

Artículo especial

Nuevo Método de Regeneración hepática

Fernando A. Alvarez ^a, José Iniesta ^a, José Lastiri ^b, Marina Ulla ^c,
Fernando Bonadeo Lassalle ^a y Eduardo de Santibañes ^{a,*}

^a Servicio de Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Servicio de Oncología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^c Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de julio de 2011

Aceptado el 26 de agosto de 2011

Palabras clave:

Regeneración hepática

Hepatectomía

Embolización portal

Tumores hepáticos

Insuficiencia hepática

RESUMEN

La insuficiencia hepática postoperatoria (IHP) es la complicación más temida y severa tras de una resección hepática extensa. Presentamos una técnica quirúrgica innovadora para el tratamiento de una paciente con cáncer colorrectal y secundarismo hepático inicialmente irresecable. Tras de completar quimioterapia neoadyuvante se decide cirugía simultánea. Se realizó hemicolecctomía izquierda y limpieza de las metástasis del hígado izquierdo. Debido a que el remanente hepático futuro (RHF) era insuficiente, se realizó partición hepática *in situ* y ligadura portal derecha. Al 6.º día postoperatorio una TC volumétrica evidenció aumento mayor al 40% del RHF. Se le completó la hepatectomía derecha y fue externada al 11.º día postoperatorio. La técnica permitió un rápido crecimiento del RHF, superando lo reportado mediante oclusión portal. De corroborarse estos hallazgos en futuros estudios, esta revolucionaria técnica permitiría el tratamiento quirúrgico en dos etapas de pacientes con enfermedad hepática inicialmente irresecable durante una misma internación y sin IHP.

© 2011 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

New method of hepatic regeneration

ABSTRACT

Postoperative liver failure (PLF) is the most feared and serious complication after extensive liver resections. We present an innovative surgical technique for the treatment of a patient with colorectal cancer and initially unresectable liver metastases. After completing neoadjuvant chemotherapy, it was decided to perform simultaneous surgery. A left hemicolectomy and cleaning of the metastases in the left liver was performed. As the future liver remnant (FLR) was insufficient, it was decided to perform an *in situ* liver split and a right portal vein ligation. On the 6th day after the surgery a volumetric CT showed an increase greater than 40% of the FLR. The right hepatectomy was completed and the patient was discharged on the 11th day after surgery. The technique induced a rapid growth of the FLR, exceeding that reported using portal occlusion. If these findings are corroborated in future studies, this revolutionary technique could enable surgery to be performed in two stages on

Keywords:

Liver regeneration

Hepatectomy

Portal embolisation

Liver tumors

Liver failure

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eduardo.desantibanes@hospitalitaliano.org.ar (E. de Santibañes).

0009-739X/\$ - see front matter © 2011 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.ciresp.2011.08.001

patients with initially unresectable liver disease during the same hospital admission and without PLF.

© 2011 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La resección quirúrgica con intención curativa de los tumores hepáticos, asociada o no a quimioterapia neoadyuvante, es hoy la alternativa terapéutica de elección para la mayoría de pacientes con enfermedad primaria o secundaria^{1,2}. La obtención de márgenes oncológicos demanda una resección extensa del parénquima hepático (5 o más segmentos) en casi la mitad de los pacientes, con el riesgo de desarrollar insuficiencia hepática postoperatoria (IHP) y la morbimortalidad agregada al procedimiento quirúrgico¹. Esto puede deberse a un volumen de remanente hepático insuficiente o a que el mismo sea incapaz de mantener la función de síntesis debido a hepatopatía previa. Se calcula que para evitar la IHP es necesario al menos un 25% del volumen hepático total en

hígados sanos y un 40% en hígados enfermos o que recibieron altas dosis de quimioterapia³.

En aquellos pacientes candidatos a resecciones hepáticas mayores en los que se anticipa un remanente hepático futuro (RHF) insuficiente, la oclusión portal (OP) del sector hepático que va a ser resecado mediante embolización percutánea o ligadura quirúrgica es una estrategia ampliamente utilizada para prevenir dicha insuficiencia ya que permite incrementar el volumen del RHF^{1,4}. Mediante esta metodología se han reportado crecimientos de hasta un 20-35% del RHF en 30 a 45 días, ampliando las indicaciones de los tumores hepáticos a resecar así como disminuyendo la tasa de complicaciones, especialmente la insuficiencia hepática, y la estancia hospitalaria^{1,3,4}. A pesar de los beneficios mencionados, todavía existe preocupación por el potencial crecimiento simultáneo y más acelerado de la enfermedad neoplásica tanto en el hígado remanente (15 veces mayor)⁵, como en otros órganos, durante el período de espera previo a la resección^{1-3,5}. Asimismo, la OP no siempre asegura una hipertrofia suficiente del RHF.

Recientemente se reportaron resultados promisorios en una serie de pacientes utilizando una nueva técnica de hepatectomía en dos tiempos para obtener mayor y más rápido crecimiento del RHF (fig. 1)⁶. El objetivo de este trabajo es presentar nuestra experiencia empleando esta técnica quirúrgica innovadora para el tratamiento de una paciente con enfermedad hepática inicialmente irresecable.

Caso clínico

Se presenta una mujer de 40 años de edad, sin antecedentes de relevancia, que consulta por proctorrágia, astenia y pérdida de peso de 7 kg en 1 mes (45 kg al momento de la consulta). Su laboratorio evidencia anemia (hemoglobina 11,7) y fosfatasa Alcalina de 594. Los niveles de marcadores tumorales informa antígeno carcinoembrionario elevado (CEA 351). Se decide realizar videocolonoscopia donde se detecta lesión elevada y ulcerada a 18 cm del margen anal con biopsia positiva para adenocarcinoma. La TC evidencia el tumor primario en colon sigmoideo y metástasis hepáticas múltiples masivas en ambos lóbulos. Un PET confirma los hallazgos y descarta enfermedad en otros órganos (fig. 2). Tras completar 9 meses de quimioterapia neoadyuvante (k-ras mutado) con 6 ciclos de capecitabina-oxaliplatino-bevacizumab y 7 ciclos de irinotecán-bevacizumab se constata descenso del CEA (valor de 3). Una nueva TC objetiva importante respuesta oncológica (fig. 3). Se decide la resección quirúrgica simultánea, realizándose hemicolectomía izquierda y limpieza tumoral del hígado izquierdo y lóbulo caudado. Debido a que el RHF era insuficiente, se realizó partición hepática *in situ* con ligadura portal y de la vía biliar derecha (fig. 4). La anatomía patológica informó adenocarcinoma de bajo grado hasta la submucosa, 10 ganglios negativos, 8 nódulos hepáticos con

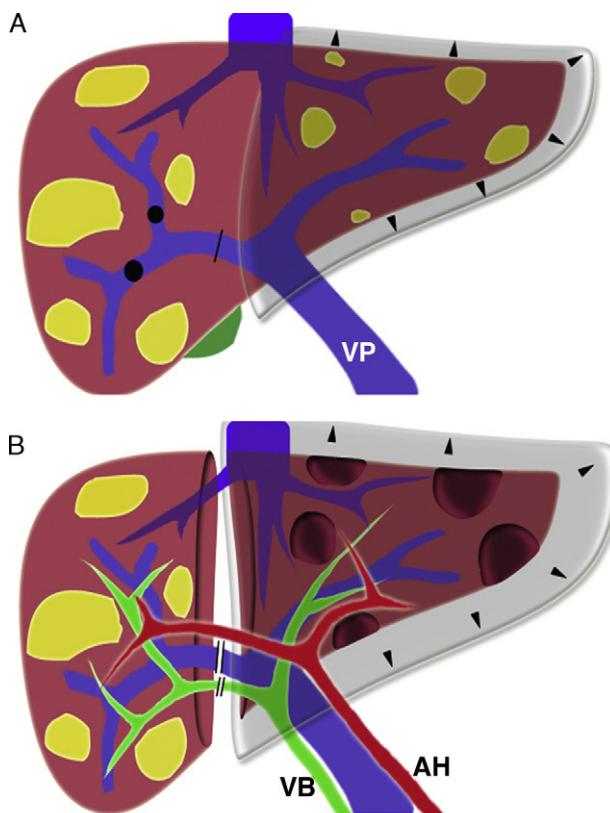


Figura 1 - A) Hipertrofia hepática contralateral luego de ligadura o embolización portal. **B)** Técnica quirúrgica de hepatectomía en dos tiempos con partición hepática *in situ* conservando únicamente la vascularización arterial y el drenaje suprahepático del hígado derecho. Con el nuevo método se reportaron incrementos del remanente hepático futuro de 40 a 160% en 6 días. AH: arteria hepática; VB: vía biliar; VP: vena porta.

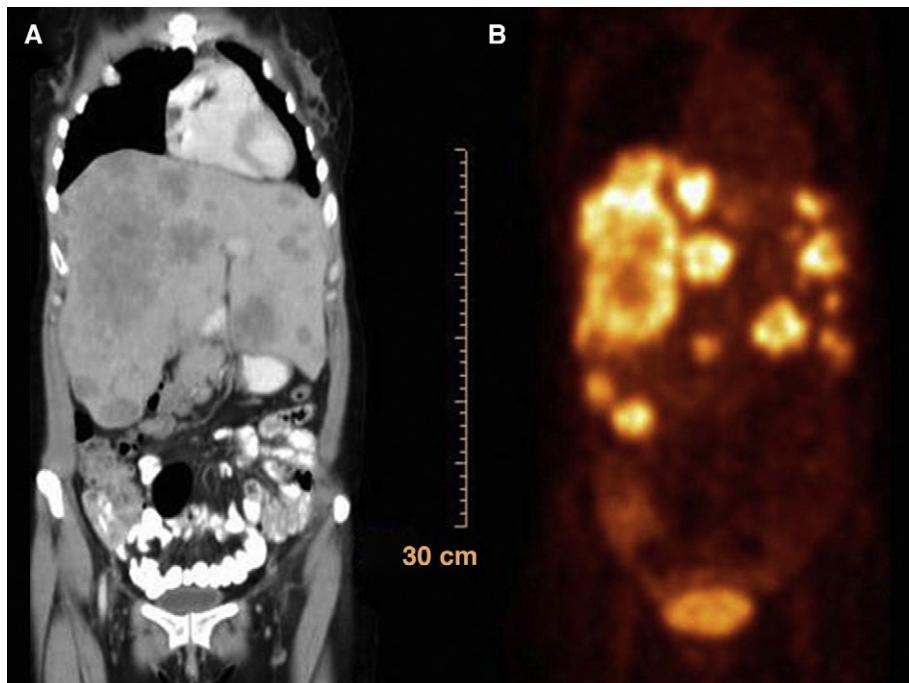


Figura 2 - A) Imagen tomográfica que demuestra parénquima hepático reemplazado por lesiones compatibles con metástasis. B) PET que confirma hiperactividad metabólica múltiple en hígado.

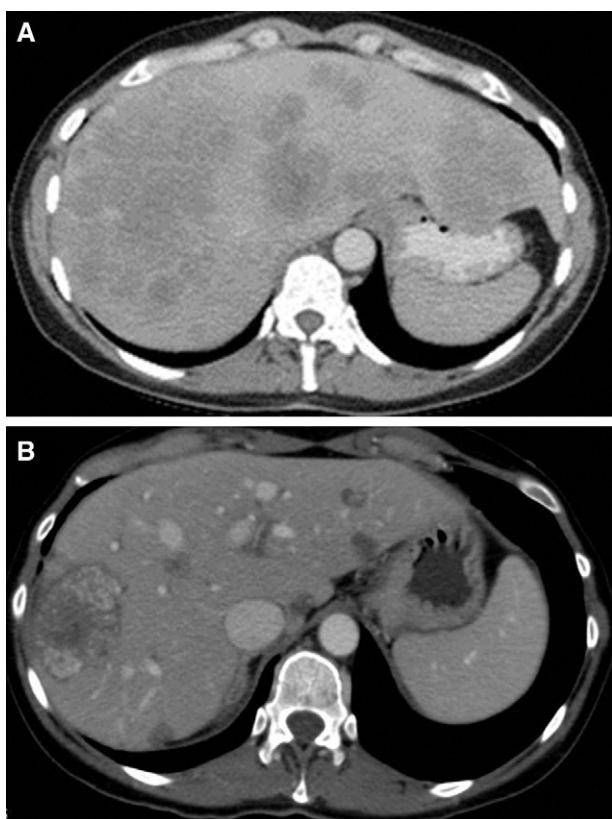


Figura 3 - Reestadificación tomográfica. A) Tomografía previa a la quimioterapia. B) Control postneoadjuvancia que demuestra respuesta significativa con disminución del número y tamaño de las metástasis hepáticas.

necrosis variable del 30 a 100% y vaciamiento ganglionar del pedículo hepático negativo (T1-N0-M1, estadio IV/regresión grado III de Dworak). La paciente evolucionó favorablemente sin complicaciones y con solo una mínima alteración del hepatograma. Al 6.º día postoperatorio con un tiempo de protrombina de 92% se realiza nueva TC con volumetría hepática (fig. 5). La volumetría del hígado izquierdo (segmentos II-III-IV) más el lóbulo caudado presentó un aumento superior al 40% con respecto a la volumetría preoperatoria, el cual fue a predominio de los segmentos I, II y III. Al 7.º día postoperatorio se decide la reexploración quirúrgica completamente la hepatectomía derecha (fig. 6). La anatomía patológica informó 6 nódulos metastásicos con necrosis entre 30 y 90%. La paciente tuvo una recuperación favorable, sin signos de insuficiencia hepática y fue dada de alta 11 días después de la primera intervención sin complicaciones. Una nueva tomografía realizada en forma ambulatoria a los 14 días de la primera cirugía evidenció un aumento del hígado remanente de más del 64% y ausencia de nuevas metástasis en el remanente hepático.

Discusión

En los seres humanos el hígado es el órgano con mayor capacidad de regeneración, la cual se logra a expensas tanto de la hiperplasia como de la hipertrofia celular. La regeneración hepática alcanza su pico máximo a las 2 semanas, logrando un desarrollo de 12-21 cm³ por día en hígados sanos⁷. No obstante, en el escenario postoperatorio, el paciente puede fallecer dada la imposibilidad del parénquima hepático remanente para cubrir las necesidades metabólicas del

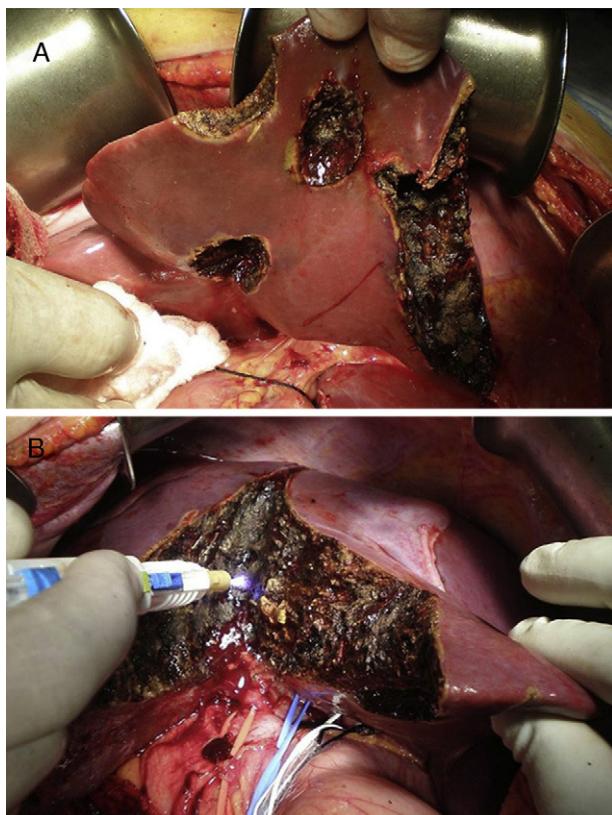


Figura 4 - Fotografías intraoperatorias. A) Resección de metástasis en el hígado izquierdo. B) Transección hepática.

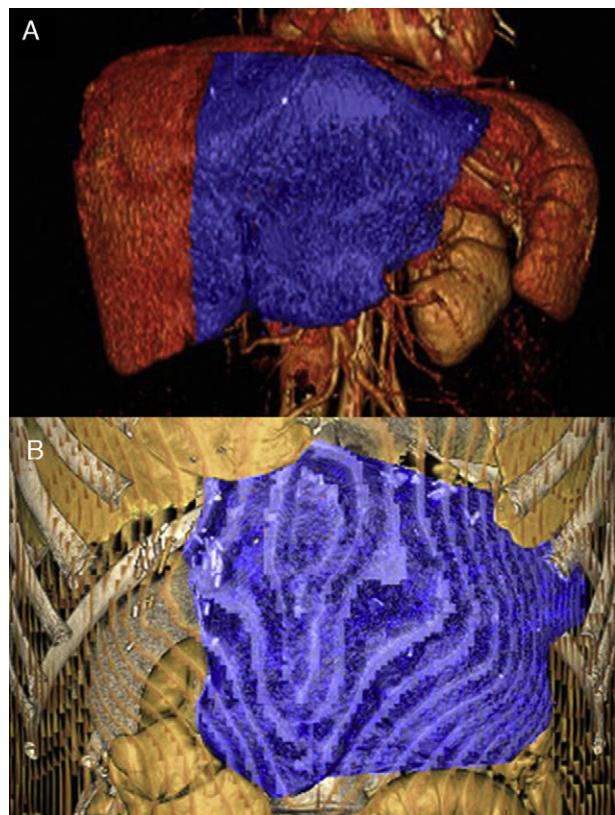


Figura 5 - A) Volumetría hepática preoperatoria de 492 ml. B) Volumen de 690 ml al 6.º día postoperatorio.

organismo. A su vez, aquellos pacientes con enfermedad metastásica de origen colorrectal que han recibido los modernos esquemas de quimioterapia preoperatoria, pueden desarrollar efectos adversos como son la enfermedad veno-oclusiva de origen sinusoidal y la esteatohepatitis no alcohólica, con el consecuente mayor riesgo de disfunción e insuficiencia del hígado remanente⁸.

La OP previa a la cirugía resectiva con intención curativa ha demostrado ser un procedimiento seguro, bien tolerado y con un importante rol terapéutico, siendo actualmente un recurso indispensable para lograr un mayor RHF y así evitar la mortalidad asociada a la IHP¹.

Empleando la técnica de partición hepática *in situ*, Baumgart et al.⁶ describieron aumentos de entre 40 y 160% del RHF en tan solo 6 días. En nuestra paciente se constató un aumento mayor al 40% del RHF al 6.º día y mayor al 64% a los 14 días del postoperatorio, ya que en la volumetría inicial preoperatoria no se descontó el volumen correspondiente a las metástasis ubicadas en los segmentos I-IV.

La privación del flujo portal a un segmento hepático determinado conduce a su atrofia y a una hipertrofia contralateral compensatoria provocada por un redireccionamiento del flujo portal rico en factores hepatotróficos y la liberación de mediadores que estimulan ese crecimiento. Entre ellos se incluyen factores extrahepáticos como la insulina e intrahepáticos como el factor de crecimiento hepatocitario (HGF) y la

interleucina-6 entre otros^{1,7,9}. Dada la escasa experiencia clínica y la ausencia de trabajos de investigación básica al respecto, aún se desconocen los mecanismos fisiológicos por los cuales la técnica propuesta conduce a una hipertrofia hasta cuatro veces mayor y más rápida que la alcanzada con los métodos descritos hasta el momento. A nuestro entender, el factor de mayor importancia en este fenómeno sería la transección hepática *in situ*, lo cual provoca la interrupción de las colaterales porto-portales intrahepáticas e impide su desarrollo en el intervalo operatorio logrando una mayor deprivación del flujo portal en el segmento excluido. Por otro lado, desconocemos el rol de la ligadura simultánea de la vía biliar homolateral e incluso si tendría algún efecto sobre la hipertrofia contralateral.

Los resultados obtenidos con este nuevo método son llamativamente superiores a los reportados en la literatura mediante embolización o ligadura portal¹⁻⁴. Hasta donde conocemos, este es el sexto caso reportado a nivel mundial respecto del empleo de esta nueva y revolucionaria técnica quirúrgica.

Como conclusión, la técnica quirúrgica de hepatectomía en dos tiempos con partición hepática *in situ* y ligadura portal y biliar descrita en el presente trabajo resultó factible obteniendo resultados favorables. La misma indujo una rápida regeneración e hipertrofia del hígado izquierdo permitiendo el tratamiento con intención curativa del tumor primario y de las

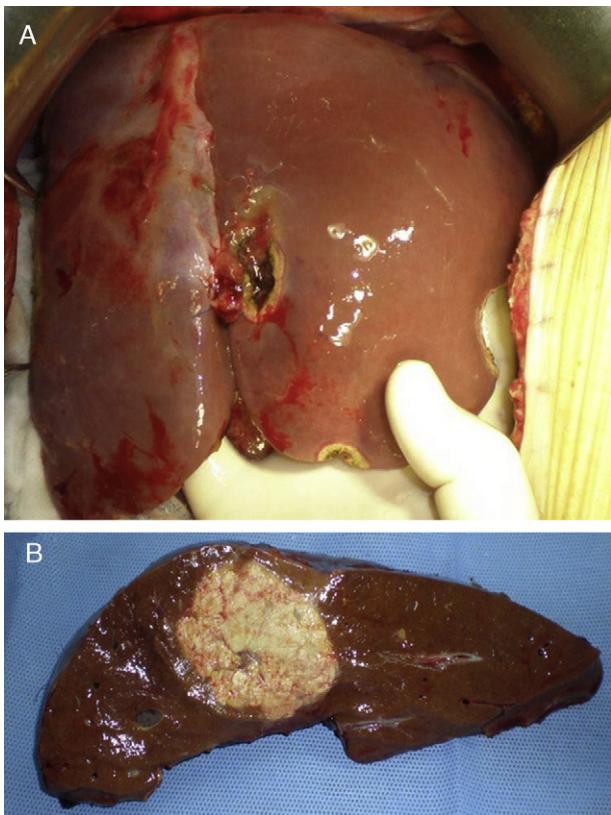


Figura 6 – A) Remanente hepático hipertrofiado, crecimiento mayor al 40% al 7.º día. B) Pieza quirúrgica de hepatectomía derecha.

metástasis en dos etapas sin IHP y durante una misma internación. De corroborarse estos hallazgos en futuros estudios, este método podría resultar de utilidad en pacientes seleccionados para conseguir la resección de aquellos tumores de gran tamaño o enfermedad hepática avanzada inicialmente irresecable.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

B I B L I O G R A F Í A

1. Liu H, Zhu S. Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization. *Am J Surg.* 2009;197:686-90.
2. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg.* 2000;232:777-85.
3. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg.* 2003;237:686-91.
4. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B, Ferrero A, Regge D, et al. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Arch Surg.* 2008;143:978-82.
5. Elias D, De Baere T, Roche A, Mducreux, 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;86:784-8.
6. Baumgart J, Lang S, Lang H. A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy: a report of three cases. *HPB (Oxford).* 2011;13(Suppl.2):71-2.
7. Madoff DC, Hicks ME, Abdalla EK, Morris JS, Vauthey JN. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness-study in 26 patients. *Radiology.* 2003;227:251-60.
8. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15:460-6.
9. Hwang S, Lee SG, Ko GY, Kim BS, Sung KB, Kim MH, et al. Sequential preoperative ipsilateral hepatic vein embolization after portal vein embolization to induce further liver regeneration in patients with hepatobiliary malignancy. *Ann Surg.* 2009;249:608-16.