



1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE



Kontroverze ve dvouetapových výkonech na játrech

Ulrych Jan, Frýba Vladimír, Krška Zdeněk
I. chirurgická klinika 1. LF UK a VFN Praha



Kontroverze

Onkologický benefit u bilobárního jaterního postižení

- Názorový spor mezi klinickým onkologem a chirurgem

Volba nejvhodnějšího dvouetapového výkonu

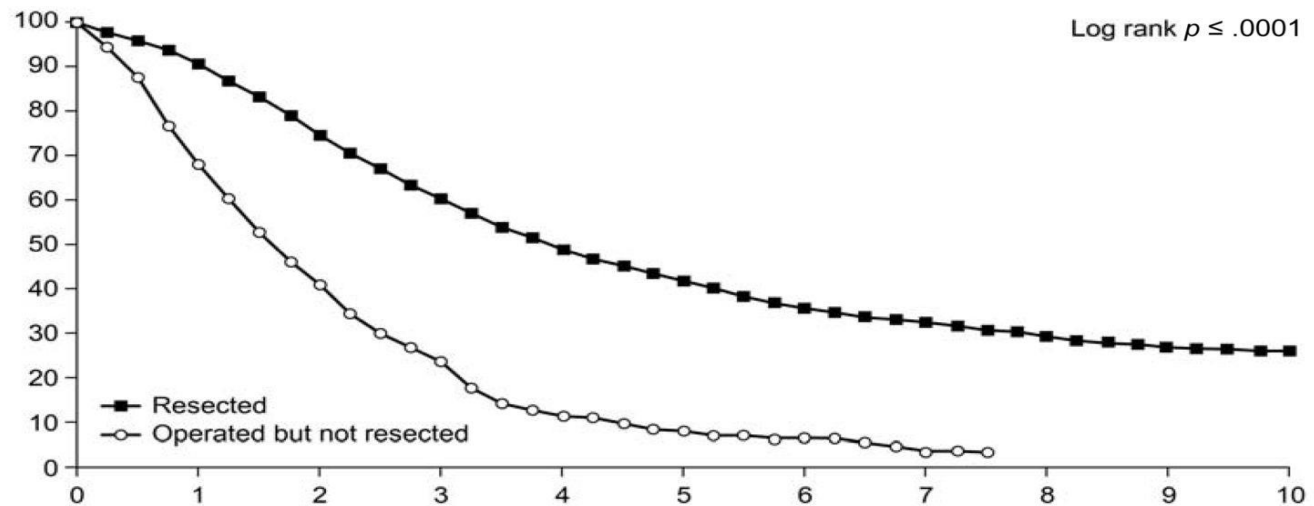
- ALPPS – názorový spor ohledně indikací tohoto výkonu



Onkologický benefit jaterní resekce

Chirurgická léčba – jaterní resekce

Celkové přežití po jaterní resekci metastáz kolorektálního karcinomu (14 774 pacientů).



Survival (%)

	1 yr	2 yrs	3 yrs	4 yrs	5 yrs	6 yrs	7 yrs	8 yrs	9 yrs	10 yrs
Resected										
Resected	90	74	60	49	42	36	32	29	27	25
Not resected	68	41	24	11	8	6	4			

Number of patients exposed

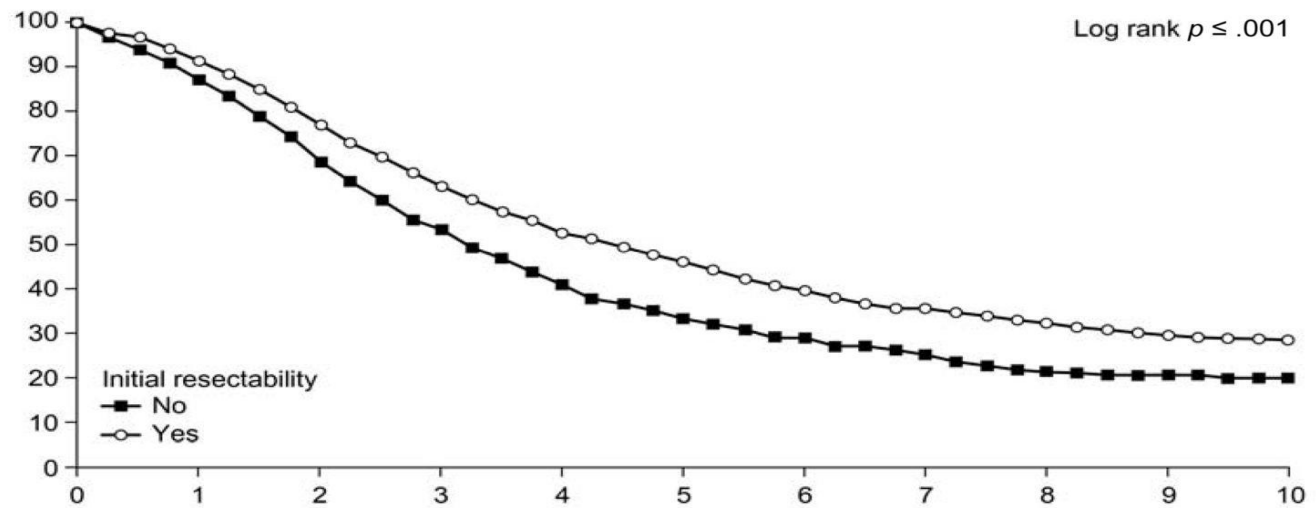
	Total	1 yr	2 yrs	3 yrs	4 yrs	5 yrs	6 yrs	7 yrs	8 yrs	9 yrs	10 yrs
Resected											
Resected	13,893	9,451	6,159	3,893	2,464	1,642	1,095	798	578	429	324
Not resected	881	471	225	90	29	17	11	3	0	0	0



Onkologický benefit jaterní resekce

Chirurgická léčba – extenzivní jaterní postižení

Celkové přežití po jaterní resekci **iniciálně neresekabilních** jaterních metastáz (1 999 pacientů).



Survival (%)

Initial resectability	1 yr	2 yrs	3 yrs	4 yrs	5 yrs	6 yrs	7 yrs	8 yrs	9 yrs	10 yrs
No	87	69	53	41	33	29	25	21	20	20
Yes	91	76	63	52	46	39	36	32	29	28

Number of patients exposed

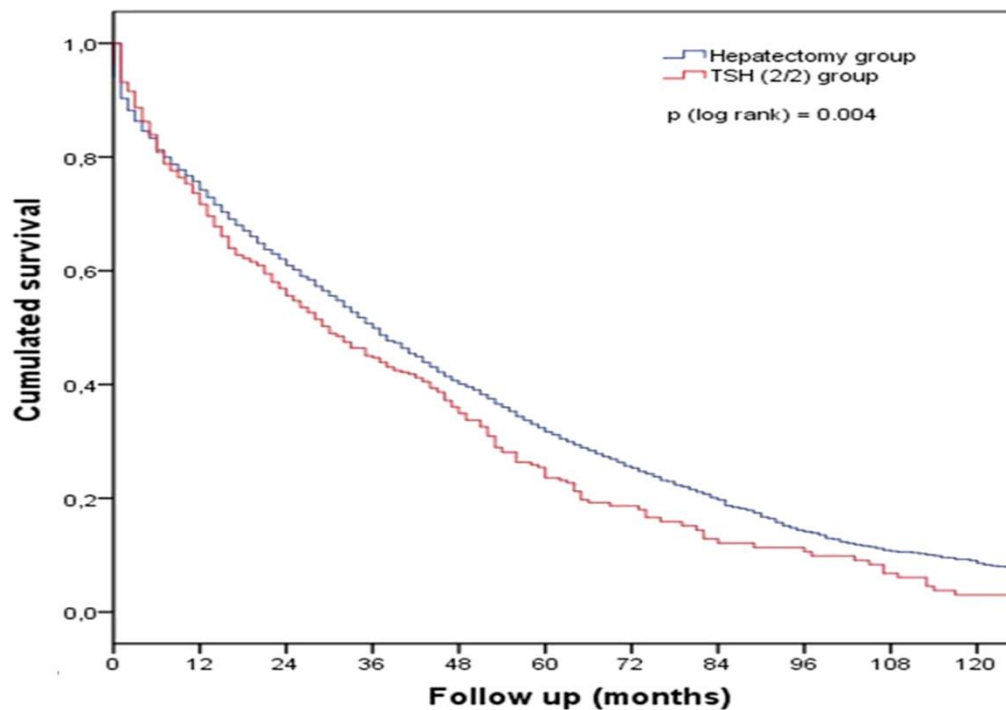
	Total	1 yr	2 yrs	3 yrs	4 yrs	5 yrs	6 yrs	7 yrs	8 yrs	9 yrs	10 yrs
No	1,999	1,275	745	426	223	131	84	55	40	31	23
Yes	8,941	5,917	3,766	2,333	1,482	982	642	461	329	243	190



Onkologický benefit jaterní resekce

Chirurgická léčba – dvouetapové jaterní resekce

Celkové přežití po dvou etapové jaterní resekci (625 pacientů).



Patients at risk	
Hepatectomy	5,786 3,847 2,495 1,590 973 621 407 275 182 126 96
TSH 2/2	625 401 260 162 94 56 29 17 15 9 3



Onkologický benefit jaterní resekce

Chirurgická léčba jaterních metastáz kolorektálního karcinomu (kompletní resekce jaterních metastáz) je potencionálně kurabilní léčbou bez ohledu na to, zda bylo iniciální metastatické postižení primárně resekabilní nebo bylo dosaženo resekability až sekundárně.

Zvýšení resekability jaterních metastáz

- Konverzní systémová chemoterapie
(redukce nádorové hmoty)
- Etapové jaterní resekce
(zvětšení objemu zbytkového jaterního parenchymu)

NCCN guidelines (2020)

- When hepatic metastatic disease is not optimally resectable based on insufficient remnant liver volume, approaches utilizing preoperative portal vein embolisation or **staged liver resection can be considered.**



Predikce onkologického benefitu jaterní resekce

Prognostické biomarkery

Klinicko-patologické prognostické markery – velikost metastázy, počet metastáz, postižení uzlin, grading, resekční linie (R0/R1/R2), hodnota CEA, infiltrace T-lymfocytů v tumoru, interval do relapsu, lokalizace primárního tumoru, přítomnost extrahepatálního postižení, atd.

Molekulární prognostické biomarkery z tumorózní tkáně

- K-RAS a N-RAS mutace (35-45 %)
- BRAF mutace (5-11 %)
- TP53 (36-65 %)
- PIK3CA

Tekutá biopsie – cirkulující prognostické biomarkery

- Cirkulující nádorové buňky
- Cirkulující DNA

Tsilimigras D et al. Surg Oncol. 2018;27(2):280-288.

Jones RP et al. Eur J Surg Oncol. 2017;43(5):875-883.



Predikce onkologického benefitu jaterní resekce

Klinicko-patologické prognostické markery – velikost metastázy, počet metastáz, postižení uzlin, grading, resekční linie (R0/R1/R2), hodnota CEA, infiltrace T-lymfocytů v tumoru, interval do relapsu, lokalizace primárního tumoru, přítomnost extrahepatálního postižení, atd.

Table 5. CLINICAL RISK SCORE FOR TUMOR RECURRENCE

Score	Survival (%)					Median (mo)
	1-yr	2-yr	3-yr	4-yr	5-yr	
0	93	79	72	60	60	74
1	91	76	66	54	44	51
2	89	73	60	51	40	47
3	86	67	42	25	20	33
4	70	45	38	29	25	20
5	71	45	27	14	14	22

Each risk factor is one point: node-positive primary, disease-free interval <12 months, >1 tumor, Size >5 cm, CEA >200 ng/ml.



Predikce onkologického benefitu jaterní resekce

Prognostické biomarkery

Molekulární prognostické biomarkery z tumorózní tkáně

K-RAS a N-RAS mutace (35-45 %), BRAF mutace (5-11 %), TP53 (36-78 %), PIK3CA (14 %), APC (86 %), SMAD4 (15 %), SMAD3 (5 %), SMAD2 (4 %), ERBB2 (6%)

TABLE 2. Association of Clinical Score Factors and RAS Mutation With Overall Survival in Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases (n = 564)

Factor	Univariate Analyses			Multivariate Analysis		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Node-positive primary tumor	2.207	1.448–3.365	<0.001	2.075	1.361–3.165	0.001
Disease-free interval <12 mo	1.240	0.862–1.783	0.246			
>1 liver metastasis	1.245	0.887–1.748	0.205			
Largest liver metastasis >50 mm in diameter	1.636	1.047–2.558	0.031	1.852	1.180–2.905	0.007
CEA level >200 ng/mL	1.541	0.381–6.242	0.544			
RAS mutation in CLM	2.752	1.966–3.851	<0.001	2.693	1.922–3.772	<0.001

CEA indicates carcinoembryonic antigen; HR, hazard ratio.

Lang H....rozšíření skórovacího systému o mutace RAS/RAF a mutace SMAD1-4 přineslo další zlepšení predikace

Kawaguchi.....samotná RAS mutace má nižší prediktivní význam, než kombinovaná mutační analýza (RAS, TP53, SMAD4)



Predikce onkologického benefitu jaterní resekce

Prognostické biomarkery

Tekutá biopsie – cirkulující prognostické biomarkery

- Cirkulující nádorové buňky

Groot Koerkamp B et al. Ann Surg Oncol. 2013;20(7):2156-65.

- Cirkulující DNA

To KK et al. World J Gastroenterol. 2018;24(27):2949-2973.

Imunitní reakce

- Tumor infiltrující lymfocyty

Katz SC et al. Ann Surg Oncol. 2009 Sep;16(9):2524-30.

- Subanalýza infiltrujících T-lymfocytů (CD8+/CD4+)

Sideras K et al. J Surg Oncol. 2018;118(1):68-76.

- Biomarkery lokální imunitní reakce (Dickkopf-related protein 1)

Sui Q et al. BMC Cancer. 2019;19(1):1210.



Predikce onkologického benefitu jaterní resekce

Dvouetapové jaterní resekce

Molekulární prognostické biomarkery z tumorózní tkáně

K-RAS a N-RAS mutace

- Častější extrahepatální postižení (kosti, plíce, mozek)
- Horší odpověď na systémovou chemoterapii (Oxaliplatin, Irinotecan)
- Neefektivní anti-EGFR terapie

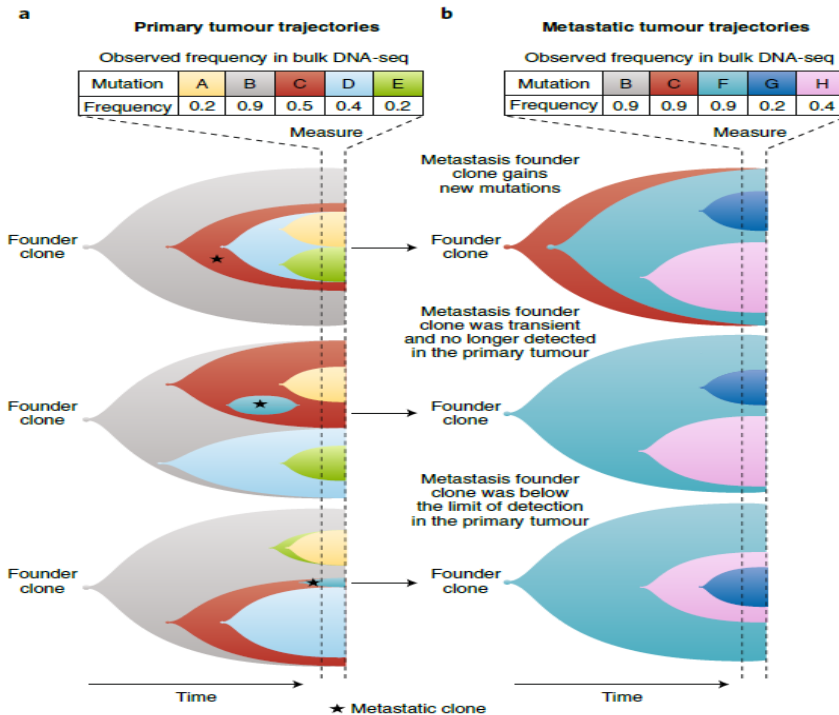
RAS status je verifikovaný negativní prognostický faktor u pacientů s jaterní resekcí

- RAS mutace je asociována s kratším OS (HR 2,24), intervalem do relapsu (HR 1,89)

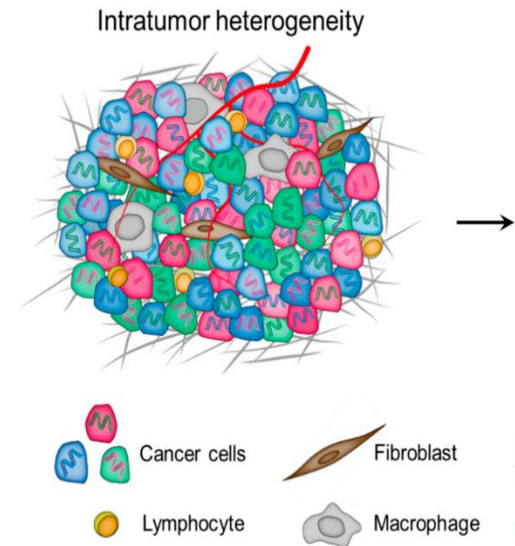
RAS status je potencionální prognostický biomarker u dvou etapových jaterních resekcí

- Signifikantně rozdílné onkologické výsledky dvou etapových jaterních resekcí v závislosti na RAS (wt/mut)

	OS (medián)	PFS (medián)	OS (5 let)
TSH (all)	56,8 měsíců	12,5 měsíce	49 %
TSH (RAS wt)	101,6 měsíců	15,3 měsíců	67 %
TSH (RAS mut)	44,5 měsíců	11 měsíců	12 %



Tumorózní heterogenita



Shoda/neshoda výskytu biomarkerů v primárním tumoru a metastatickém ložisku

KRAS – shoda 93,7 % (67-100)

NRAS – shoda 100 % (90-100)

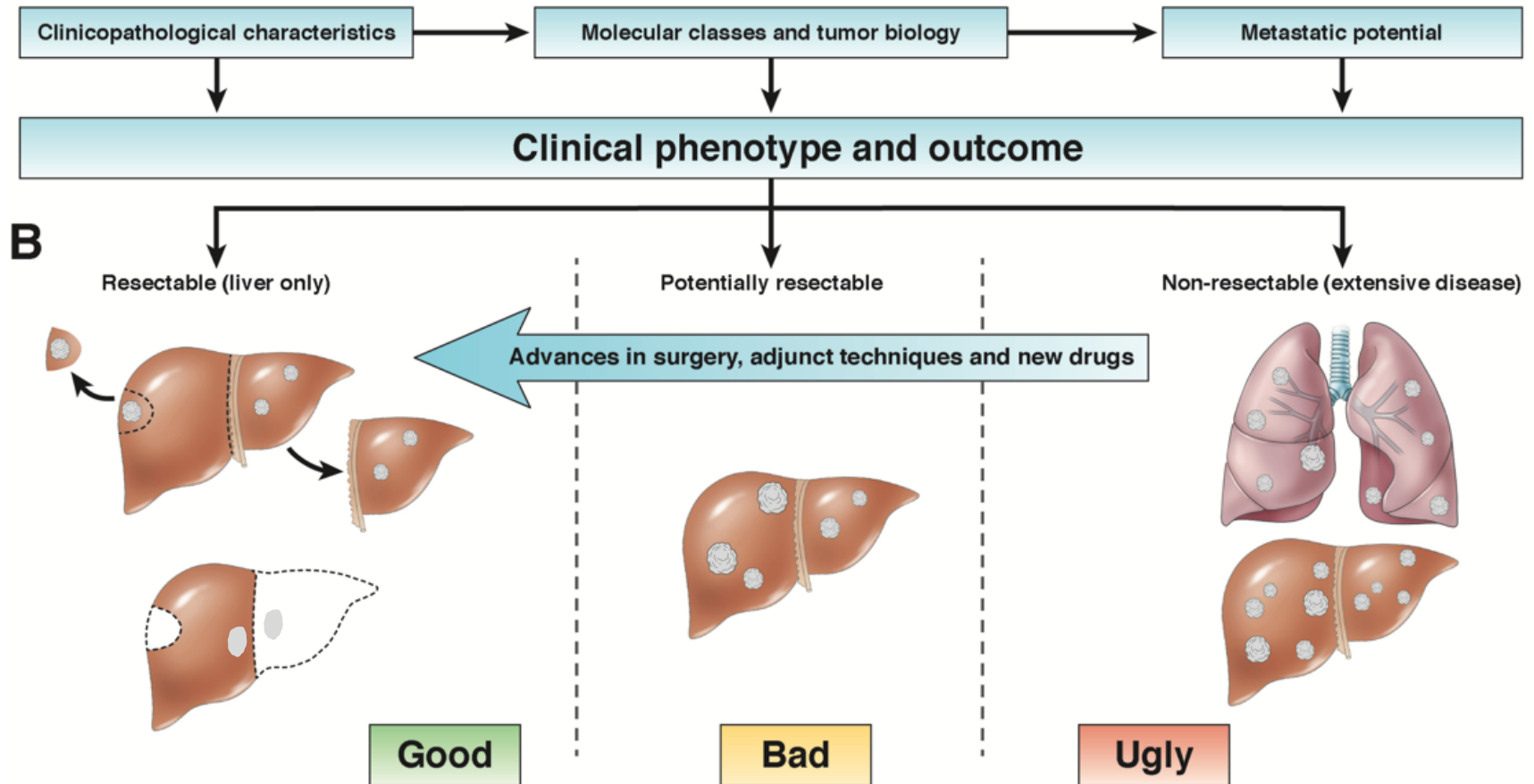
BRAF – shoda 99,4 % (80-100)

PIK3CA – shoda 93 % (42-100)

TP53 – shoda 92,9 % (73-100)

neshoda v molekulárním profilu (více genů)
28 % (5-95)

Jaterní metastázy

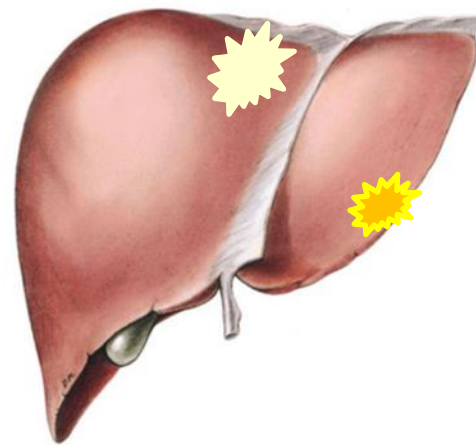
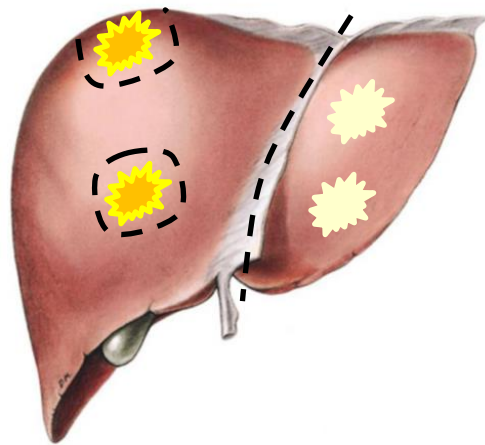


Etapové jaterní resekce

Dvouetapové jaterní resekce - operační výkony charakterizované dvěma jaterními resekcemi navzájem oddělenými určitým časovým intervalem.

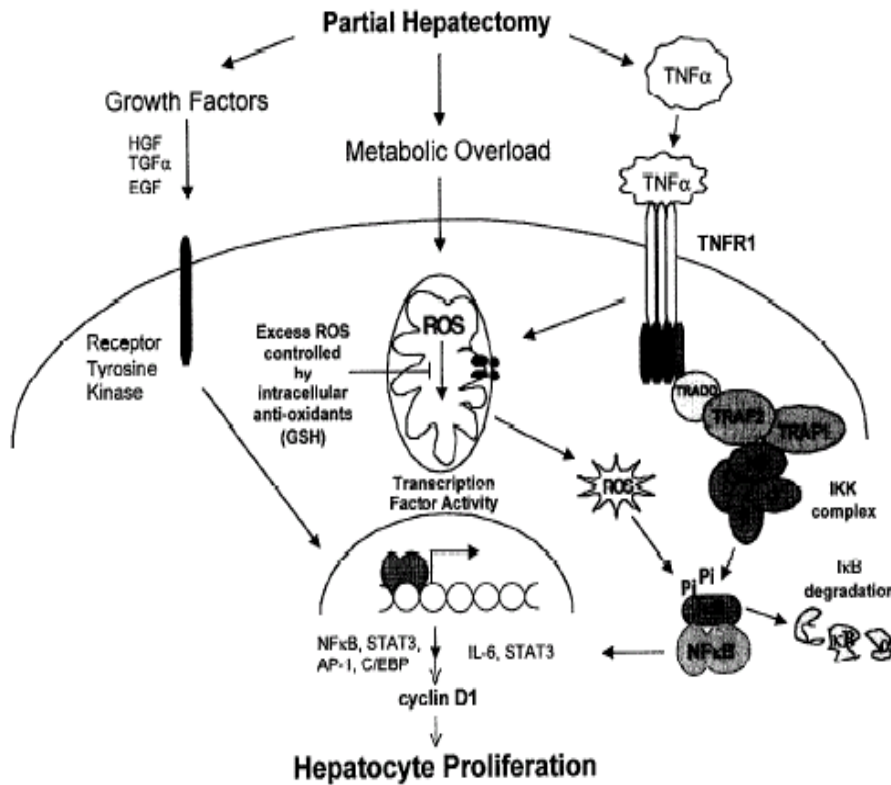
Důvodem dvouetapové jaterní resekce

- Nemožnost provedení jednodobé jaterní resekce z důvodu **nedostatečného objemu zbytkového jaterního parenchymu**

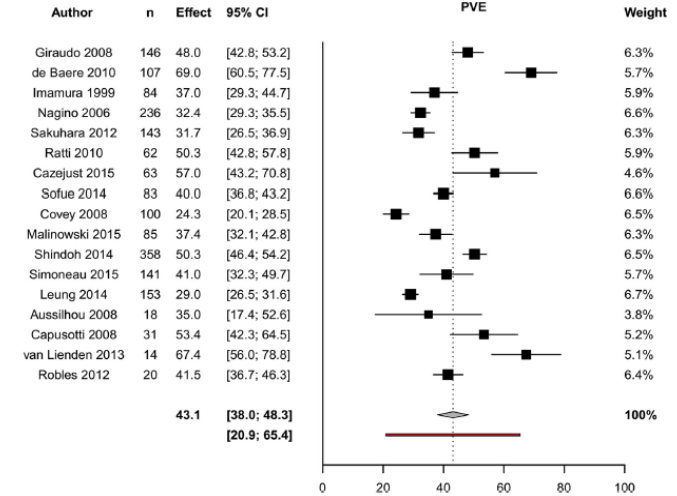


Etapové jaterní resekcce

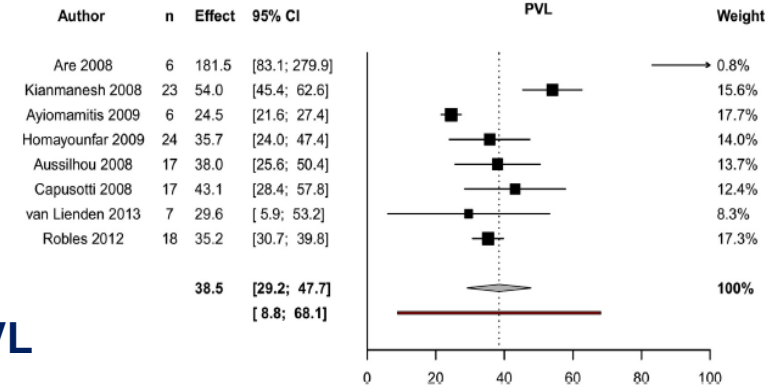
Regenerace jater



PVE



PVL



Etapové jaterní resekce

Předpokladem dvou etapové jaterní resekce

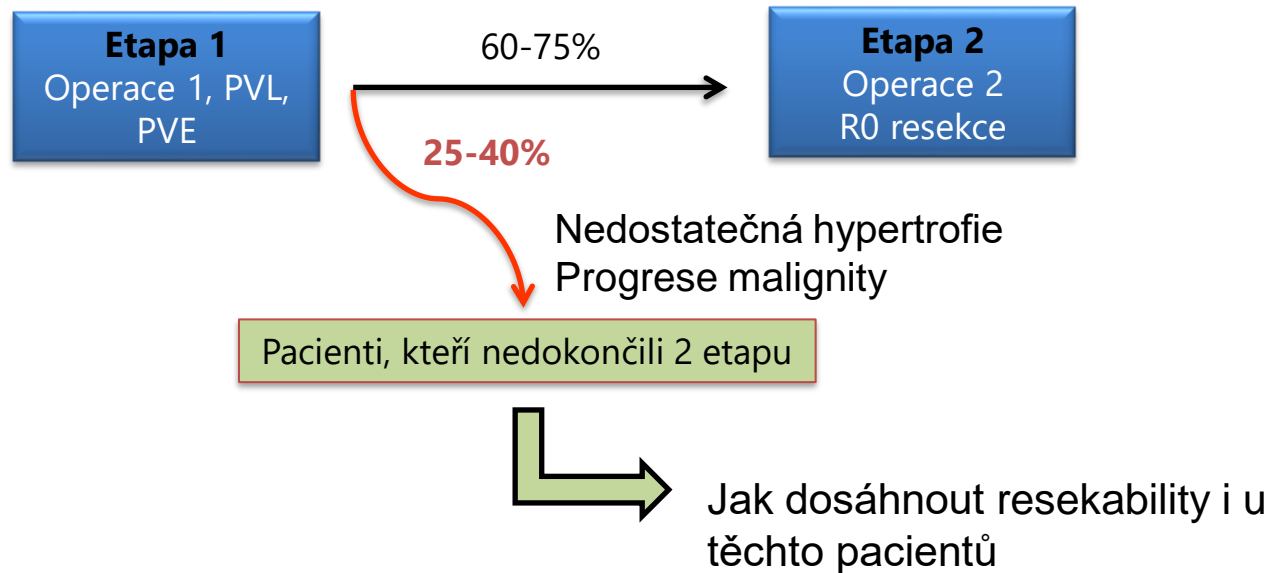
- Dosažení dostatečné hypertrofie zbytkového jaterního parenchymu
- Stabilizace onkologického onemocnění





Etapové jaterní resekce

Konvenční dvouetapové jaterní resekce



ALPPS – associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy

- Zvýšení anatomické hypertrofie (včetně funkční kapacity) a zkrácení časového intervalu mezi operacemi v důsledku technického provedení



ALPPS (In situ Splitting)

FEATURE

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

Andreas A. Schnitzbauer, MD, Sven A. Lang, MD,* Holger Goessmann, MD,† Silvio Nadalin, MD,§
Janine Baumgart, MD,|| Stefan A. Farkas, MD,* Stefan Fichtner-Feigl, MD,* Thomas Lorf, MD,¶
Armin Goralcyk, MD,¶ Rüdiger Hörbelt, MD,# Alexander Kroemer, MD,* Martin Loss, MD,* Petra Rümmele, MD,‡
Marcus N. Scherer, MD,* Winfried Padberg, MD,# Alfred Königsrainer, MD,§ Hauke Lang, MD,||
Aiman Obed, MD,¶ and Hans J. Schlitt, MD**

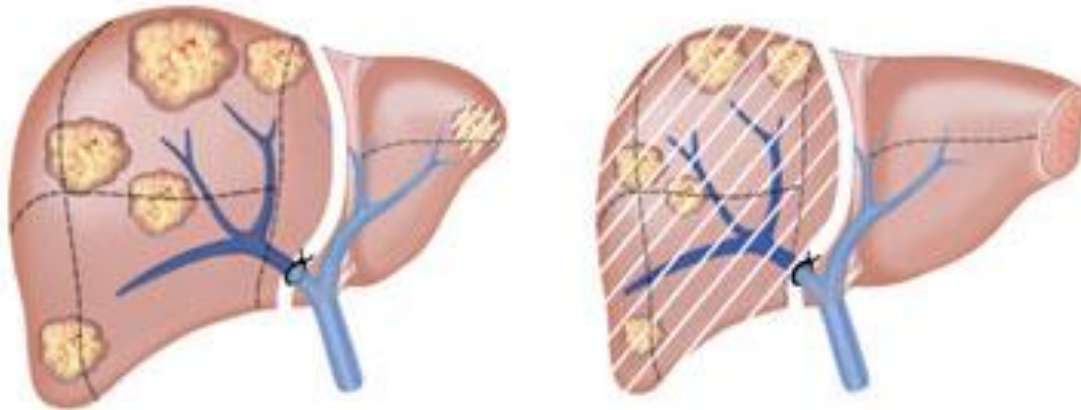
Multicentrická studie

25 pacientů

Zvětšení objemu

FLR o 74 %

Interval – 9 dní



**R0 resekce
100%**

Schnitzbauer/Schlitt et al. *Ann Surg* 2012



Table 2
Intraoperative data and postoperative outcome for both stages (cumulative data) and for stages 1 and 2.

	Cumulative data	Stage1 (N = 62)	Stage2 (N = 59)
Intraoperative data			
Number of resected segment	5.2 ± 0.9	0.9 ± 0.8	4.3 ± 0.7
Resection of tumors located on the future RL	41 (66.1%)	41 (66.1%)	0
Operative time (min)	492 ± 163.4	302.5 ± 92.5	185.8 ± 108.4
Venous reconstruction	14 (22.6%)	14 (22.6%)	0
Hepaticojejunostomy	6 (9.7%)	3 (4.8%)	3 (5.1%)
Digestive procedure	6 (9.7%)	2 (3.2%)	4 (6.8%)
Operative time (min)	492 ± 163.4	302.5 ± 92.5	185.8 ± 108.4
Blood loss (ml)	795.1 ± 642	494 ± 418.8	304.5 ± 431.9
Intraoperative transfusion	18 (29%)	6 (9.7%)	12 (20.3%)
Postoperative course			
3-month mortality	8 (12.9%)	1 (1.6%)	7 (11.9%)
3-month morbidity			
Overall	50 (80.6%)	36 (58%)	42 (71.2%)
Major (grades 3–4)	25 (40.3%)	14 (22.6%)	19 (32.2%)
Type of complication			
Ascites and/or pleural effusion	22 (35.5%)	8 (12.9%)	18 (30.5%)
Wound healing impairment	11 (17.7%)	2 (3.2%)	10 (16.9%)
Biliary fistula	25 (40.3%)	19 (30.6%)	16 (27.1%)
Sepsis/infection	17 (27.4%)	11 (17.7%)	11 (18.6%)
Portal vein thrombosis	2 (3.2%)	1 (1.6%)	1 (1.7%) (partial)
Acute kidney failure	12 (19.3%)	11 (17.7%)	6 (10.2%)
Cardiac/pulmonary complication (except for pleural effusion)	13 (21%)	11 (17.7%)	6 (10.2%)
Hepatic encephalopathy	4 (6.5%)	0	4 (6.8%)
Acute PHLF (50–50 criteria)	16 (25.8%)	3 (4.8%)	15 (25.4%)
Maximal Clavien grade			
I	8 (12.9%)	4 (6.5%)	9 (15.3%)
II	17 (27.4%)	18 (29%)	14 (23.7%)
III	15 (24.2%)	9 (14.5%)	11 (18.6%)
IV	10 (16.1%)	5 (8%)	8 (13.6%)

Continuous variables are expressed as the mean ± standard deviation; Results are given by patient for categorical data. RL: remnant liver; PHLF: post-



Vývoj modifikací klasického ALPPS za účelem snížení morbidity a mortality

Tourniquet modification of the associating liver partition and portal ligation for staged hepatectomy procedure

R. Robles¹, P. Parrilla¹, A. López-Conesa¹, R. Brusadin¹, J. de la Peña², M. Fuster³, J. A. García-López⁴ and E. Hernández²

BJS 2014; **101**: 1129–1134

Percutaneous Microwave Ablation Liver Partition and Portal Vein Embolization for Rapid Liver Regeneration

A Minimally Invasive First Step of ALPPS for Hepatocellular Carcinoma

De Fei Hong, MD, FACS, Yuan Biao Zhang, MD, Shu You Peng, MD, FACS(Hon), FRCS(ad em), ESA(Hon), and Dong Sheng Huang, PhD

LETTER TO THE EDITOR

Radio-frequency-Assisted Liver Partition With Portal Vein Ligation (RALPP) for Liver Regeneration

as 87.2% was seen after performing ALPPS in 9 patients; however, the bile leak rate was still 22.2%.⁷

In our center, a novel technique has been described by a senior surgeon (L.R.J.) to achieve a rapid increase in FLR within a short period of time, as seen in ALPPS without the increased morbidity rates re-

All patients had a right hepatectomy for colorectal liver metastases after either RALPP (n = 5) or PVE (n = 5). RALPP was performed laparoscopically as planned in 4 patients, as a part of stage I resection for bilobar disease with tumorectomy from segment II (n = 1), segment III (n = 2), and segment IV (n = 1). The median length of operation for

LETTER TO THE EDITOR

Avoid “All-Touch” by Hybrid ALPPS to Achieve Oncological Efficacy

To the Editor:

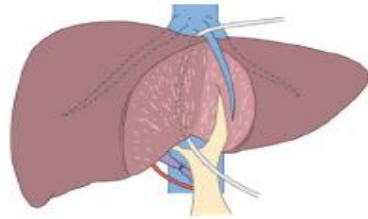
We read with great interest the comments by Aloia and Vauthey¹ on the original

(LHA) were dissected and identified with rubber bands. The umbilical portion of the LPV was exposed dissecting the umbilical fissure. The portal branches of segment 4 (except the dorsal branch of 4a to avoid transecting the segment 4 bile duct) were ligated and divided at its origin. Liver parenchyma transection was carried out along the falciform ligament using “anterior approach” without hilar inflow occlusion. Because of

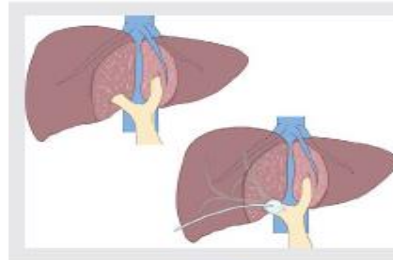
the right hepatic vein were transected and the specimen was removed. The reconstruction consisted of pancreaticogastrostomy, left hepaticojejunostomy, and gastrojejunostomy using separated jejunum loops. The stage II operation took 743 minutes. RBC transfusion of 800 mL was necessary. Histological review of the specimen confirmed the diagnosis of GBCA with tumor stage of pT4, pN1 (6/14). The resection margin was free of tumor (R0).



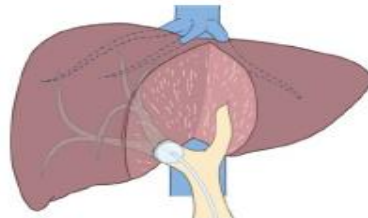
Klasický ALPPS



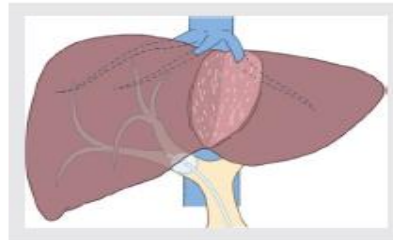
Hibridní ALPPS



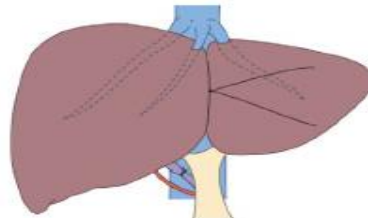
Parciální ALPPS



Mini-ALPPS

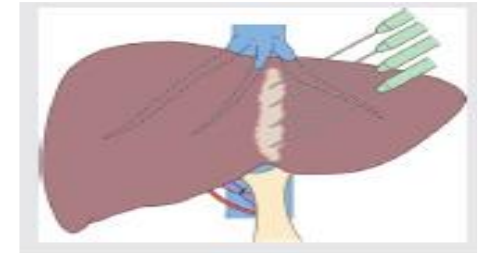


ALTPS

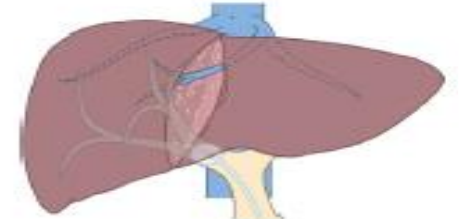


ALPPS

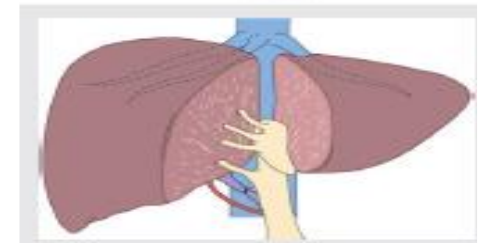
RALLPS



ALPTIPS



Modifikovaný
ALPPS

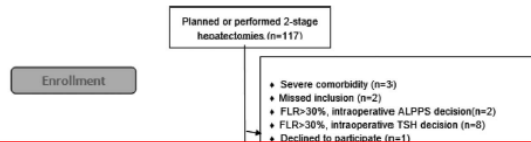




ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis

Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial)

48 vs 49 pacientů



	ALPPS	TSH	p-value
Dokončení druhé etapy (operace)	92%	57%	< 0.0001
Morbidity (Clavien-Dindo \geq 3a)	44%	44%	
Mortalita (90 denní)	8.3%	6.1%	0.68
R0- jaterní resekce	77%	57%	0.11



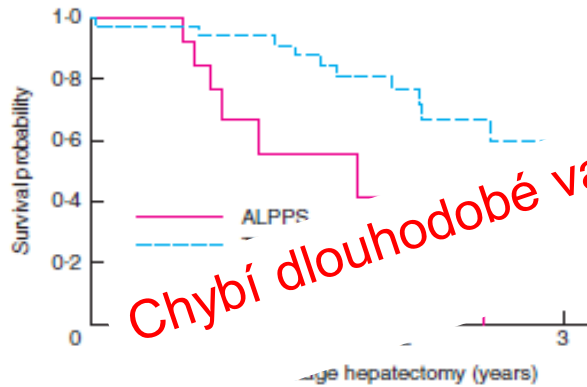
Doposud jediná RCT hodnotící ALPPS



ALPPS

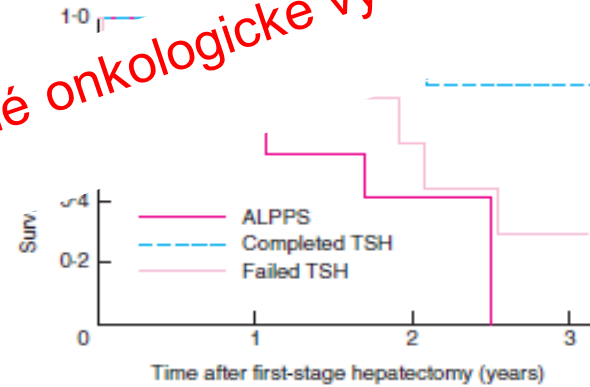
Outcome after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy and conventional two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases

R. Adam^{1,2,4}, K. Imai^{1,2,5}, C. Castro Benitez^{1,2,4}, M.-A. Allard^{1,2,4}, E. Vibert^{1,3,4}, A. Sa Cunha^{1,2,4}, D. Cherqui^{1,3,4}, H. Baba⁵ and D. Castaing^{1,3,4}



No. at risk	0	1	2	3
ALPPS	17	6	2	0
TSH	41	31	16	5

a ALPPS versus TSH



No. at risk	0	1	2	3
ALPPS	17	6	2	0
Completed TSH	26	22	12	4
Failed TSH	15	9	4	1

b ALPPS versus completed TSH versus failed TSH

Chybí dlouhodobé validované onkologické výsledky
???



Biology is King, selection of case is Queen, and the technical details of surgical procedures are the Princes and Princesses who frequently try to overthrow the powerful forces of the King and Queen, usually to no long-term avail, although with some temporary apparent victories.