continuación se introduce el catéter pig-tail 5F (Cook, Bjaverskow, Dinamarca) y se realiza una portografía directa. Por último, se cateterizan por separado las ramas portales a embolizar con catéter selectivo Cobra® (Terumo Corporation, Tokio, Japón).

La embolización se realiza mediante una mezcla de Histoacryl® (B.Braun, Surgical GmbH, Merlsungen, Alemania) y Lipiodol® (Guerbet Biomedical, Aulnau sur Bois, Francia) en proporción 1 a 3 o 1 a 4 hasta conseguir la oclusión de la rama portal (fig. 1).

Finalmente, el territorio embolizado se comprueba con una nueva portografía (fig. 2) y, una vez finalizado el procedimiento, se retira el introductor, embolizando el trayecto transhepático con partículas de Gel-foam® (Spontostan: Ferrosan, Soebrog, Dinamarca).

Tres semanas después de la oclusión portal se realizó una TC helicoidal de control con el objetivo de comprobar la hipertrofia del parénquima que se iba a preservar tras la resección (fig. 3).

En los dos pacientes restantes la oclusión portal se realizó en una intervención previa mediante ligadura quirúrgica de las ramas portales de los segmentos a resecar.

Tras la oclusión portal y después de la resección hepática se determinaron de forma regular la aspartato aminotransferasa, la alanina aminotransferasa, el tiempo de protrombina y la bilirrubina. También se estudiaron las complicaciones más frecuentes.

Los datos se presentan como media, desviación estándar y rango. La curva de supervivencia se estimó mediante el método de Kaplan-Meier.

## Resultados

En 5 de los pacientes en los que se realizó EPP, ésta se llevó a cabo con éxito, con oclusión completa de todo el árbol portal derecho, mientras que en un caso sólo fue posible embolizar la rama derecha posterior.

La tolerancia de la oclusión portal tanto de forma percutánea como quirúrgica fue buena, sólo apareciendo en algunos casos dolor abdominal moderado y febrícula autolimitados. Analíticamente, se observó un aumento discreto de las transaminasas, permaneciendo el tiempo de protrombina prácticamente constante. La estancia hospitalaria tras la EPP fue de  $5,75 \pm 2,25$  días.

Entre 34 y 90 días (media,  $52 \pm 18$ ) después de la oclusión se practicó la cirugía.

Fig. 1. Radiografía simple tras embolización del eje portal derecho, donde se observa el molde formado por histoacryl y lipiodol.

Fig. 2. Imagen angiográfica en la que se observa ausencia de paso de contraste al territorio portal derecho con repleción total de porta izquierda.

La cirugía de resección realizada incluyó hepatectomía derecha ampliada al segmento IV en 5 ocasiones y hepatectomía derecha en otras dos. En una paciente se realizó hepatectomía derecha ampliada al caudado y resección del segmento lateral (fig. 4), restándole únicamente el segmento IV.

Dos pacientes presentaron complicaciones tras la cirugía, incluyendo un absceso subfrénico que se drenó de forma percutánea y una fistula biliar que requirió reintervención. Un paciente en que no fue posible la embolización completa presentó insuficiencia hepática posquirúrgica, de la cual no se recuperó, falleciendo el octavo día postoperatorio. En la evolución de las determinaciones enzimáticas postoperatorias en los pacientes que sobrevivieron a la cirugía se observa un ascenso en el postoperatorio inmediato de las enzimas de citólisis y de la bilirrubina, así como una prolongación del tiempo de protrombina. Estos parámetros se normalizaron el séptimo día.

La estancia hospitalaria media fue de  $11,6 \pm 5,9$  días

Fig. 3. Imagen de TC helicoidal realizada 3 semanas tras la embolización portal preoperatoria, donde se objetiva el molde portal derecho con atrofia del hígado derecho e hipertrofia del hígado no embolizado.

Fig. 4. Imagen de TC helicoidal realizada en el mismo paciente tras hepatectomía derecha ampliada al lóbulo caudado más segmentectomía lateral.

(rango: 5-23).

El peso medio de la pieza de resección fue de  $921 \pm 282$  g (rango: 450-1.300). El número medio de metástasis fue  $6,3 \pm 4,4$  (rango: 1-12). El diámetro medio del tumor más grande fue de  $4,8 \pm 3,1$  cm (rango: 1-11).

Durante la intervención se realizó pinzamiento hiliar en todos los casos, con una duración media de  $38 \pm 8,7$  min (rango: 27-52). En 4 pacientes se realizó hemodilución normovolémica preoperatoria y la media de transfusión de banco fue de  $2 \pm 0,8$  unidades de concentrado de hematíes.

El seguimiento postoperatorio medio en el momento de cerrarse nuestro estudio (31-12-1999) ha sido de 12 meses, objetivándose en 2 pacientes (25%) una recidiva de la enfermedad neoplásica. Un paciente presentó recidiva locorregional de su tumor primario, realizándose posteriormente cirugía de rescate. Otro paciente presentó recidiva locorregional y hepática, no siendo candidato a rein-

tervención.

La supervivencia al año fue del 87%.

## Discusión

En los seres humanos, el “hígado derecho” constituye aproximadamente el 60-70% de la masa total, dependiendo del volumen del segmento lateral.

Se considera que el porcentaje mínimo de parénquima necesario para evitar la insuficiencia hepática debe ser superior al 25% en hígados sanos y al 33% en hígados portadores de esteatosis hepática bien compensada<sup>2</sup>. Esto conlleva que la resecabilidad de una lesión neoplásica pueda verse comprometida por el hecho de que el remanente hepático sea insuficiente para mantener una adecuada función.

El éxito de la embolización portal para conseguir una hipertrofia compensadora de la porción no embolizada depende de numerosos factores. Se observó que la hipertrofia es menor en los diabéticos<sup>14,15</sup>, en el sexo masculino y si las cifras de bilirrubina están elevadas en el momento de la EPP<sup>15</sup>. Se ha constatado también que algunos materiales empleados para embolizar, como el Gelfoam o las espirales de acero, tienen más riesgo de provocar revascularización del segmento embolizado, con lo cual la atrofia y la correspondiente hipertrofia compensadora se ven inhibidas<sup>2,13</sup>.

Existen numerosas técnicas para conseguir la atrofia del segmento a resear: ligadura portal quirúrgica, embolización portal a través de una vena ileocólica por vía abierta o laparoscópica, y embolización percutánea ipsolateral o contralateral. En nuestra serie los resultados fueron similares en los pacientes con embolización percutánea y en los que se realizó ligadura portal.

La atrofia que se origina tras la EPP en el segmento embolizado se produce fundamentalmente por apoptosis y no por necrosis<sup>17</sup>. La porción embolizada disminuye de tamaño proporcionalmente menos de lo que aumenta la parte no embolizada debido a que existe un aumento del volumen sinusoidal. Mediante estudios de fragmentación de ADN e inmunohistoquímica (determinando el antígeno nuclear de proliferación nuclear, o PCNA) se objetivó que el proceso fundamental que determina la hipertrofia es la hiperplasia celular<sup>18</sup>.

El mecanismo de atrofia-hipertrofia ya fue postulado por Rous y Larimore, quienes sugirieron que la exclusión de la circulación portal, rica en factores hepatotróficos, provocaría que el segmento embolizado no recibiera dichos factores, llegando de forma incrementada al segmento no embolizado<sup>4,19</sup>.

Numerosos factores se han propuesto, incluyendo las hormonas (insulina, glucagón, tiroxina, cortisol, hormona del crecimiento, prolactina, angiotensina II, etc., de las cuales tan sólo la insulina ha demostrado su efecto *in vivo*) y los factores de crecimiento (EGF, TGF-alfa, HGF o hepatopoyetina A, hepatopoyetina B) con origen en las células endoteliales y en las células de Kupffer<sup>20</sup>. En el ámbito experimental se ha utilizado el HGF para acelerar la hipertrofia hepática<sup>21</sup>.

La EPP, además de su utilidad para prevenir la insuficiencia hepática posthepatectomía, se ha empleado junto

con la quimioembolización arterial para aumentar el efecto antitumoral de ésta y prevenir metástasis intrahepáticas en el hepatocarcinoma<sup>6,22</sup> y en el carcinoma colorrectal<sup>23</sup>.

El intervalo ideal entre la EPP y la cirugía hepática no está claramente delimitado, ya que si es excesivamente corto impediría conseguir una hipertrofia suficiente y, por otra parte, si se retrasa la intervención existe peligro de progresión de la enfermedad. Elias et al<sup>16</sup> observaron que tras la EPP el crecimiento de las metástasis era superior al del tejido hepático normal. En nuestra serie el intervalo medio se situó en 52 días.

La morbilidad postoperatoria en nuestro grupo de pacientes ha sido muy baja, similar a la comunicada por otros autores<sup>1,9,13</sup>, y el porcentaje de insuficiencia hepática y mortalidad postoperatoria ha sido del 12,5%, correspondiendo a un paciente en que solamente se pudo embolizar la rama derecha posterior y que tras la trisegmentectomía derecha sufrió una insuficiencia hepática y respiratoria.

Como conclusión, cabe citar que en los procesos neoplásicos hepáticos la privación del flujo portal a un segmento hepático es un procedimiento seguro, bien tolerado y con un importante papel terapéutico, dado su efecto antitumoral directo y profiláctico frente a las posibles complicaciones postoperatorias. En algunos casos permite resear tumores previamente no susceptibles de tratamiento quirúrgico.

## Bibliografía

1. Makuchi M, Le Thai B, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: A preliminary report. *Surgery* 1990; 107: 521-527.
2. Elias D, Roche A, Vavasseur D, Lasser P. Induction d'une hypertrophie d'un petit lobe gauche hépatique avant hépatectomie droite élargie, par embolisation portale droit pre-operative. *Annales de Chirurgie* 1992; 46: 404-410.
3. Lee KC, Kinoshita H, Hirohashi K, Kubo S, Iwasa R. Extension of surgical indications for hepatocellular carcinoma by portal vein embolization. *World J Surg* 1993; 17: 109-115.
4. Rous P, Larimore LD. Relation of the portal blood to liver maintenance. *J Exp Med* 1920; 31: 609-632.
5. Schalm L, Bax HR, Mansens J. Atrophy of the liver after occlusion of the bile ducts of portal vein and compensatory hypertrophy of the unoccluded portion and his clinical importance. *Gastroenterology* 1956; 31: 131-155.
6. Honjio I, Suzuki T, Ozawa K, Takasan H, Kitamura O, Ishikawa T. Ligation of a branch of the portal vein for carcinoma of the liver. *Am J Surg* 1975; 130: 296-302.
7. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1986; 10: 803-808.
8. Kosuge T, Makuchi M, Takayama T, Shimada K, Yamamoto J, Yamazaki S et al. Preoperative portal embolization increases safety of hepatectomy. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1991; 92: 1320-1323.
9. Elias D, De Baere T, Roche A, Bonvallot S, Lasser P. Preoperative selective portal vein embolizations are an effective means of extending the indications of major hepatectomy in the normal and injured liver. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 170-177.
10. Kawasaki S, Makuchi M, Kazazu T, Miyagawa S, Takayama T, Kosuge T et al. Resection for multiple metastatic liver tumors after portal embolization. *Surgery* 1994; 115: 674-677.
11. Shimamura T, Nakajima Y, Une Y, Namieno T, Ogasawara K, Yamashita K et al. Efficacy and safety of preoperative percutaneous

- transhepatic portal embolization with absolute ethanol: a clinical study. *Surgery* 1997; 121: 135-141.
- 12. Takayama T, Makuuchi M, Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Inoue K. Preoperative portal embolization. *Annali Italiani di Chirurgia* 1997; 68: 745-750.
  - 13. De Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology* 1996; 24: 1386-1391.
  - 14. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Kanai M. Selective transhepatic embolization of the portal vein in preparation for extensive liver resection: the ipsilateral approach. *Radiology* 1996; 200: 559-563.
  - 15. Imamura H, Shimada R, Kubota M, Matsuyama Y, Nakayama A, Miyagawa SI et al. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology* 1999; 29: 1099-1105.
  - 16. Elias D, De Baere T, Roche A, Dureux M, Leelere 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; 86: 784-788.
  - 17. Bilodeau M, Ethier C, Houle R, Rocheleau B. Liver atrophy induced by graded stenosis of the left portal vein (PV) is highly correlated with the amount of apoptotic cell death. *Hepatology* 1996; 24: 484A.
  - 18. Harada H, Imamura H, Miyagawa S, Kawasaki S. Fate of human liver after hemihepatic portal vein embolization: cell kinetic and morphometric study. *Hepatology* 1997; 26: 1162-1170.
  - 19. Starzl TE, Francavilla A, Halgrimson CG, Francavilla FR, Porter KA, Brown TH et al. The origin, hormonal nature, and action of hepatotropic substances in portal venous blood. *Surg Ginecol Obstet* 1973; 173: 179-199.
  - 20. Hadjis NS, Schweizer W, Blumgart LH. Liver hyperplasia, hypertrophy and atrophy: clinical relevance. En: Blumgart LH, editor. *Surgery of the liver and biliary tract*. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1994; 83-92.
  - 21. Kaido T, Yoshikawa A, Seto S, Ishii T, Inoue K, Imamura M. Hepatocyte growth factor supply accelerates compensatory caused by portal branch ligation in normal and jaundiced rats. *J Surg Res* 1999; 85: 115-119.
  - 22. Takada T, Ammori BJ, Yoshida M, Amano H, Yasuda H, Takeshita K et al. Combined preoperative embolization of the right portal vein and hepatic artery for hepatic resection in a high-risk patient. *AJR* 1999; 173: 165-167.
  - 23. Akasu T, Moriya Y, Takayama T. A pilot study of multimodality therapy for initially unresectable liver metastases from colorectal carcinoma: hepatic resection after infusion chemotherapy and portal embolization. *Japanese*.