



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di MEDICINA - DIMED

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E SPERIMENTALI

CURRICOLO: Epatologia e Chirurgia Epatobiliare e Trapiantologica

CICLO:29°

“Extreme hepatectomies and non-resectability technical breakthrough for liver neoplasia, focusing on colorectal metastases: experimental pilot study on safety, efficacy, and regeneration patterns with new insight on ALLPS-LT hybrid techniques”

Coordinatore: Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Supervisore: Ch.mo Prof. Umberto Cillo

Co-Supervisore: Ch.mo Prof. Enrico Gringeri

Dottorando: Dott. Riccardo Boetto

RIASSUNTO

Background

La ricerca di nuove strategie per ampliare i criteri reseccabilità in chirurgia oncologica epatobiliare, ha condotto allo sviluppo delle tecniche di *two-stage hepatectomy*, procedure *multi-step* con l'intento di favorire una rigenerazione efficace del *future liver remnant* (FLR). Nel 2012 è stata pubblicata la prima casistica internazionale multicentrica relativa ad una nuova tecnica chirurgica definita con l'acronimo ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy) che sfrutta l'impiego nello Step1 (laparotomico) della legatura del ramo portale destro (PVL) in concomitanza di una transezione parenchimale subtotale (*in situ splitting*), al fine di stimolare una rapida ipertrofia del FLR in vista dello Step2 resettivo.

Presso la UOC di Chirurgia Epatobiliare e dei Trapianti Epatici dell'Università di Padova parallelamente all'iniziale impiego della tecnica ALPPS, è stato messo a punto un nuovo modello chirurgico che inverte il paradigma classico ALPPS e prevede uno Step1 in videolaparoscopia con PVL intra-operatoria o embolizzazione portale (PVE) radiologica sequenziale con termoablazione con microonde (MWA) sulla futura trancia di sezione in vista dello Step2. Questa metodica è stata identificata col termine di LAPS (Laparoscopic microwave Ablation and Portal vein occlusion for Staged hepatectomy).

Materiali e Metodi

Sono stati valutati di 10 pazienti (M:F=6:4; età mediana 62,5 anni - range 29-81), sottoposti a intervento LAPS per patologia epatica maligna primitiva o secondaria, non altrimenti reseccabile per insufficiente FLR preoperatorio. Sono stati raccolti i dati intra-operatori, il profilo biumorale durante la prima settimana rispettivamente dopo entrambi gli Step chirurgici, le complicanze post-operatorie, la sopravvivenza globale e l'analisi dell'*outcome* oncologico e post-operatorio (follow-up mediano 17 mesi; range 4-36).

Risultati

In relazione all'analisi volumetrica è stato ottenuto un significativo incremento del FLR da 372.3 cc (range 179-407) a 664 cc (range 491-923) - $p=0.002$ - e del FLR/BW ratio (mediamente da 0.53% a 0.94%; $p=0.002$), assistendo a un'ipertrofia del FLR del 71.5% (range 42.8-132%) e a un incremento volumetrico giornaliero mediano di 29.3 cc die (range= 16.4-43.3).

Tutti i pazienti considerati hanno avuto accesso allo Step2, ottenendo un'incremento efficace del FLR in media in 9.5 giorni (range 7-11 giorni).

La durata mediana dello Step1 (145 min; range 75-325 min) è risultata significativamente inferiore ($p=0.0005$) a quella dello Step2 (402.5 min; range 185-630).

Le perdite ematiche sono risultate mediamente nulle (range 0-70 cc) in corso di Step1 per cui nessun paziente ha necessitato di emotrasfusione, e 800 cc (range 600-3600) in corso di Step2 ($p=0.0001$).

La necessità di monitoraggio post-operatorio in terapia intensiva è risultata mediamente dopo Step1 e Step2 rispettivamente non necessaria e di 2.5 giorni (range=1-6 giorni) ($p=0.0057$).

La degenza totale è risultata mediamente di 14 giorni (range= 10-46) con la particolare caratteristica che 7/10 pazienti (70%) hanno beneficiato di un periodo di dimissione a domicilio *interstage*.

Lo studio delle complicanze post-operatorie utilizzando la *Dindo-Clavien Classification* ha messo in evidenza 20 eventi in 8 pazienti (80% dei pazienti ha presentato almeno una complicanza); analizzando per singolo Step 4/10 pazienti (40%) hanno presentato complicanze dopo Step1 mentre 7/10 (70%) pazienti hanno presentato complicanze dopo Step2; dopo Step1 e Step2, rispettivamente 20% e 40% di complicanze di grado \geq IIIa (con un unico evento IIIb, nessun evento di grado IV e nessuna complicanze biliare).

Non si è registrato alcun evento di mortalità peri-operatoria (*90-days Mortality 0%*).

La *Overall Survival* a 12 mesi, indipendentemente dalla patologia di base è risultata 77.8% con una sopravvivenza mediana di 28.2 mesi.

Per quanto concerne l'analisi istologica 8/10 pazienti (80%) hanno ottenuto una resezione oncologicamente radicale (R0).

Conclusioni

La tecnica LAPS è risultata efficace nel raggiungimento della reseccabilità in pazienti non operabili *upfront* per insufficienza del FLR, seppur con un considerevole tasso di complicanze, ma con dati comparabili ai risultati descritti in letteratura.

Rispetto ai dati relativi alla tecnica standard ALPPS non si è registrata mortalità peri-operatoria e il 70% dei pazienti ha beneficiato di un breve periodo di dimissione *interstage*.

Nell'ampio panorama dello sviluppo delle tecniche chirurgiche di *two-stage hepatectomy* la LAPS sembra poter descrivere uno dei nuovi paradigmi, permettendo grazie all'impegno di tecniche mini-invasive, di ottenere un significativo risultato oncologico in pazienti selezionati pre-operatoriamente non reseccabili.

ABSTRACT

BACKGROUND

New strategies to broaden resectability criteria in hepatobiliary surgery has led to the development of *two-stage hepatectomy* techniques, multi-step procedures with the aim of promoting effective regeneration of the future liver residue (FLR).

The first multicentre international case study was published in 2012 for a new surgical technique defined ALPPS (Associating Liver partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy), which implies in Step1 (laparotomy) ligation of the right portal branch (PVL) with subtotal parenchymal transection (*in situ splitting*), in order to stimulate rapid FLR hypertrophy for a staged hepatectomy.

At the UOC of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation Unit of Padova University a new surgical technique was introduced that reverses the “classic ALPPS paradigm” based on a Step1 with laparoscopic PVL or portal vein embolization (sequential radiological PVE) and microwave (MWA) thermal ablation on the future transection plane. This method has been identified with the term LAPS (Laparoscopic microwave Ablation and Portal vein occlusion for Staged hepatectomy).

MATERIALS AND METHODS

Ten patients (M: F = 6: 4, mean age 62.5 years - gamma 29-81) were evaluated, underwent LAPS intervention for primitive or secondary malignant liver disease, upfront unresectable for insufficient preoperative FLR. The intraoperative data, the bio-morphological profile were collected during the first week respectively after both surgical procedures, complications, overall survival and analysis of oncological and postoperative outcomes (median follow-up 17 months, range 4-36).

RESULTS

Significant increase in FLR from 372.3 cc (range 179-407) to 664 cc (range 491-923) - $p = 0.002$ – and of the FLR/BW ratio was obtained (0.53% - 0.94%; $p = 0.002$), with a FLR hypertrophy of 71.5% (range 42.8-132%) and a median daily volume increase of 29.3 cc die (range 16.4 -43.3).

All patients considered gained Step2, with effective FLR increase on average in 9.5 days (range 7-11 days). Median duration of Step1 (145 min; range 75-325 min) was significantly lower ($p = 0.0005$) than Step2 (402.5 min; range 185-630); blood loss was negative (range 0-70 cc) during Step1 so no patient needs transfusion, and 800 cc (range 600-3600) in Step2 ($p = 0.0001$).

The need for postoperative monitoring in intensive care unit was averaged after Step1 and Step2 respectively unnecessary and 2.5 days (range 1-6 days) ($p = 0.0057$). Total hospitalization was 14 days (range 10-46) with particular feature that 7/10 patients (70%) had interstage home discharge period.

The study of postoperative complications using the Dindo-Clavien classification revealed 20 events in 8 patients (80% of patients had at least one complication); analyzing for single Step 4/10 patients (40%) had complications after Step1 while 7/10 (70) patients had complications after Step2; after Step1 and Step2, respectively, 20% and 40% of grade \geq IIIa complications (with a single event IIIb, no grade IV events and no biliary complications).

No perioperative mortality event was registered (90-days mortality 0%).

Overall Survival (12-months) was 77.8% with a median of 28.2 months.

Pathological analysis revealed 8/10 patients (80%) with an oncologically radical resection (R0).

CONCLUSIONS

LAPS technique was effective in achieving resectability in patients upfront unresectable for FLR insufficiency, although with a remarkable rate of complications, but with comparable data literature ALPPS data.

Compared with standard ALPPS data there was no perioperative mortality rate and 70% of patients had a short interstage discharge.

In the broad panorama of two-stage hepatectomy techniques development, LAPS seems to be able to describe one of the new paradigms, enabling by means of minimally-invasive techniques to achieve significant oncological results in selected preoperative unresectable patients.

INTRODUZIONE

La definizione di resecabilità in chirurgia epato-biliare ha avuto una continua e progressiva evoluzione, fino al comune consenso di fattibilità di una asportazione chirurgica macroscopicamente completa che garantisca al contempo il mantenimento di un sufficiente FLR (1).

La ricerca di nuove strategie per estendere in maniera sicura per il paziente oncologico il concetto di resecabilità epatica, ha rappresentato una delle più grandi sfide in campo chirurgico e di ricerca clinica nel corso degli ultimi trent'anni (2).

In pazienti con masse epatiche voluminose o con piccole neoplasie a localizzazione critica (ad esempio in prossimità o a contatto con strutture vascolo-biliari maggiori), una resezione maggiore o estesa, sebbene radicale spesso può non garantire un volume residuo e funzionale in grado di evitare l'insufficienza epatica post-resettiva; parimenti una resezione maggiore a carico di un fegato con fibrosi o alterazioni morfo-funzionali post-chemioterapia può proiettare nel medesimo scenario in caso di FLR inferiore al 40% (3).

Negli anni '80 Makuuchi sperimentò per primo l'embolizzazione del ramo portale destro (PVE) al fine di indurre e forzare l'ipertrofia del lobo epatico controlaterale in pazienti con neoplasie voluminose o plurinodulari con prevalenza a carico del lobo destro o del quarto segmento, non resecabili alla valutazione preoperatoria a causa di una riserva epatica insufficiente (4).

Dieci anni più tardi il gruppo parigino del *Paul Brouse* introdusse la pratica della "*two-stage hepatectomy*" con l'intento di permettere tra una procedura e l'altra, mediamente con un'attesa tra i 2 e i 13 mesi, un'adeguata rigenerazione epatica del FLR in associazione alla chemioterapia adiuvante. Il fallimento delle procedure era generalmente legato alla progressione tumorale nel corso dell'attesa tra primo e secondo step (5).

Poco dopo il gruppo di Strasburgo sperimentò nella clinica l'utilizzo della PVE a seguire del primo step resettivo in caso di neoplasie a interessamento bilobare, completando con radicalità R0 e tempistiche relativamente brevi (2-4 mesi) anche resezioni epatiche destre allargate (6).

Il definitivo standard di "*two-stage hepatectomy*" venne descritto dal gruppo di Zurigo, modificando l'approccio chirurgico al primo step con l'introduzione sistematica in caso di neoplasie bilobarie della PVL in associazione a bonifica con resezioni di minima sul

FLR, in attesa di una ben più rapida rigenerazione (in media circa 4 settimane) in vista del secondo step; nello stesso articolo venivano ribaditi i numerosi fattori di rischio per insufficienza epatica post-resettiva: steatosi, fibrosi colestasi, epatopatia in genere e non da ultimo l'età avanzata sopra i 70 anni (7) - **Tabella 1**.

Table 1. Risk Factors for Postoperative Liver Failure.
Older age (e.g., ≥70 yr)
Cirrhosis
Fibrosis
Hepatitis
Intraoperative blood loss
Ischemia
Obstructive cholestasis
Preoperative chemotherapy
Steatosis

Tabella 1: Fattori di rischio per insufficienza epatica post-resettiva

Fu tuttavia apparentemente casuale e inattesa la modalità con cui nel 2007 Schlitt gettò le basi per lo sviluppo e la iniziale descrizione della tecnica chirurgica pubblicata 5 anni più tardi da Schnitzbauer (8) e che sicuramente ha segnato una delle pagine spartiacque nel progresso della chirurgia oncologica epatobiliare; questa tecnica chirurgica è nota con l'acronimo ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy).

Schlitt, come raccontano con personalissimo naturalismo de Santibañes e Clavien nel loro puntuale editoriale, stava programmando un'epatectomia destra allagata in un paziente con tumore di Klatskin, ma realizzò solo in corso di intervento la possibilità di un elevatissimo rischio di insufficienza epatica post-resettiva, alla luce di un FLR colestatico e non sufficiente per la taglia del paziente; decise pertanto di limitarsi a confezionare un'anastomosi biliodigestiva selettiva sul sistema biliare di sinistra. Al fine di effettuare correttamente l'anastomosi necessitò tuttavia di separare il parenchima epatico sulla destra del ligamento falciforme, completando contestualmente la devascularizzazione del quarto segmento (*in situ splitting*); decise successivamente di legare il ramo portale destro per indurre la crescita del lobo sinistro. In ottava giornata postoperatoria riscontrò alla TC di controllo una significativa ipertrofia del lobo epatico sinistro che permise di completare la resezione del parenchima malato in sicurezza, scongiurando il rischio di insufficienza epatica post-resettiva (9).

Proprio a questo riguardo risulta interessante la considerazione preoperatoria del cosiddetto *remnant liver volume to body weight ratio* (FLR/BW ratio), indice che applicato a programmi resettivi in pazienti con fegato sano, se inferiore o uguale a 0,5% predice con accuratezza un elevato rischio di insufficienza epatica post-operatoria, morbilità e mortalità a tre mesi (10).

Nell'era del trattamento multimodale delle neoplasie epatiche primitive o secondarie risulta necessario considerare oltre al volume, la "qualità" del FLR, ponendo attenzione a:

- Steatosi epatica: pazienti con steatosi epatica superiore al 30% presentano un rischio aumentato di complicanze post-operatorie (rischio relativo 2.01) e di decesso per insufficienza epatica post-resettiva (rischio relativo 2.79) rispetto a pazienti con fegato sano (11).
- Chemioterapia sistemica: pazienti esposti a trattamenti epatotossici sono maggiormente soggetti a complicanze post-resettive; l'oxaliplatino si associa a dilatazione sinusoidale di grado 3 ($P < 0,001$) e l'irinotecan con steatoepatite (e mortalità a 90 giorni significativamente aumentata - $P=0.001$); Vauthey suggerisce pertanto in questa tipologia di pazienti l'utilizzo di strategie ancillari pre-operatorie, quale la PVE specialmente in pazienti con FLR <30% (12).
- Cirrosi epatica: pazienti con cirrosi in stadio avanzato sono generalmente rinviati a terapie non resettive; in caso di cirrosi ben compensata sono elegibili a resezione solo pazienti con FLR almeno >40%, con ridotte complicanze postoperatorie in caso di induzione con PVE (13).

ALPPS: tecnica originale e risultati

La tecnica descritta da Schnitzbauer (8) consiste in un primo intervento (Step1) di laparotomia esplorativa con ecografia intraoperatoria, successivo isolamento degli elementi all'ilo epatico e legatura con sezione del ramo portale destro; il lobo destro viene completamente mobilizzato dal piano cavale, successivamente viene effettuata la transezione parenchimale sulla destra del ligamento falciforme (*in situ splitting*; in vista di una futura trisegmentectomia destra, generalmente).

Dopo un periodo medio di 9 giorni (range 5-28) viene effettuata una TC volumetrica e il giorno stesso o il seguente, se il FLR risulta permissivo (FLR/BW ratio > 0,45%), il paziente viene sottoposto a una nuova laparotomia.

Il secondo intervento (Step2) consiste nell'exeresi del lobo deportalizzato dopo sezione dell'arteria epatica destra, della via biliare, delle vene sovraepatiche destra e mediana e fissaggio del lobo sinistro residuo alla mediana peritoneale; la procedura viene completata eventualmente con il confezionamento di un'anastomosi biliodigestiva su ansa defunzionizzata Roux-en-Y.

Tale studio pilota multicentrico includeva 25 pazienti con neoplasie epatiche primitive e secondarie:

- carcinoma epatocellulare (HCC): n=3,
- colangiocarcinoma intraepatico (ICC): n=2,
- tumore di Klatskin: n=2,
- adenocarcinoma della colecisti: n=1
- emangioendotelioma epitelioidale maligno: n=1
- metastasi da carcinoma coloretale (CRLM): n=14
- metastasi da cancro ovarico: n=1
- metastasi da cancro gastrico: n=1.

In media dopo 9 giorni (range 5-28) dal primo Step il lobo sinistro residuo aumentava il suo volume in media a 536 ml (range 273-881), con un incremento medio del 74% (range=21-192); il FLR/BW ratio peraltro incrementava contestualmente in media da 0,38% a 0,61%. (**Figura 1**).

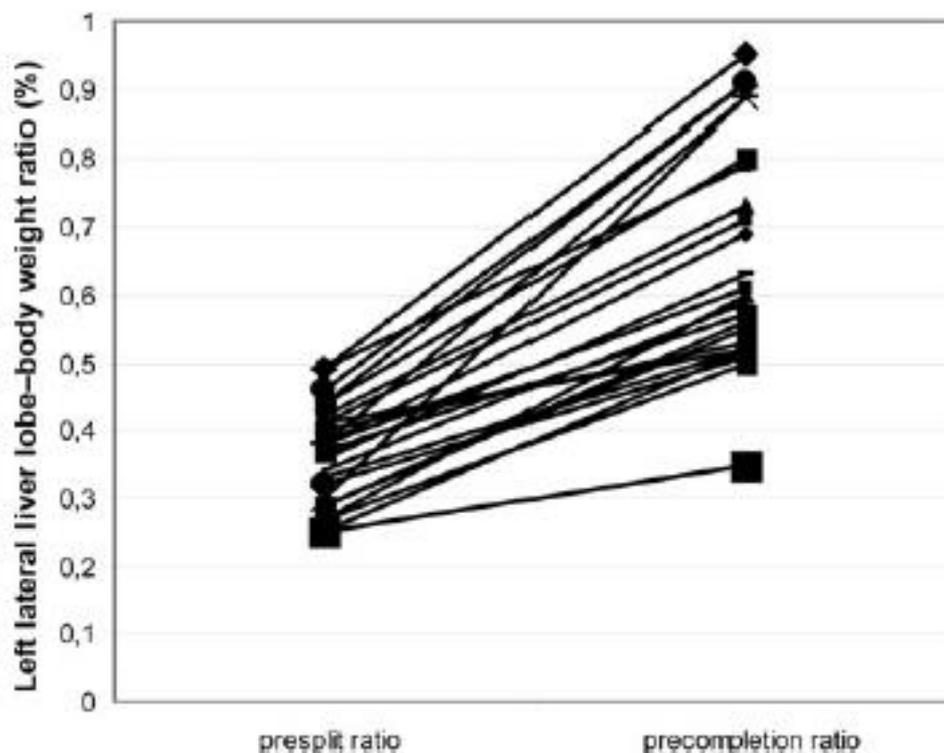


Figura 1: FLR/BW ratio in corso di Step1 e Step2 di ALPPS

La tempistica operatoria mediana rispettivamente del primo e del secondo Step risultava di 210 e 117 minuti, a significare come l'utilizzo dell'*in situ splitting* possa rendere più rapida e agevole la chirurgia resettiva di completamento.

La sopravvivenza globale a 6 mesi dalla resezione era del 86% con un follow-up medio di 180 giorni; da notare un significativo 64% di complicanze peri-operatorie (**Tabella 2**), prevalentemente allocate tra I e III grado secondo la classificazione Dindo-Clavien (14).

Grade	Number (n)	Event	Number (n)
I	12	Anemia	2
		Encephalopathy	1
		Fever	4
		Impaired wound healing	5
II	13	Depression	1
		Leg edema	1
		Persisting ascites	5
		Persisting cholestasis	2
		Pneumonia	2
		Pulmonary embolism	1
		Small-for-size-syndrome	1
III	14		
III a	6	Biliary leakage	5
		Pleural effusion	1
III b	8	Biliary leakage	2
		Fascial dehiscence	1
		Intraoperative hemorrhage	2
		Postoperative hemorrhage	2
		Volvulus	1
IV	8		
IV a	3	Cardiac arrest	1
		Cerebral hypoxia	1
		Septic bleeding from hepatic artery	1
IV b	5	Sepsis	5
V	3	In house lethality	3

Tabella 2: Complicanze dopo ALPPS (secondo classificazione Dindo-Clavien)

Si riportano a finalità esplicativa gli schemi di tecnica chirurgica tratti dal lavoro del gruppo di de Santibañes (15) frutto dell'esperienza su 15 casi trattati nei quali è stato ottenuta una resezione R0 in tutti i casi, con incremento del FLR del 78,4% a 6 giorni (in media di 303 ml; $p < 0,001$), morbilità e mortalità rispettivamente del 53% e dello 0%.

Nel corso dello Step1 (l'esempio è relativo alla programmazione di una trisegmentectomia destra per colangiocarcinoma ilare) vengono eseguiti:

- Bonifica chirurgica del FLR, sezione e sutura del ramo portale destro e colecistectomia (**Figura 2**);

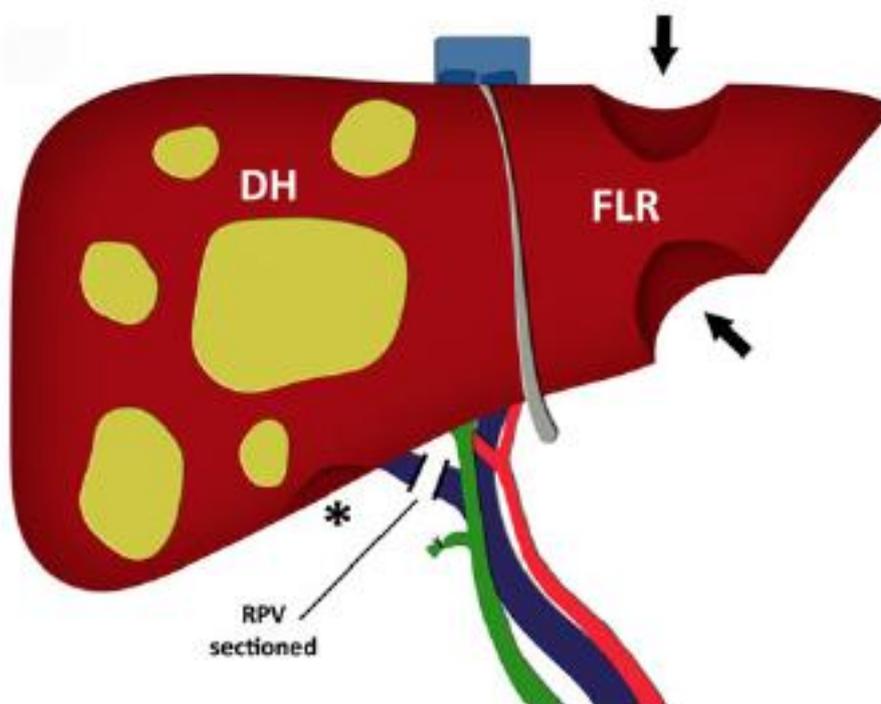


Figura 2

- *In situ splitting*, repertazione delle strutture vascolo-biliari, posizionamento di involucro plastico attorno all'emifegato da asportare nello Step2 (**Figura 3**).

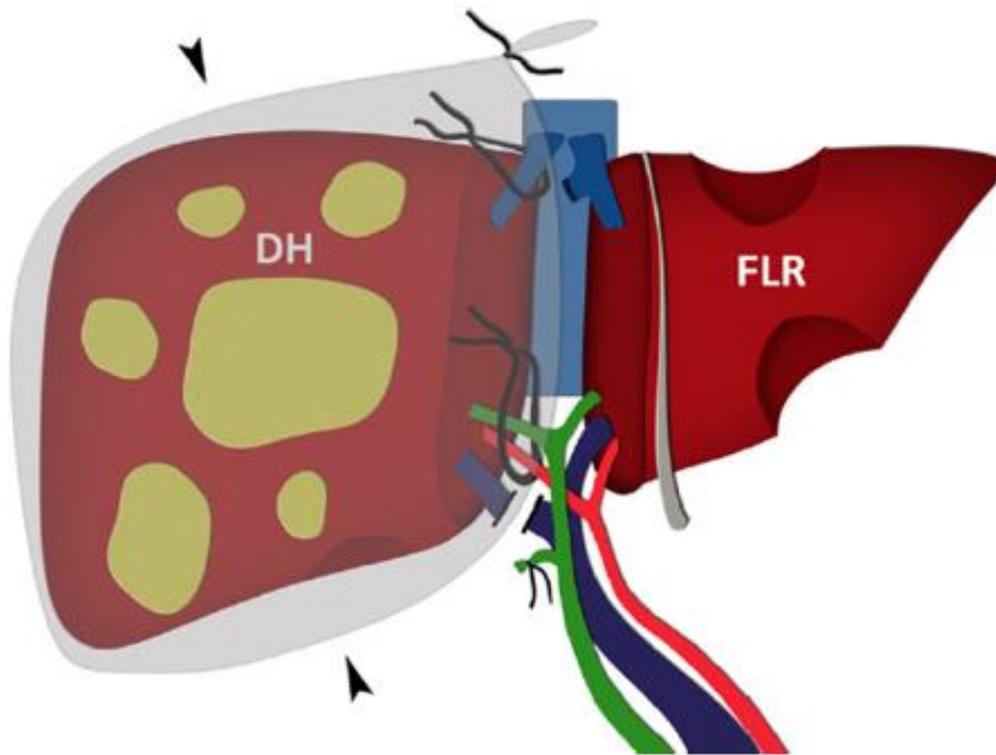


Figura 3

Nello Step2 viene eseguita la resezione chirurgica di completamento:

- Trisegmentectomia destra, sezione del dotto biliare destro con margine libero e sua exeresi *en-bloc* con il pezzo chirurgico, confezionamento di anastomosi biliodigestiva (**Figura 4**);

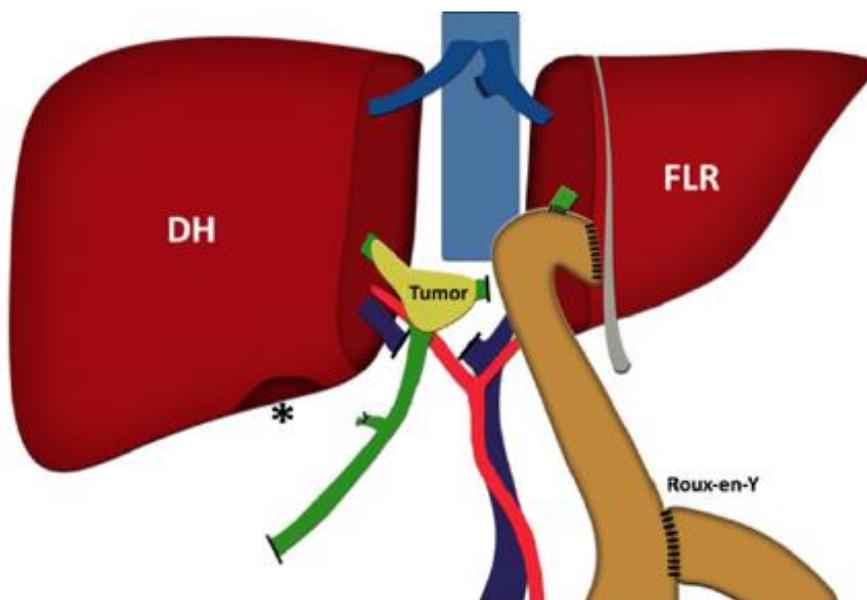


Figura 4

- Evidenza di atrofia del lobo destro deportalizzato con ipertrofia relativa del FLR, sezione dell'arteria epatica destra e delle vene sovraepatiche con suturatrice meccanica (**Figura 5**);

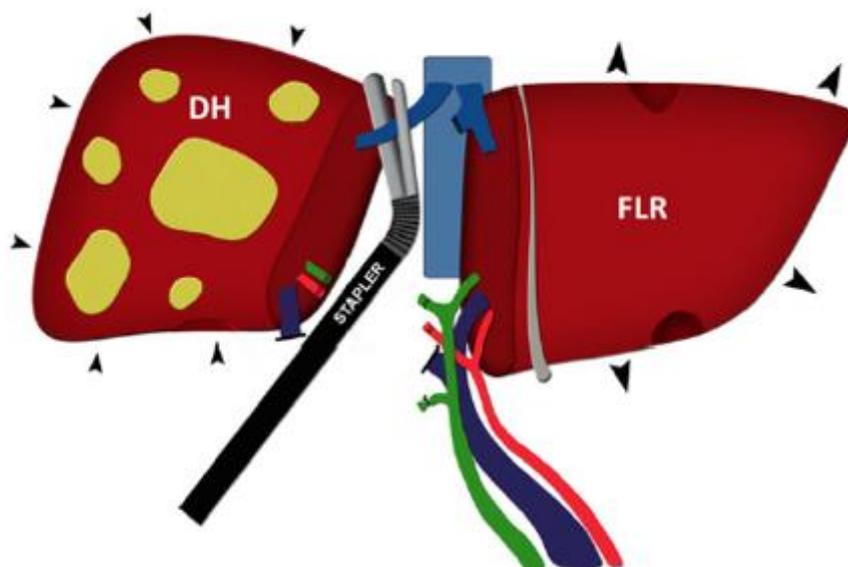


Figura 5

Allo stato attuale la migliore indicazione all'utilizzo di strategia ALPPS sembra essere rappresentata dalla patologia metastatica coloretale (16), con particolare riguardo alla considerazione di stati di malattia oligometastatica con diffusione neoplastica limitata al fegato (*liver limited disease*); tale sottopopolazione di pazienti sembra infatti presentare una biologia tumorale più favorevole rispetto a quelli con patologia diffusa, e permissiva nei confronti di un approccio chirurgico e multidisciplinare aggressivo con migliore impatto sulla sopravvivenza a lungo termine (17).

Considerazioni tecniche e modifiche

La transezione epatica (*in situ splitting*) può essere condotta sul piano del ligamento falciforme oppure, per motivi volumetrici, anche al fine di preservare il segmento 4b nel caso si riesca a mantenere un buon margine libero dalla neoplasia (18).

Un'ulteriore modifica tecnica può essere rappresentata dall'utilizzo dell'approccio anteriore con "*hanging-maneuver*" e "*no touch technique*" al fine di ridurre al minimo la manipolazione delle localizzazioni tumorali, con utilizzo di tecniche di coagulazione ibride con bisturi a ultrasuoni e pinza bipolare (19,20).

Donati (16) suggerisce alcuni dettagli tecnici che potrebbero favorire uno Step2 più sicuro e rapido:

- posizionamento di interfaccia in plastica inerte, come ad esempio sacche per la preservazione degli organi, oppure una semplice *mesh* fibrillare al fine di evitare una indesiderata cicatrizzazione delle trancie di sezione;
- *loop* plastici colorati da lasciare *in situ* per velocizzare nello Step2 il riconoscimento degli elementi ilari (21);
- drenaggio con *T-tube* della via biliare per ridurre il rischio di fistole biliari interprocedurali;
- ampia mobilitazione di entrambi i lobi epatici e sezione completa di tutto l'apparato ligamentoso per massimizzare l'effetto ischemico, evitare collateralizzazioni attraverso i ligamenti e incrementare l'effetto ipertrofico.

La TC volumetrica deve essere effettuata tra la 7° e la 10° giornata post-Step1 con eventuale ricostruzione tridimensionale in modo da pianificare il programma recettivo dello Step2 (22).

La rapidità di ipertrofia del FLR e la spinta rigenerativa offerte della tecnica ALPPS hanno portato all'estremizzazione nell'utilizzo di FLR rappresentato da un monosegmento epatico, come conferma l'esperienza argentina (23)

Ulteriore e non marginale problematica da considerare è rappresentata dalla necessità (alla luce dell'elevato tasso di complicanze a carattere infettivo) di una profilassi antibiotica preoperatoria, ma soprattutto nel periodo intercorrente tra il primo e il secondo step di ALPPS alla luce di:

- presenza di un lobo epatico parzialmente ischemico;
- presenza di eventuali corpi estranei (reperi plastici, materiale anti-aderenziale);
- aree necrotiche di resezione o termoablazione in sede di bonifica del FLR.

Alla luce della limitata esperienza internazionale non è ancora definito uno schema di trattamento antibiotico specifico e di eventuale profilassi, rimandando pertanto a eventuali terapie empiriche ad ampio spettro.

Alcuni autori suggeriscono peraltro a seguire dello Step1 l'impiego della nutrizione parenterale (evitando la rialimentazione *per os*) al fine di implementare la crescita del FLR nel periodo critico di rigenerazione (15).

Meccanismi di rigenerazione epatica dopo resezione e occlusione portale.

Uno dei principali quesiti relativi alla ALPPS é rappresentato da una corretta caratterizzazione dell'incremento del FLR, in particolare al fine di valutare quali siano le caratteristiche correlate a un incremento efficace, in grado di prevenire la complicanza più temibile, ossia l'insufficienza epatica post-resettiva; tale evenienza si può presentare anche in caso di incremento effettivo del volume del FLR.

Tre sono i meccanismi che potrebbero giustificare il rapido incremento del FLR:

- 1) Edema intra- o extra-cellulare da iperafflusso portale;
- 2) Steatosi rigenerativa transitoria
- 3) Effettiva proliferazione epatocitaria.

Un recente studio su 16 pazienti sottoposti ad ALPPS ha confermato su dato di risonanza magnetica e istologico che sembra essere un'efficiente proliferazione epatocitaria (Ki-67: 5 ± 5 allo Step1 vs 27 ± 13 allo Step2; $p=0.78$) alla base dell'incremento efficace del FLR; non si può escludere che un'incremento abnorme di edema e statosi possano correlare predire un più elevato tasso di mortalità allo Step2 (24).

Rous e Larimore dimostrarono già nei primi del '900 che la legatura di un ramo portale nel coniglio portava a una marcata atrofia del lobo epatico corrispondente, con evidenza di una netta ipertrofia del lobo che rimaneva perfuso dal flusso portale (25), mentre

alcuni decenni più tardi Kraus e Beltran evidenziarono come nel ratto la parziale deplezione del flusso portale riducesse significativamente la crescita di neoplasie sperimentalmente indotte (26).

Sulla scorta di queste evidenze il gruppo giapponese di Kozaka dimostrò sperimentalmente che l'occlusione dell'apporto ematico portale fino all'80% del volume epatico non comportava effetti deleteri sulla funzione dell'organo, se non in fegati istologicamente danneggiati, ponendo pertanto le basi sperimentali per lo studio delle epatectomie in due tempi (27), successivamente applicato sotto nella clinica da Honjo (28), fino alla conferma clinica della precedentemente citata esperienza di Makuuchi (4). Recentemente sono stati identificati e studiati numerosi fattori di crescita implicati nella rigenerazione del parenchima epatico.

La maggior parte degli studi sulla rigenerazione epatica e sui relativi meccanismi molecolari sono stati effettuati su modelli di roditori sottoposti a epatectomia parziale.

Le cascate del segnale rigenerativo sono numerose, tra loro interconnesse e spesso ridondanti, per cui modificazioni genetiche che comportino difetti di segnale in un'unica catena spesso si estrinsecano in un effetto di ritardata rigenerazione, senza tuttavia comportare un totale stallo del processo.

Alcuni aspetti della rigenerazione epatica sembrano addirittura variare con i ritmi circadiani: nel modello murino ad esempio dopo un'epatectomia parziale il passaggio dalla fase G2 alla mitosi avveniva con variabilità in relazione del momento della giornata in cui avveniva la resezione, con un picco di sintesi del DNA a circa 36 ore dalla resezione (29) e dopo la resezione epatica più di 100 geni sembrano essere attivati da fattori di trascrizione normalmente latenti.

L'Interleuchina-6 (IL-6) sembra essere responsabile dell'attivazione di almeno il 40% di questi con incremento della sintesi di DNA, della replicazione cellulare e dell'aumento dimensionale della cellula (30).

Anche il Tumor Necrosis Factor (TNF) e Nuclear Factor kB (NFkB) assieme all'IL-6, sembrano rappresentare alcuni dei principali effettori del sistema immunitario innato legati alla rigenerazione epatocitaria; è stato confermato che la somministrazione nei ratti sottoposti a epatectomia parziale di anticorpi anti-TNF riduce la produzione di IL-6 e la replicazione del DNA (31).

Il Transforming Growth Factor β (TGF- β) sembra essere invece il principale fattore antiproliferativo e viene prodotto a partire dalle cellule stellate al fine di rallentare e bloccare lo stimolo rigenerativo; l'incremento dei livelli di TGF- β (che agisce sulla

ridotta trascrizione dell'IL-6) si contrappone a una ridotta espressione dei propri recettori epatocitari nelle prime 48 ore dalla resezione in modo da permettere una rapida proliferazione epatocitaria (32).

Sembra inoltre che la legatura portale pre-resezione oltre ad aumentare la rigenerazione epatica e stimolare una rapida ipertrofia del lobo residuo permetta una migliore preservazione delle concentrazioni di ATP favorendo l'adattamento metabolico dopo resezioni estese (33).

Un ruolo non marginale sembra da attribuire anche alla cosiddetta *heat-shock response* a livello epatico in risposta al preconditionamento ischemico, con l'aumentata espressione di proteine intracellulari implicate nella tolleranza al danno subletale da calore e da ischemia-riperfusion.

La PVE nell'uomo comporta un'incremento di espressione della proteina HSP70 fino a 4 volte superiore nel lobo non embolizzato rispetto al controlaterale, e correla con migliori risultati in termini di ripresa funzionale post-resettiva (34).

Occlusione portale: legatura chirurgica e embolizzazione radiologica a confronto

E' stata ormai confermata l'utilità dell'occlusione del ramo portale destro ai fini di effettuare in sicurezza una resezione epatica estesa, seppure permanga tuttavia grande controversia relativamente a quale sia la metodica di elezione, se la legatura chirurgica (PVL) o l'embolizzazione radiologica percutanea (PVE).

La revisione di letteratura di Liu ha evidenziato che la PVE può raggiungere un incremento del FLR dal 10% al 46% dopo 2-8 settimane (35).

Il gruppo di Belghiti ha analizzato la legatura portale chirurgica in corso di *two-stage hepatectomy* rilevando un'ipertrofia del 38% a 8 settimane dalla legatura portale, dato non inferiore alle tecniche radiologiche di PVE (36).

Capussotti rilevava un incremento volumetrico del 53% dopo legatura versus 43% dopo embolizzazione con un intervallo di 4-6 settimane (37).

Interessante il dato presentato da Ribero nel suo lavoro su 112 pazienti sottoposti a volumetria epatica seriata prima e dopo PVE, con evidenza dopo un periodo di circa 21 giorni dalla PVE di una regolare ipertrofia del FLR, sino a un periodo di *plateau* (fino a 56 giorni in media dopo la procedura) in cui il grado di ipertrofia non variava significativamente tra gli intervalli di misurazione (38) – **Figura 6**.

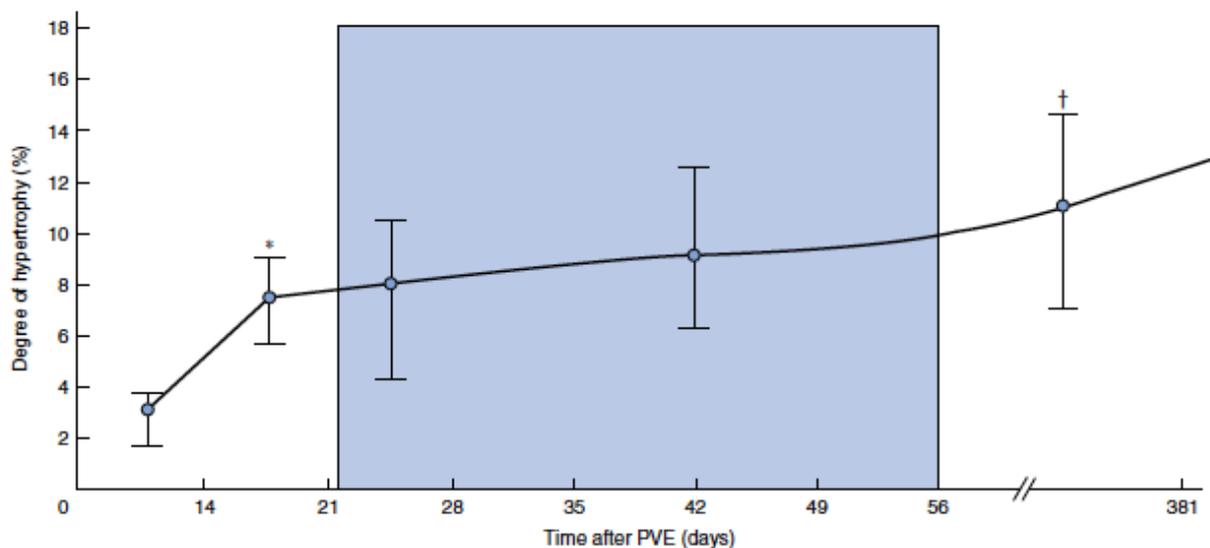


Figura 6: Grado di ipertrofia del FLR dopo PVE; nella zona colorata evidenziato il plateau di relativa riduzione di ipertrofia

Broering ha invece decretato inferiore la PVL rispetto alla PVE (FLR=rispettivamente 123 vs 188 ml; $P=0,012$) nell'induzione dell'ipertrofia a 4 settimane di distanza, ipotizzando la formazione di collaterali interlobari capaci di rivascularizzare il lobo deportalizzato (39), dato successivamente confermato su modello porcino da Wilms il quale adduceva la causa della ri-portalizzazione alla formazione di collaterali artero-portali provenienti dai segmenti adiacenti non occlusi (40).

Discordante è stato invece l'esito delle esperienze relative all'embolizzazione selettiva dei rami per il quarto segmento (41).

Il lavoro del gruppo olandese di van Lienden ha confermato con controllo portografico intra-operatorio (in media a 3 settimane dalla procedura) l'effettiva formazione di collaterali porto-portali dopo PVL, come possibile motivo di mancata ipertrofia efficace del FLR; nello stesso studio sembra esserci un *trend* (non statisticamente significativo) a favore della PVE che sembrerebbe impedire lo sviluppo di tali shunt venosi interlobari (42).

Nell'esperienza clinica una proporzione sino al 27,8% dei pazienti non è in grado di

accedere allo Step resettivo dopo occlusione portale.

Su un totale di 104 pazienti con differente patologia epatica primitiva o secondaria, le cause della mancata possibilità di accesso allo Step resettivo dopo PVE radiologica sembrano essere rappresentate da:

- progressione di malattia a breve termine (18,5%);
- comorbidità mediche o danno epatico da chemioterapia (5,6%);
- insufficiente rigenerazione epatica (3,5%) - (43).

Ruolo dell' in situ splitting e sua combinazione con l'occlusione portale.

Uno dei vantaggi dell'effettuare una transezione parenchimale subtotale nel corso dello Step1 assieme alla legatura del ramo portale destro sembra essere rappresentato dalla completa devascularizzazione del quarto segmento con prevenzione della formazione di collaterali venosi porto-portali, la cui formazione tende a ridurre l'entità e la rapidità di incremento volumetrico del FLR rivascolarizzando il lobo deportalizzato.

Inoltre, seppur indotto all'atrofia dall'occlusione portale, il lobo deportalizzato svolge in realtà una funzione attiva nel sostenere il FLR nella fase rigenerativa funzionando da "*temporary auxiliary liver*".

Il gruppo di Buenos Aires ha valutato l'*uptake* di ^{99m}Tc HIDA dimostrando che il lobo "malato" rimaneva funzionale e ricopriva circa il 60% della funzione totale nei primi sei giorni dopo Step1, riducendo attraverso meccanismo di buffer arterioso l'ipertensione portale relativa del parenchima residuo ed riducendo nell'attesa dello Step2 il rischio di insufficienza epatica post-resettiva (44).

Il ruolo del lobo deportalizzato nella funzione di *boost* rigenerativo è peraltro al centro di innovative ricerche relative all'impiego di tecniche ibride combinate ALPPS-trapianto epatico parziale da donatore vivente (45).

Una ulteriore valutazione della funzionalità del FLR può essere effettuata intraoperatoriamente mediante studio della *clearance* del verde di indocianina; pazienti con una *clearance* preoperatoria <17,6% sembrano andare incontro più frequentemente a insufficienza epatica dopo resezione maggiore. Il gruppo australiano di Lau suggerisce in caso di pazienti sottoposti a PVE in vista di *two-stage hepatectomy* peraltro di valutare con emiocclusione arteriosa e portale la *clearance* effettiva del verde di indocianina prima di proseguire con una resezione maggiore; lo stesso gruppo ha descritto un caso di utilizzo di ALLPS si salvataggio nel caso di un paziente affetto da metastasi da carcinoma coloretale con adeguata rigenerazione dopo PVE ma iniziale scarsa *clearance* intra-operatoria del verde di indocianina (7,9%) del FLR (46).

L'utilizzo della scintigrafia epatobiliare *interstage* sembrerebbe aiutare nella predizione dell'insufficienza epatica post-resettiva dopo Step1 e un cut-off dell'HIBA-index del 15% sembrerebbe fornire i migliori risultati, aiutando nel *decision-making* pre-operatorio (47).

Un'altra favore dell'utilità della pratica dello *split in situ* come *boost* di rigenerazione epatica viene descritta in uno studio multicentrico su 170 pazienti sottoposti a

occlusione portale per insufficiente FLR in vista di resezione epatica; tre pazienti con metastasi da neoplasia coloretale con fallimento di occlusione portale preoperatoria (due sottoposti a PVL e uno a PVE) sono stati candidati a "rescue ALPPS" con transezione parenchimale come strategia chirurgica di salvataggio ottenendo i seguenti risultati:

- Paziente 1: transezione parenchimale dopo 16 settimane da PVL (FLR 30%) e incremento volumetrico a 47% in 7 giorni
- Paziente 2: transezione parenchimale dopo 28 settimane da PVL (FLR 25%) e incremento volumetrico a 41% in 7 giorni
- Paziente 3: transezione parenchimale dopo 8 settimane da PVE (FLR 19%) e incremento volumetrico a 37% in 6 giorni,

Tutti i pazienti sono stati poi sottoposti successivamente a resezione epatica maggiore con margini R0 (48).

La validità dell'utilizzo della tecnica ALPPS come *rescue* o *salvage therapy* in pazienti a rischio di *drop-out* in corso di trattamenti sequenziali dopo PVE è stato inoltre confermato anche dal gruppo di Poitiers in un recente lavoro (49).

Complicanze, fisiopatologia e Outcome: dall'esperienza iniziale all'International ALPPS Registry

Nell'esperienza iniziale del gruppo di studio multicentrico di Schnitzbauer (8) lo studio delle complicanze post-operatorie ha registrato 50 eventi in 16 pazienti (64%), di cui il 50% era rappresentato da complicanze di grado I e II secondo Clavien-Dindo (senza cioè necessità di intervento chirurgico); 9 pazienti non hanno presentato alcun tipo di complicanza.

Ventidue eventi (44% del totale) sono stati classificati come di grado III o IV; in particolare 5 pazienti (20%) hanno presentato una fistola biliare trattata con drenaggio biliare o *stenting* endoscopico, altri 2 (8%) hanno invece necessitato di un re-intervento. Con un *follow-up* medio di 180 giorni (range 50-776 giorni) la mortalità peri-operatoria *in hospital* è risultata del 12% (3/25 pazienti), con ulteriori due decessi per ricorrenza di malattia a 5 e 22 mesi dall'intervento; la sopravvivenza globale dopo ALPPS risultava 86% a 6 mesi.

Il gruppo di Clavien ha descritto nel modello murino un'analogia risposta rigenerativa sia dopo epatectomia parziale che dopo PVL, con una maggiore tendenza alla progressione tumorale nel lobo residuo dopo epatectomia piuttosto che a seguito di PVL (50).

Numerosi sono gli studi sperimentali relativi al ruolo della rigenerazione epatica sulla promozione della crescita tumorale.

Tanaka dimostrò infatti che il volume tumorale del carcinoma VX2 trapiantato nel FLR di conigli sottoposti a epatectomia parziale con asportazione del 40% del volume parenchimale totale risultava significativamente incrementato, così come l'indice mitotico e la sintesi di DNA tumorale (51).

Ulteriori due studi successivi su ratto confermarono che un'epatectomia estesa al 70% del volume parenchimale comportava una proliferazione delle metastasi a partenza da carcinomi del colon AH130 (52,53).

Il gruppo di Pamecha (54) ha descritto come circa un terzo dei pazienti affetti da CRLMs sottoposti a PVE preoperatoria risultassero non reseccabili per progressione di malattia se comparati a pazienti con analogo *tumor volume* non sottoposti a PVE, documentando oltre a un incremento volumetrico anche un significativo aumento dell'indice mitotico.

La spiegazione potrebbe essere ascritta un duplice meccanismo che si avvia dopo PVE:

- modifica del pattern citochinico con effetto proliferativo sulla neoplasia;
- alterazioni emodinamiche con incremento del flusso epatico arterioso al lobo

deportalizzato (prevalente vascolarizzazione delle metastasi epatiche).

Nello specifico per quanto concerne le CRLMs il confronto diretto tra ALPPS e *two-stage hepatectomy* effettuato da Adam ha evidenziato in gruppi analoghi di pazienti, a fronte di una ridotta mortalità peri-operatoria dopo ALPPS (0 % vs 5%; $P = 0.891$, un maggior tasso di complicanze di grado superiore a III secondo Dindo-Clavien (41 % vs 39 %; $P = 0.999$) una ridotta sopravvivenza globale dopo ALPPS (a 2 anni: 42% vs 77%; $P = 0.006$) - (55).

Al contrario il colangiocarcinoma perilare sembra rappresentare secondo i dati più recenti una relativa controindicazione all'applicazione della ALPPS alla luce dell'elevato tasso di mortalità post-operatoria (*90—days mortality* del 48%) estrinsecatosi nei dati del database *dell'International ALPPS Registry* (56).

Ad oggi i dati più solidi e significativi sull'*outcome* dei pazienti sottoposti ad ALPPS si possono estrarre dai lavori scientifici elaborati sul database multicentrico *dell'International ALPPS Registry*.

Il primo *report* del registro (57) effettuato su 202 casi ha evidenziato i seguenti dati:

- *90-days mortality*: 9%
- Fattori di rischio significativi per l'insorgenza di complicanze severe (\geq IIIb secondo Dindo-Clavien) o mortalità: emotrasfusioni, durata dello step1>300 minuti, età>60 anni, patologia non-coloretale;
- Tempo medio di ipertrofia efficace: 7 giorni

Una ulteriore analisi effettuata su 48 pazienti appartenenti a 4 centri internazionali (58), confrontati peraltro con pazienti sottoposti a occlusione portale ha in particolare analizzato la morbilità in relazione ai due Step separatamente::

- Complicanze dopo Step1: 43.8%
- Complicanze dopo Step2: 72.9%.

Lo stesso studio ha evidenziato inoltre:

- *90-days mortality*: 14.6%
- Incremento medio del FLR (%): 77% (vs 34 % nel gruppo PVE/PVL)
- Crescita cinetica estrapolata del FLR (cc/giorno): 34.8 cc/giorno (vs 2.78 cc/giorno nel gruppo PVE/PVL)

Ulteriori dati si possono estrarre da una revisione sistematica su efficacia e fattibilità della procedura (59):

- *90-days mortality*: 11%
- Resezione R0: 91%
- Incremento medio del FLR (%): 84%.

Dati interessanti sono offerti inoltre dall'analisi del database dell'*ALPPS Italian Registry*, comprendente 12 centri partecipanti nel periodo 2012-2014 con 50 pazienti (60):

- 90-days mortality: 20%
- Picco di bilirubina *interstage* >5 mg/dL come unico fattore prognostico negativo indipendente per la mortalità peri-operatoria
- Incremento medio del FLR (%): 63%.
-

La chemioterapia neoadiuvante sembra risultare un fattore negativo nel raggiungimento dell'ipertrofia efficace del FLR in corso di ALPPS, dimostrando in una coorte di 19 pazienti rispetto a pazienti non trattati pre-operatoriamente un incremento del FLR significativamente ridotto: $59\% \pm 22\%$ vs $98\% \pm 35\%$ (61).

.

Ruolo delle tecniche mini-invasive

Sempre più la letteratura ma anche la nostra esperienza di centro propendono per l'implementazione dell'utilizzo di tecniche mini-invasive in chirurgia epatobiliare, evidenziando una sempre maggiore comparabilità alle tecniche di chirurgia tradizionale aperta, non solo in termini di *fast-track* ma anche di sicurezza e *outcome* (62).

L'intento di applicare la tecnica laparoscopica al campo delle ALPPS nasce da evidenze cliniche e di letteratura, al fine di poter rendere lo Step1 meno invasivo possibile per il paziente con un rapido recupero post-operatorio, e al contempo meno indaginoso e più agevole per il chirurgo al momento del secondo intervento.

E' evidenza ormai datata e consolidata che l'utilizzo della laparoscopia con CO₂ riduca la possibilità di sviluppo di aderenze post-operatorie (63,64).

Diversi sono i *report* relativi all'utilizzo della laparoscopia nelle ALPPS descrivendo anche casi di interventi condotti *totally-laparoscopic*, con un apparente vantaggio in termini di ridotto sviluppo di aderenze e possibilità di utilizzo dei medesimi accessi laparoscopici per il secondo Step, sino a un'iniziale tendenza al preponderante approccio mini-invasivo all'intervento (65,66).

Un ulteriore punto a favore dell'utilizzo delle procedure mini-invasive è dato della possibilità di effettuare per via laparoscopica anche la PVL in sicurezza e con buoni risultati in termini di efficacia, sicurezza e senza dover ricorrere a un'ulteriore procedura di PVE pre-operatoria, come descritto nel caso dell'approccio mini-invasivo alla *two-stage hepatectomy* (68).

Varianti tecniche

Dalla descrizione dell'intervento originale nella prima serie di Schnitzbauer (8), numerose sono state le varianti tecniche introdotte e citate in letteratura, riportate perlopiù come piccole serie, case-report o case-video.

La rapida e intensa fioritura nell'interesse all'ampliamento della tecnica originale da parte di numerosi gruppi chirurgici internazionali ha però creato perplessità relativamente a una corretta analisi dei risultati (spesso non sostenuti da forte evidenza clinica), all'interpretazione e codificazione delle terminologie, e al confronto con la tecnica originale.

Il rischio rappresentato dal configurarsi di una "Torre di Babele" tecnica e linguistica (69-71), ha necessitato l'incentivazione di studi controllati e non da ultimo l'indizione del primo *ALPPS International Expert Meeting* tenutosi ad Amburgo nel Febbraio 2015, al fine di riunire i massimi esperti nel settore, definire gruppi scientifici di lavoro e fornire raccomandazioni nell'applicazione della tecnica (72).

Le principali varianti tecniche e alternative più interessanti, oltre al già menzionato impegno delle tecniche laparoscopiche, possono essere rappresentate da:

- **Partial** ALPPS: *split in situ* parziale al fine di minimizzare le complicanze interstage (73)
- **Hybrid** ALPPS e **Hybrid partial** ALPPS: combinazione di un *split in situ* completa o parziale con embolizzazione portale radiologica al fine di minimizzare l'approccio chirurgico all'ilo epatico, specialmente nelle neoplasie delle vie biliari (75,76)
- **Monosegment** ALPPS (23)
- **RALPP**: Utilizzo di tecniche ablativo in sostituzione dello *split in situ*, come ad esempio la radiofrequenza (77)
- **Rescue** ALPPS: utilizzabile in caso di mancata rigenerazione efficace del FLR dopo occlusione portale (78)
- **Reversal** ALPPS: finalizzata a rigenerare un FLR residuo nel lobo epatico destro (79)
- **Totally Robotic** ALPPS (80).

Laparoscopic microwave Ablation and Portal vein occlusion for Staged hepatectomy (LAPS): Innovazione ed Esperienza di Padova.

La UOC di Chirurgia Epatobiliare e dei Trapianti Epatici dell'Università di Padova ha sviluppato nell'ultimo decennio una estensiva esperienza relativamente al trattamento avanzato delle neoplasie epatiche primitive e secondarie con tecniche mini-invasive, tra cui resezioni epatiche e termoablazioni con microonde per via laparoscopica. (81,82), spingendosi anche nel trattamento laparoscopico delle recidive di HCC dopo trapianto epatico (83)

Sulla scorta di questo consolidato *expertise* nella gestione mini-invasiva della patologia epatobiliare e della iniziale esperienza con tecnica ALPPS il Nostro Gruppo ha introdotto una variante tecnica ad elevato impatto mini-invasivo:

- 1) utilizzo della videolaparoscopia nello Step1;
- 2) applicazione della termoablazione con microonde (MWA) sulla futura trancia di sezione in sostituzione dell'*in situ splitting*;
- 3) utilizzo (3 procedure) della legatura portale selettiva videolaparoscopica in corso di Step1;
- 4) utilizzo, alternativo, dell'embolizzazione portale radiologica sequenziale allo Step1 dopo termoablazione sulla futura trancia di sezione per via videolaparoscopica (7 procedure).

Abbiamo definito con l'acronimo *LAPS* (**L**aparoscopic microwave **A**blation and **P**ortal vein occlusion for **S**taged hepatectomy) un innovativo modello tecnico che prevede uno Step1 videolaparoscopico che associa la legatura portale intraoperatoria) oppure l'embolizzazione portale radiologica sequenziale) con la MWA sul piano della futura trancia di sezione in preparazione allo Step2 resettivo.

Il primo caso effettuato è stato descritto in un case report pubblicato su rivista indicizzata (84).

Questa strategia chirurgica è stata applicata su un paziente affetto da HCC permagno su epatopatia metabolica con FLR iniziale di 390 cc e FLR/BW ratio 0,52%, ritenuto

preoperatoriamente e intra-operatoriamente insufficiente per un approccio recettivo classico in un unico tempo.

La tecnica prevede uno Step1 completamente laparoscopico con 4 posizionamento di *trocars* (**Figura 7**):

- 1) induzione del pneumoperitoneo con CO₂ a 12 mmHg con tecnica di Hasson ed esplorazione della cavità addominale ed ecografia intraoperatoria;
- 2) isolamento degli elementi ilari di destra, eventuale colecistectomia e legatura tra clip vascolari dei rami portali segmentari di destra;
- 3) identificazione del futuro piano di transezione sotto guida ecografica e marcatura con hook monopolare;
- 4) infissioni sequenziali con antenna a microonde sulla destra del piano di futura transezione applicando cicli multipli da 5 minuti a 60 W di potenza ogni 3 cm, procedendo dal margine inferiore del fegato fino al piano sovraepatico.

La durata dell'intervento è risultata circa 120 minuti e non ha necessitato di emotrasfusioni né di monitoraggio post-operatorio in terapia intensiva (a differenza dei più impegnativi Step1 con *in situ splitting* in corso di ALPPS).

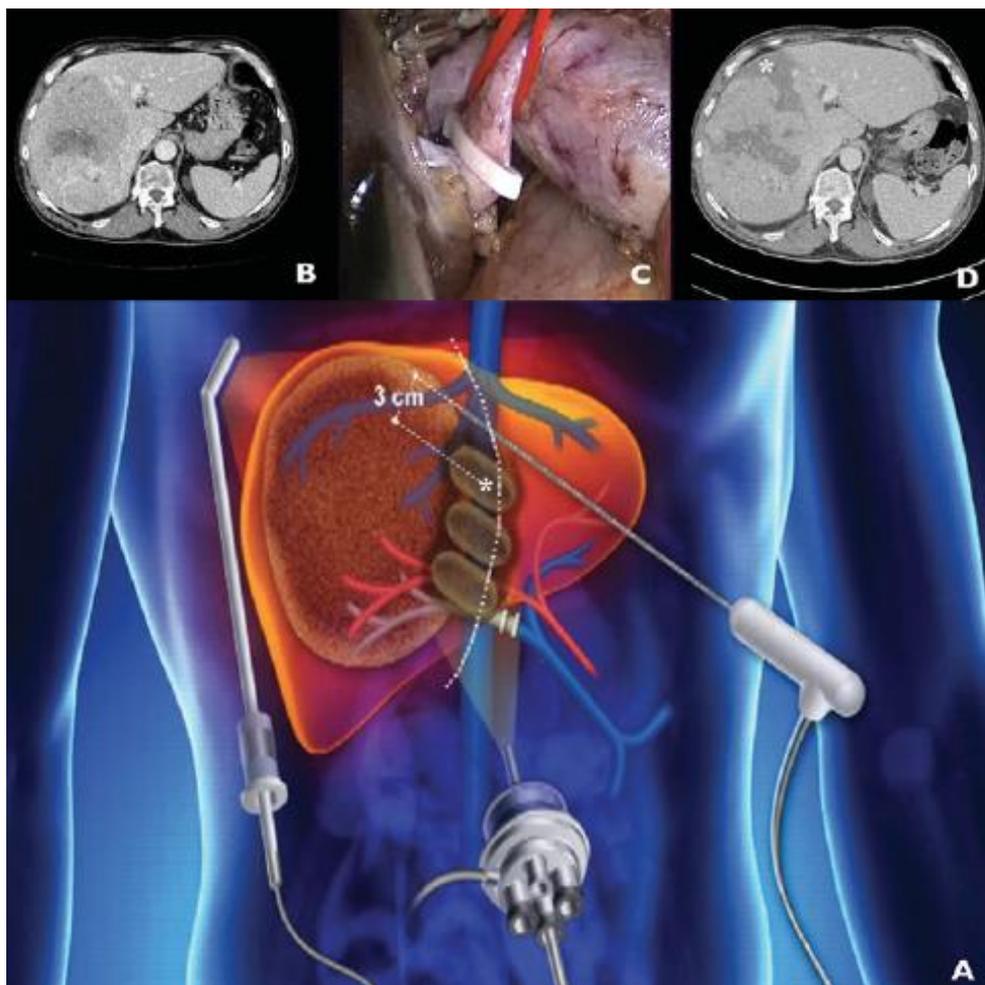


Figura 7: A) Schema di procedura LAPS: PVL e MWA sul futuro piano di transezione (*). B) TC pre-operatoria con evidenza di massa di 20 cm infiltrante le vene sovraepatiche mediana e destra. C) Legatura selettiva dei rami portal segmentari di destra con clip vascolari. D) TC volumetrica (9° giornata post-Step 1) con netta ipertrofia del lobo sinistro residuo e presenza di vallo avascolare (futuro piano di transezione *)

La TC volumetrica eseguita a 7 giorni dal primo intervento ha evidenziato una soddisfacente ipertrofia del FLR (incremento del FLR del 114%, con FLR/BW ratio incrementato da 0,52 a 0,92% e una crescita volumetrica di circa 43,2 cc die) e la presenza di un solco ipointenso avascolare (*avascular groove*) dovuto alla necrosi termoablativa da MWA con assenza di significativi *shunt* porto-portali interlobari.

Lo Step2 stato eseguito per via laparotomica a 16 giorni dallo Step1, con minima evidenza di aderenze all'apertura del cavo peritoneale e rapida repertazione e sezione dei rami portal segmentari di destra e dell'arteria epatica di destra.

La coagulazione con antenna a microonde ha permesso di ottenere un vallo avascolare tra la neoplasia e il parenchima epatico residuo a livello del futuro piano di transezione. permettendo una sezione parenchimale rapida (35 minuti) e pressochè esangue

effettuata con forbici e bisturi a ultrasuoni, durante la quale è stato possibile avere visualmente la conferma della completa coagulazione degli shunt porto-portali.

E' stata pertanto effettuata una la resezione epatica con durata totale dell'intervento di 215 minuti e perdita ematica stimata di 700 cc con trasfusione di una sola unità di emazie concentrate, necessitando di un monitoraggio notturno di una sola notte, un decorso sostanzialmente regolare.

Il medesimo intervento è stato successivamente effettuato presso il Nostro Centro con tecnica *totally laparoscopic*, con trisegmentectomia destra videolaparoscopica nello Step2 su un paziente affetto da CRLM con eccellente *outcome* peri-operatorio e istologico, con inoltre la possibilità di dimissione ospedaliera tra i 2 Step (85).

La Nostra intuizione di ridurre il "*carico chirurgico*" dello Step1 è stata poi successivamente implementata e confermata come un nuovo *trend* nel campo specifico della *ALPPS technique* mirato a invertire il paradigma originale dell'intervento (86).

Sulla scorta della Nostra esperienza alcuni altri gruppi chirurgici hanno successivamente implementato l'applicazione della MWA e del concetto di mini-invasività nel campo delle ALPPS:

- riproduzione della tecnica LAPS (87,88);
- combinazione della MWA percutanea della PVE (89,90).

MATERIALI E METODI

Presso la UOC di Chirurgia Epatobiliare e dei Trapianti Epatici dell'Università di Padova (Settembre 2013 - Marzo 2017) è stato valutato il *follow-up* di 10 pazienti (M:F=6:4; età mediana 62,5 anni - range 29-81; **Tabella 4**), sottoposti intervento LAPS per patologia epatica maligna primitiva o secondaria, non altrimenti resecabile per insufficiente FLR preoperatorio. Tutti i pazienti alla valutazione pre-operatoria non manifestavano malattia extraepatica.

Sono stati analizzati le caratteristiche della popolazione in esame, i dati pre-, intra- e post-operatori, i dati *outcome* e *follow-up*.

I pazienti analizzati sono inseriti in un protocollo di studio registrato (*NCT02184182*).

L'indicazione all'intervento con tecnica LAPS è stata attribuita considerando una valutazione quantitativa e qualitativa del FLR pre-operatorio secondo lo schema utilizzato dal lavoro multicentrico di Truant e collaboratori (91) secondo cui i pazienti risultavano candidabili a chirurgia in due tempi per insufficienza del FLR in caso di:

- FLR/BW ratio <0.5% in pazienti con fegato normale;
- FLR/BW ratio <0.8% in pazienti con colestasi, epatopatia di base o danno epatico indotto da chemioterapia.

La TC volumetria epatica per la verifica dell'incremento del FLR è stata effettuata a 7±2 giorni dallo Step1.

Gli eventi intra-operatori e post-operatori registrati per i pazienti sottoposti agli Step1 e Step2 sono stati analizzati prospetticamente.

Alla luce del numero ridotto di casi sottoposti a intervento chirurgico e seguiti con un *follow-up* mediano di 17 mesi (range 4-36 mesi) è stato scelto di effettuare un'analisi descrittiva dei dati relativi alla serie, confrontandoli successivamente in una sinossi descrittiva con il lavoro originale di Schnitzbauer (8) e i dati di letteratura con maggior consistenza in termini di evidenza clinica (57-60).

Per quanto concerne il profilo dei parametri bioumorali sono stati analizzati i valori di Bilirubina totale (in particolare il picco di Bilirubina totale *interstage*), INR, Albumina,

Creatinina, AST, ALT, PCR, Acido Lattico e Fattore V in 1°, 3°, 5° e 7° giornata post-operatoria rispettivamente dopo ciascuno Step.

Le specifiche tecniche a relative a ciascun intervento sono evidenziate in **Tabella 5**, con particolare dettaglio sulle procedure eseguite nel corso dei due Step chirurgici, eventuali procedure aggiuntive, margini di resezione, degenza in terapia intensiva e sulla degenza totale post-operatoria.

In 7/10 pazienti (70%) è stata utilizzata la PVE sequenziale post-Step1 entro 48 ore dal primo tempo chirurgico e un paziente con patologia colestatica ha effettuato un drenaggio biliare percutaneo (PTBD) in contemporanea alla PVE.

Analisi Statistica

- Le variabili continue sono espresse in mediane e range, mentre le variabili categoriali sono espresse in percentuali.
- La verifica delle differenze tra Step1 e Step2 è stata condotta utilizzando il test di Wilcoxon per dati appaiati, il test di Mann-Whitney e il test esatto di Fisher in base alle caratteristiche delle variabili.
- La sopravvivenza ad un anno è stata calcolata con il metodo di Kaplan-Meier.
- Per tutte le analisi è stato adottato un livello di significatività bilaterale del 5%.
- L'eaborazione dati e le analisi sono state effettuate con il software GraphPad Prism 5 (2007, CA - USA).

Tabella 3: Population Characteristics

	Patologia	Sesso	Età (yrs)	BMI (kg/m ²)	N lesioni	Diametro Max (mm)	Comorbidità	Cirrosi	Epatopatia	CT neoadiuvante
Case 1	HCC	M	66	26	1	170	IPA/arteriopatia AAII/gastroresezion e	No	Epatopatia	-
Case 2	KLATSKIN	F	65	28.4	1	90	IPA	No	colestasi	-
Case 3	CRLM	M	52	23.4	11	40	No	No	steatosi	FOLFOX/ FOLFIRI
Case 4	ADENOMA	F	29	25	1	100	No	No	-	-
Case 5	ICC	M	46	24.7	15	137	No	No	steatosi	FOLFOX
Case 6	HCC	F	44	18	1	150	No	No	steatosi	-
Case 7	CRLM	M	78	26.3	1	55	IMA	No	steatosi	Capecitabina
Case 8	CRLM	M	59	25.1	10	200	No	No	steatosi	-
Case 9	HCC	F	81	21.8	1	185	IPA/Displidemia	No	Fibrosi lieve	-
Case 10	ICC	M	79	24.2	1	65	IPA/DM/ Gastroresezione	No	-	-
Median		60%M	62	24.85	1	118.5				
Range		40%F	29-81	18-28.4	1-15	40-200				

Tabella 4: Surgical Program and Timing

	Step1	VLS	Derivazione VB	Step Aggiuntivo	Step	Margini	ICU post Step 1 (days)	ICU post Step 2 (days)	Degenza Totale (days)
Case 1	MW su trancia PVL	SI	-	-	Epatectomia Dx	R0	0	1	22
Case 2	MW su trancia	SI	-	PTBD PVE	Trisegmentectomia Dx	R0	0	4	37
Case 3	MW su trancia PVL	SI	-	-	Trisegmentectomia Dx	R0	0	2	10
Case 4	MW su trancia PVL	SI	-	-	Trisegmentectomia Dx	R0	0	1	11
Case 5	MW su trancia	SI	-	PVE	Trisegmentectomia Dx	R1	0	1	12
Case 6	MW su trancia Colecistectomia con perfusione VB	SI convertito	-	PVE	Epatectomia Dx	R0	0	3	16
Case 7	MW su trancia	SI	-	PVE	Trisegmentectomia Dx	R0	0	4	12
Case 8	MW su trancia	SI	-	PVE	Epatectomia Dx	R0	0	2	10
Case 9	MW su trancia	SI	-	PVE	Epatectomia Dx allargata a S4b	R0	0	3	46
Case 10	MW su trancia	SI	-	PVE	Epatectomia Dx allargata a S4a	R1	0	6	35
Median						80% R0	0	2.5	14
Range						20% R1	0	1-6	10-46

RISULTATI

Per quanto concerne l'analisi volumetrica mediante TC (**Tabella 6**) eseguita mediamente a 9.5 giorni dallo Step1 (range 7-11) è stato ottenuto un significativo ($p=0.002$) incremento del FLR da 372.3 cc (range 224-516) a 664cc (range 491-923) – **Figura 8 e 9** - assistendo a un ipertrofia efficace del FLR mediamente di 288 cc (range 179-407) ovvero del 71.5% (range 42.8-132) e del FLR/BW ratio (mediamente da 0.53% a 0.94%; $p=0.002$) – **Figura 11** - sviluppando un incremento volumetrico giornaliero mediano (estrapolazione della cinetica di crescita) di 29.3 cc die (range 16.4-43.3).

In **Figura 10** l'analogo risultato dello studio originale di Schnitzbauer (8).

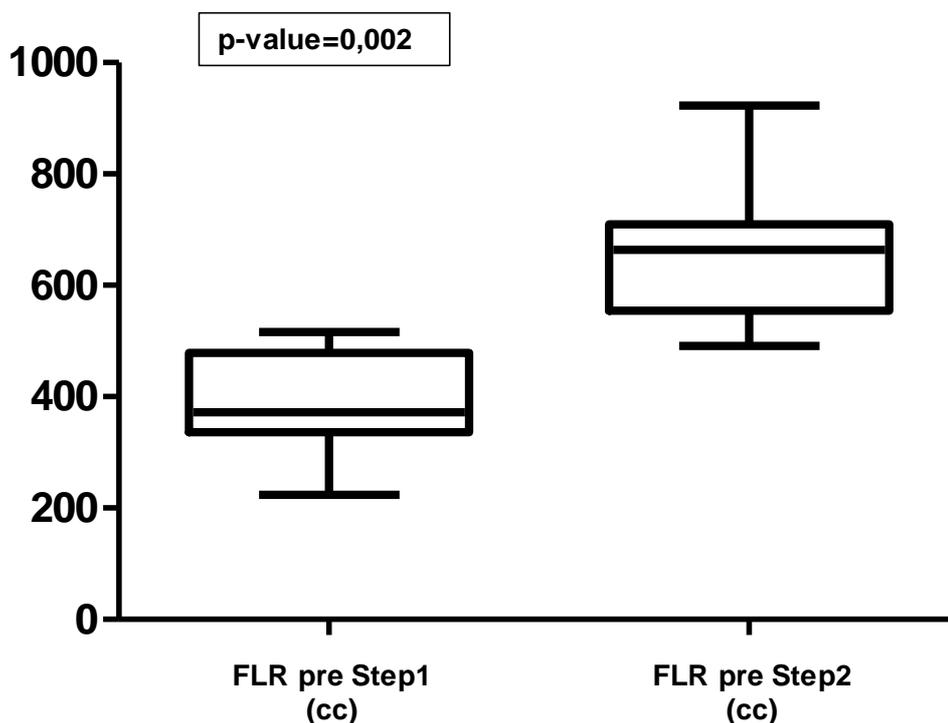


Figura 8: Variazione del FLR (cc) tra Step1 e Step2

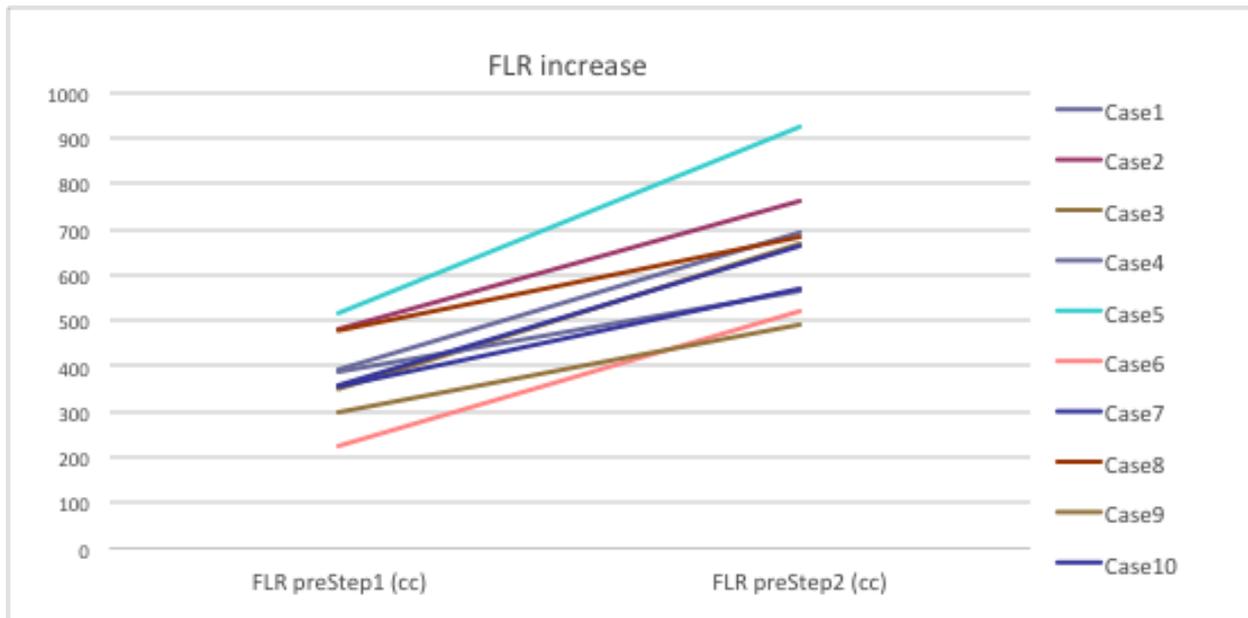


Figura 9: Variazione grafica del FLR

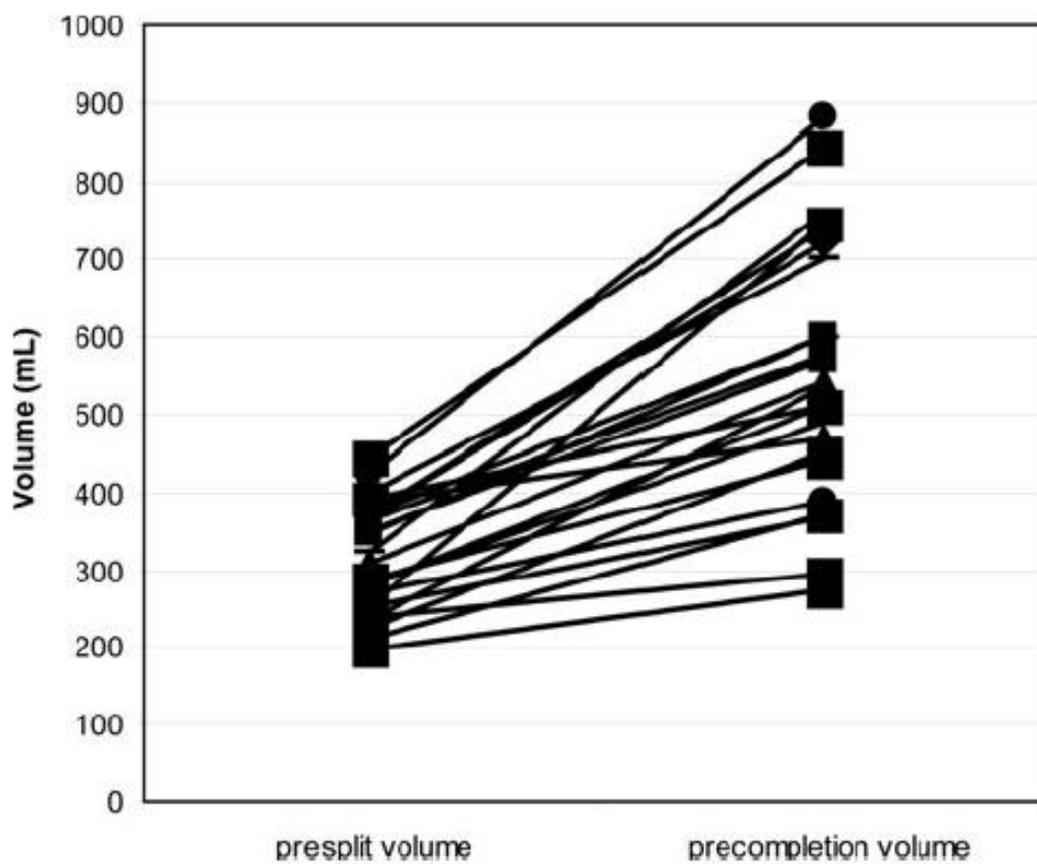


Figura 10: Variazione grafica del FLR Shnitzbauer et al. (4)

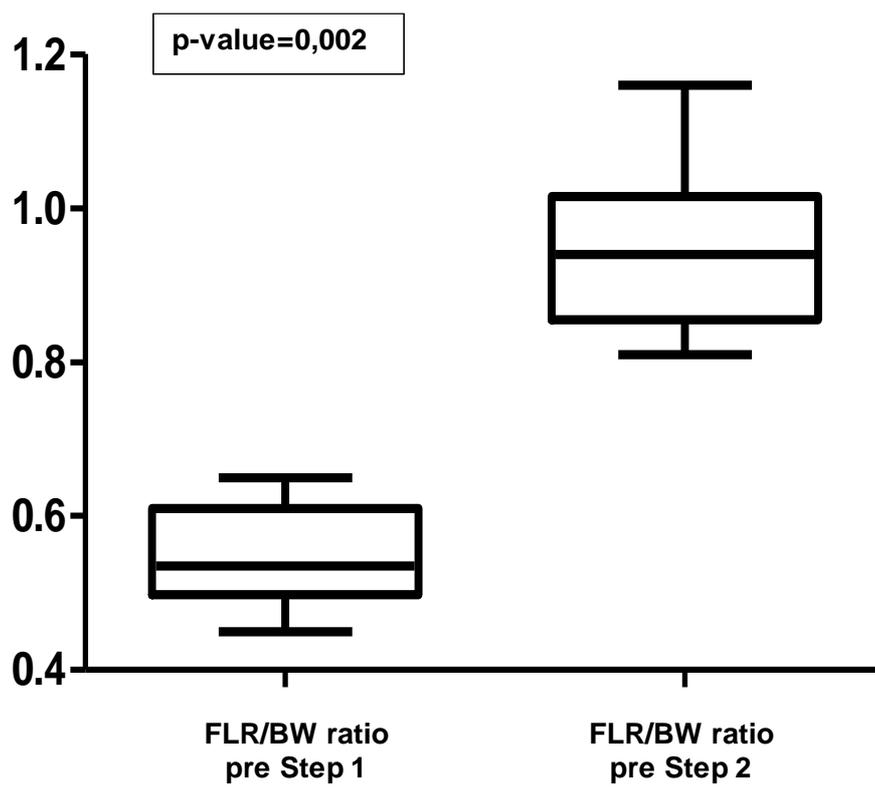


Figura 11: Variazione del FLR/BW ratio tra Step1 e Step2

Tabella 5: Volumetric Evaluation

	FLR pre Step1 (cc)	FLR pre Step2 (cc)	FLR Increase (cc)	FLR/BW ratio pre Step1 (%)	FLR/BW ratio pre Step2 (%)	FLR increase (%)	Intervallo Step1 – volumetria (days)	Intervallo Step1–Step2 (days)	FLR increase (cc/day)
Case 1	390	693	303	0,52	0,92	77,6	7	16	43,3
Case 2	480	760	280	0,55	0,87	58,3	9	13	31,1
Case 3	349,72	666	316,28	0,49	0,96	90,4	9	15	35,1
Case 4	387	566	179	0,64	0,94	46	11	17	16,3
Case 5	516	923	407	0,65	1,16	78,8	11	17	37
Case 6	224	520	296	0,45	1,06	132	9	10	32,9
Case 7	355	570	215	0,5	0,81	60,5	10	13	21,5
Case 8	478	683	205	0,56	0,81	42,8	8	18	25,6
Case 9	296,8	491	194,2	0,6	1	65,4	10	21	19,4
Case 10	357,6	662	304,4	0,5	0,94	85,4	11	16	27,6
Median	372.3	664	288	0.53	0.94	71.5	9.5	16	29.3
Range	(224-516)	(491-923)	(179-407)	(0.45-0.65)	(0.81-1.16)	(42.8-132)	(7-11)	(10-21)	(16.3-43.3)

Tutti i pazienti hanno completato lo Step2, mediamente a 16 giorni dallo Step1 (range=10-21).

La durata mediana dello Step1 (145 min; range 75-325) è risultata significativamente inferiore ($p=0.0005$) a quella dello Step2 (402.5 min; range 185-630) – **Figura 12**.

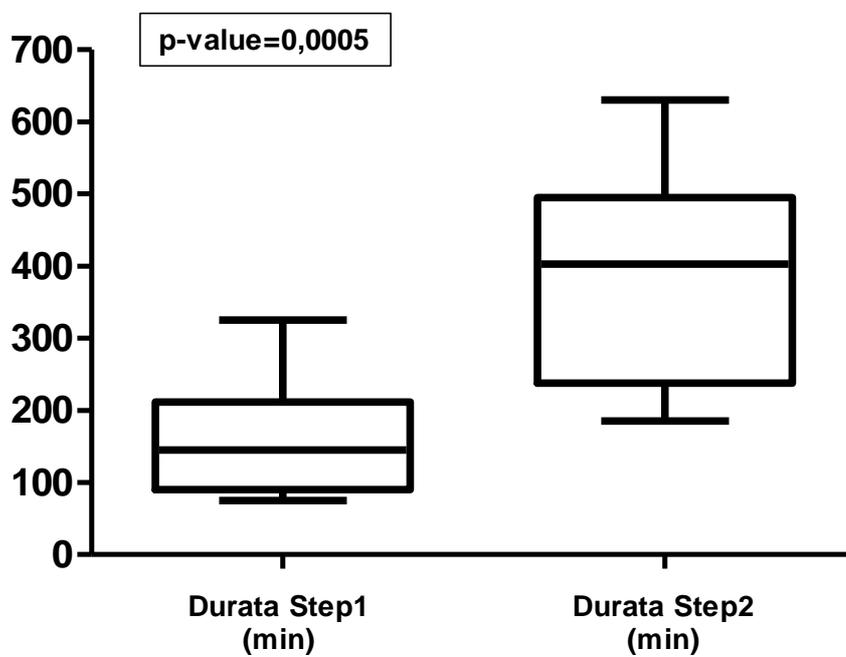


Figura 12: confronto dei tempi operatori tra Step1 e Step2

Le perdite ematiche sono risultate mediamente nulle (range 0-70 cc) in corso di Step1 per cui nessun paziente ha necessitato di emotrasfusione, e 800 cc (range 600-3600) in corso di Step2 ($p=0.0001$) - **Tabella 7.**

Tabella 6: Intraoperative Data

	Durata Step1 (min)	Durata Step2 (min)	Blood Loss Step1 (cc)	Blood Loss Step2 (cc)	RBC Step1 (n°)	RBC Step2 (n°)
Case 1	120	400	0	1000	0	1
Case 2	95	540	0	1200	0	0
Case 3	170	630	0	700	0	0
Case 4	180	230	0	3600	0	5
Case 5	215	240	0	650	0	0
Case 6	210	185	50	700	0	2
Case 7	75	480	0	900	0	2
Case 8	325	445	70	800	0	0
Case 9	100	405	0	800	0	2
Case 10	75	270	0	600	0	3
Median Range	145 (75-325)	402.5 (185-630)	0 (0-70)	800 (600-3600)	0 (0-0)	1.5 (0-5)

La necessità di monitoraggio post-operatorio in terapia intensiva è risultata mediamente dopo Step1 e Step2 rispettivamente non necessario e di 2.5 giorni (range 1-6 giorni) ($p=0.0057$).

La degenza totale è risultata mediamente di 14 giorni (range 10-46) con la particolare caratteristica che 7/10 pazienti (70%) hanno beneficiato di un periodo di dimissione a domicilio *interstage*.

Lo studio delle complicanze post-operatorie utilizzando la già citata *Dindo-Clavien Classification* (**Tabella 8**) ha messo in evidenza 20 eventi in 8 pazienti (80% dei pazienti ha presentato almeno una complicanza); i casi 4 e 8 non hanno presentato alcuna, mentre i casi 2,4,5,6,7,8 non hanno avuto complicanze a seguire dello Step1.

Analizzando per singolo Step: 4/10 pazienti (40%) hanno presentato complicanze dopo Step1 mentre 7/10 (70) pazienti hanno presentato complicanze dopo Step2.

Nel dettaglio:

- grado I (6 eventi – 30%)
- grado II (6 eventi – 30%)
- grado III (8 eventi – 40%)
- grado IV (nessun evento – 0%)

La maggior parte delle complicanze sono risultate di grado I e II, ossia risolte con trattamento medico conservativo; 8 eventi hanno necessitato un trattamento chirurgico senza anestesia generale (IIIa: 4 versamenti pleurici risolti con drenaggio percutaneo; 2 ascessi e un ematoma intra-addominali trattati con drenaggio percutaneo), e un unico evento ha necessitato di intervento chirurgico in anestesia generale (IIIb; revisione chirurgica di ferita); di rilievo da segnalare nessuna complicanza biliare.

Dopo Step1 e dopo Step2, rispettivamente 20% e 40% di complicanze di grado \geq IIIa.

Non si è registrato alcun evento di mortalità peri-operatoria (*90-days-mortality* 0%).

Tabella 8: Morbidity and 90-days Mortality

	Complicanze post-Step1 (Dindo-Clavien)	Complicanze post-Step2 (Dindo-Clavien)	Peak Bilirubine Tot umol/L (gpo)	Clavien-Dindo Step1	Clavien-Dindo Step2	Degenza Totale giorni (giorni degenza per Step)	90-days Mortality
Case 1	Iperpiressia (2) Ascesso intraddominale (3A) Versamento pleurico (3A) FA (2)	Iperpiressia (2)	70,2 (4)	3A	2	22 (22)	NO
Case 2	-	Iperpiressia (2) Ascesso intraddominale (1) FA (1)	130,2 (2)	0	2	37 (37)	NO
Case 3	Iperpiressia (1)	-	7 (2)	1	0	10 (5+5)	NO
Case 4	-	-	16,5 (1)	0	0	11 (4+7)	NO
Case 5	-	Ascite (1)	33,9 (1)	0	1	12 (6+6)	NO
Case 6	-	Emorragia (3A)	36,4 (4)	0	3A	16 (7+9)	NO
Case 7	-	Versamento pleurico (3A)	12 (1)	0	3A	12 (3+9)	NO
Case 8	-	-	22,3 (2)	0	0	10 (3+7)	NO
Case 9	Clostridium difficile (1)	Iperpiressia (2) Ascesso intraddominale (3A) Ascite (1) Revisione di ferita (3B)	10,5 (4)	1	3B	46 (4+42)	NO
Case 10	Iperpiressia (2) Versamento pleurico (3A)	Versamento pleurico (3A)	25,4 (4)	3A	3A	35 (35)	NO
Median				20%	40%	13.5	0%
Range				≥IIIA	≥IIIA	10-46	

La *Overall Survival* a 12 mesi, indipendentemente dalla patologia di base è risultata 77.8% con una sopravvivenza mediana di 28.2 mesi (**Figura 13**).

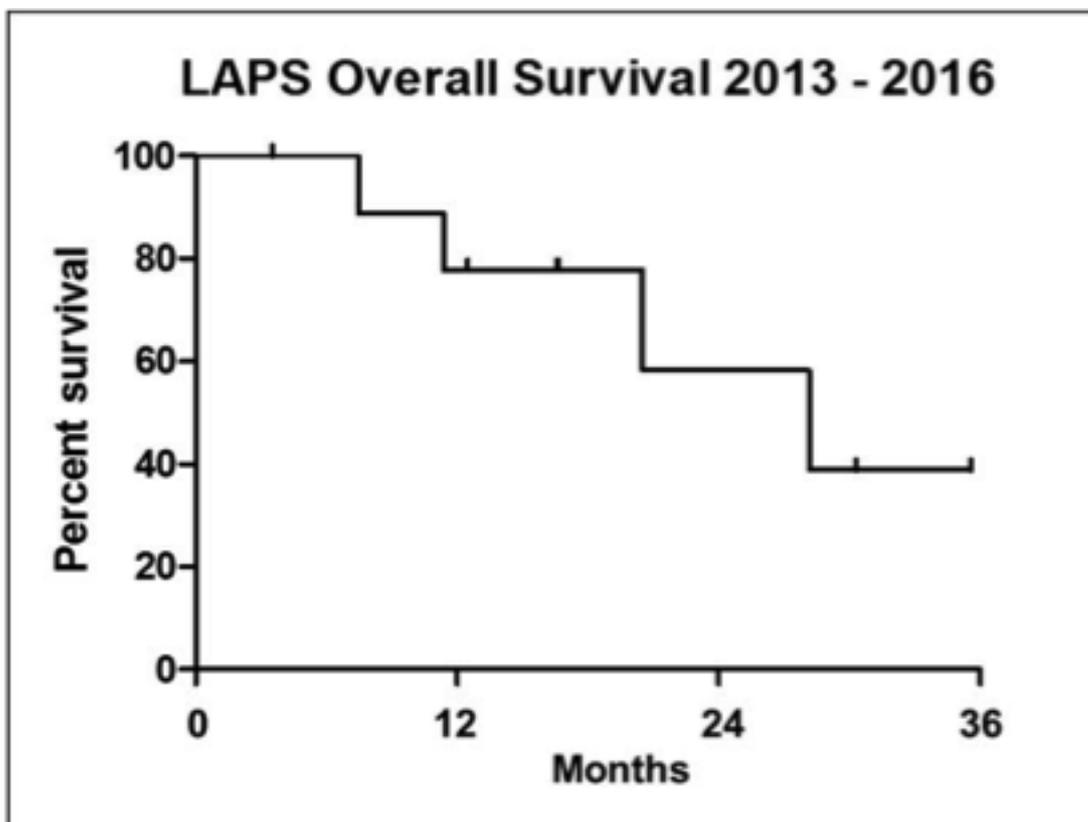


Figura 13: Overall Survival

Per quanto concerne l'analisi istologica sui pezzi operatori si è ottenuta una resezione oncologicamente radicale (R0) nell'80% dei casi (**Tabella 5**).

L'analisi degli esami biumorali raccolti nel corso della prima settimana rispettivamente dopo entrambi gli Step chirurgici non ha evidenziato significativi *trend* e in particolare non si è rinvenuta alcuna correlazione tra il picco di bilirubina *interstage* e la *90-days mortality* (0%).

In **Tabella 9** è presente l'analisi del *follow-up* oncologico, relativo al trattamento chemioterapico adiuvante e delle recidive di malattia di base.

Tabella 9: Follow-up Oncologico

	Recidiva	Sede Recidiva	Osservazione Recidiva (mesi)	Trattamento Recidiva	CT Adiuvante	Trattamento	Ultimo Follow Up	Osservazione Sopravvivenza (mesi)
Case 1	SI	Fegato	1	SI	SI	Sorafenib	Deceduto	7
Case 2	SI	Peritoneo	14	SI	SI	FOLFOX	Deceduto	11
Case 3	SI	Fegato Polmone	5	SI	SI	FOLFIRI Bevacizumab Regorafenib	Deceduto	28
Case 4	NO	-	-	-	-	-	Vivo e Libero da malattia	36
Case 5	SI	Fegato	6	SI	SI	GEMCIS	Perso al Follow up	17
Case 6	SI	Fegato Polmone	11	SI	NO	Ablazione Resezione	Vivo con recidiva	30
Case 7	NO	-	-	-	NO	-	Deceduto	21
Case 8	NO	-	-	-	NO	-	Vivo e Libero da malattia	17
Case 9	NO	-	-	-	NO	-	Vivo e Libero da malattia	12
Case 10	SI	Fegato	1	SI	SI	Gemcitabina	Vivo con recidiva	4
Median Range								17 (4-36)

Note da segnalare

- *L'indicazione per il caso 4 era data da un sospetto pre-operatorio di sospetto HCC su cirrosi*
- *Il decesso per il caso 7 non è relativo a progressione di malattia neoplastica, ma ad altro evento non correlato alla patologia di base.*

DISCUSSIONE

Il progressivo e incessante ampliamento delle indicazioni chirurgiche nella chirurgia delle neoplasie epatiche primitive e secondarie ha guidato negli ultimi 20 anni a una nuova definizione del concetto e dei criteri di reseccabilità, arrivando ad abbattere i limiti nel passato rappresentati dal numero, dalla localizzazione e dalle dimensioni delle lesioni.

Il modello tradizionale di malattia epatica reseccabile (92) risultava estremamente schematico, limitato e limitante le indicazioni:

- numero di lesioni inferiore uguale a tre;
- dimensione inferiore o uguale a 5 cm.

Il più recente paradigma di reseccabilità in chirurgia oncologica epatobiliare (93,94) si indirizza invece a:

- resezione oncologicamente radicale (R0) come obiettivo;
- Preservazione dell'*inflow* e dell'*outflow* vascolare e del drenaggio biliare;
- Possibilità di ricostruzione cavale e delle vene sovra epatiche;
- Preservazione di un adeguato FLR,

muovendo pertanto le indicazioni da criteri predittivi per *Disease-free Survival* verso un concetto maggiormente improntato sulla reseccabilità tecnica (95).

Fu il gruppo parigino del *Paul Brousse* a introdurre la pratica della *two-stage hepatectomy* con l'intento di ottenere, mediamente con un'attesa tra i 2 e i 13 mesi, una rigenerazione efficace del FLR in associazione alla chemioterapia adiuvante.

Il fallimento di parte di tali procedure risultava prevalentemente correlato a una progressione tumorale *interstage* (6).

Successivamente il gruppo di Strasburgo applicò clinicamente la PVE a seguire del primo Step in caso di neoplasie a interessamento bilobare per poter completare con radicalità R0 e tempistiche relativamente più brevi (tra i 2 e i 4 mesi) il programma resettivo (7).

Il definitivo standard di *two-stage hepatectomy* venne infine rivisto e definito dal gruppo di Zurigo, con l'introduzione sistematica della PVL associata a bonifica resettiva del FLR

nel corso dello Step1, ottenendo una rigenerazione de FLR mediamente in circa circa 4 settimane (2).

La tecnica descritta dal gruppo multicentrico tedesco condotto Schnitzbauer (8) nel 2012, e il rapido diffondersi dell'impiego della tecnica ALPPS e delle sue varianti, ha rappresentato non soltanto un *breakthrough* tecnico, ma un punto di svolta e di stimolo nella ricerca di strategie chirurgiche in grado ampliare i criteri di reseccabilità.

L'iniziale rapida diffusione di esperienze di singolo centro e di numerose varianti tecniche, se da un lato ha avviato una importante spinta di ricerca in ambito clinico e pre-clinico, parallelamente ha generato un'eccessiva dispersione di idee e concetti, ma soprattutto di evidenza clinica, creando perplessità relativamente a una corretta analisi dei risultati, all'interpretazione e codificazione delle terminologie e delle nuove varianti, in particolare nel confronto con la tecnica originale.

Il rischio rappresentato dal configurarsi di una "Torre di Babele" tecnica e linguistica (69-71), ha guidato inevitabilmente all'incentivazione di studi controllati e una prima revisione collegiale dei risultati con l'indizione del primo *ALPPS International Expert Meeting* tenutosi ad Amburgo nel Febbraio 2015, con l'intento di effettuare un confronto tra esperienze e fornire raccomandazioni nell'applicazione della nuova tecnica (72).

Sulla base dei medesimi concetti è risultato fondamentale, al fine di chiarificare i reali risultati e le concrete possibilità della tecnica ALPPS, la creazione di un' *ALPPS International Registry* e dell'*ALPPS Italian Registry*, cui abbiamo attivamente partecipato nell'elaborazione dei dati italiani.

Il progressivo incremento di trial clinici dedicati e le esperienze dei centri specializzati riuniti, hanno messo in luce le enormi potenzialità terapeutiche di questa tecnica, ma al contempo hanno progressivamente confermato limiti e indicazioni sempre più specifiche, iniziando a ridurre la tendenza a una sovrastima delle indicazioni e definendo corrette raccomandazioni nell'impiego e un utile confronto con le altre tecniche validate. La ALPPS e le sue varianti rappresentano interventi ad elevata complessità tecnica e gestionale intra- e peri-operatoria, e inevitabilmente necessitano dell'*expertise* e dell'organizzazione strutturale di centri di riferimento di III livello per la chirurgia epatica, con *equipes* provviste di un bagaglio chirurgico e anestesiologicalo ad impronta trapiantologica e mini-invasiva specifica, con uno sguardo sempre rivolto al

miglioramento tecnico e alla ricerca in ambito rigenerativo, fisiopatologico e biomolecolare.

La tecnica ALPPS con i suoi risultati confermati dalle più recenti casistiche (4,57-60) si è dimostrata poter aggiungere, specialmente per quanto concerne la patologia metastatica coloretale, nel ventaglio delle terapie validate una possibile *chance* in pazienti selezionati e pre-operatoriamente non operabili, per ottenere una chirurgia oncologica radicale (R0) e pertanto potenzialmente ad intento curativo.

Tale concetto non deve prescindere dalla biologia delle patologie in oggetto e dal modello di approccio oncologico multidisciplinare, andando a rappresentare una nuova possibilità da aggiungere alle terapie già a disposizione del clinico; pena la perdita di efficacia anche nel breve termine da essa stessa rappresentato se non supportata da accurato *imaging* diagnostico pre-operatorio, da *follow-up* adeguato e dall'utilizzo mirato della terapia oncologica sistemica e delle terapie loco-regionali.

Il tasso di complicanze dopo epatectomia estesa risulta in assoluto elevato, potendo arrivare sino al 52% o addirittura al 56% in caso di procedure aggiuntive quali resezioni vascolari, diaframmatiche o ilari (96).

La strategia ALPPS, nelle sue iniziali esperienze ha evidenziato una esposizione del paziente a tassi di morbilità e mortalità peri-operatoria non trascurabili (sino a 87.5% e 22.2% rispettivamente), andando a generare non poche, corrette, critiche sulle previsioni iniziali, sulle potenzialità e la sicurezza della procedura (16).

Da un punto di vista etico risulta di fondamentale importanza informare i pazienti sull'elevato rischio operatorio a cui potrebbero andare incontro, bilanciato però da un possibile *benefit* che queste procedure di chirurgia estrema possono offrire.

A tal proposito è utile sottolineare come la prognosi decretata dalla sola chemioterapia sistemica, per malattia epatica localmente avanzata, giudicata inoperabile, possa rendere accettabile l'elevato rischio intra- e peri-operatorio esclusivamente finalizzato al raggiungimento di una resezione oncologicamente radicale (R0).

Lo stesso concetto si sta avvicinando anche all'ambito trapiantologico per quanto concerne l'utilizzo in protocolli specifici, alcuni sperimentali, altri già validati nella clinica del trapianto di fegato da cadavere per il trattamento di metastasi da carcinoma coloretale o di colangiocarcinoma peri-ilare non resecabile, in cui una *Overall Survival*

attesa con la sostituzione d'organo >50% a 5 anni può giustificare l'utilizzo in casi selezionati di tale strategia entro *range* annui prestabiliti di disponibilità di risorse di donazione (97).

Al fine di poter confrontare i risultati e valutare il *range* di efficacia e sicurezza della procedura chirurgica relativa alla serie presentata nel Nostro studio, assumendo in partenza un *bias* relativo alle numerosità presentate, focalizzandoci sull'analisi dei dati principali, abbiamo proposto una sinossi descrittiva di confronto con lo studio originale (4) e con 4 studi di ampia numerosità (57-60) relativi alla procedura ALPPS, tra cui anche una metanalisi (59) (**Tabella 10**).

Secondo i dati analizzati la procedura LAPS è risultata efficace e sicura per il paziente.

Il concetto della "minimizzazione" dello Step1 alla base della tecnica LAPS rende la procedura un atto chirurgico globalmente impegnativo ma di basso impatto chirurgico sul paziente (se non altro per quanto concerne lo Step1); precorre e si iscrive nella nuova visione della *two-stage hepatectomy* proposta durante l'*ALPPS International Meeting* di Amburgo dal gruppo argentino di de Santibañes e successivamente pubblicato (86) che prevede l'inversione del "carico chirurgico" tra i due Step, "alleggerendo" la procedura iniziale preparatoria alla resezione (predilezione di transezione parenchimale parziale, PVE intraoperatoria, rispetto delle nozioni oncologiche "*non-touch*").

In questo *setting* lo Step1 completamente laparoscopico diventa non soltanto curativo, ma anche diagnostico e prognostico nei confronti della possibilità di resezione finale, offrendo la possibilità di valutare quadri di diffusione di malattia extraepatica, e permettendo di effettuare biopsie parenchimali e lesionali diagnostiche.

Si è ottenuto in media a 9.5 giorni dallo Step1 (range di letteratura: 7-10 giorni) un'incremento efficace mediano del FLR di 288cc (225cc secondo i dati di letteratura disponibili), ovvero del 71.5% (in media 73.7%) sovrapponibile al range di letteratura (63% e 84%); la crescita stimata giornaliera del FLR è risultata di 29.3 cc/day (34.8 cc/day secondo il dato di letteratura).

L'utilizzo in corso di Step1 della laparoscopia, della l'occlusione portale laparoscopica (PVL) o radiologica (PVE) post-intervento, l'utilizzo della MWA a sostituire la transezione parenchimale riducono il carico chirurgico sul paziente, che beneficia di una rapida ripresa funzionale in vista della resezione completa, con la possibilità peraltro di rientro a domicilio nel periodo *interstage*.

La tempistica operatoria allo Step1 è risultata di breve durata (145 min; range 75-325) e significativamente più rapida ($p=0.0005$) rispetto allo Step2 (402.5 min; range 185-630).

Le perdite ematiche sono risultate mediamente nulle (range 0-70 cc) in corso di Step1 per cui nessun paziente ha necessitato di emotrasfusione (range di letteratura: 1.3-3 unità di emazia concentrate) né di monitoraggio post-operatorio in terapia intensiva.

Abbiamo evidenziato inoltre un basso tasso di complicanze post-Step1 (40%) sovrapponibile ai dati correnti di letteratura, con in particolare solo 20% di grado \geq IIIa sec. Dindo-Clavien.

La degenza mediana è risultata di 13.5 giorni (inferiore rispetto ai 27 giorni secondo i dati di letteratura), con in aggiunta un dato significativo e unico rispetto alle casistiche internazionali, legato verosimilmente all'impiego delle tecniche mini-invasive in corso di Step1: 7/10 (70%) pazienti hanno beneficiato di una breve degenza post-operatoria dopo Step1 (4 giorni; range 3-7) con la possibilità di rientro a domicilio in vista dello Step2.

Da segnalare in particolare che il *Case 4* è stato trattato con entrambi gli Step completamente laparoscopici, con un netto vantaggio in termini di recupero post-operatorio, beneficio di una dimissione *interstage*, degenza relativamente breve (11 giorni) in assenza di complicanze post-operatorie.

Questo dato sostanzia il ridotto impatto chirurgico della procedura sul paziente con una rapida ripresa funzionale, una ipotetica riduzione del rischio infettivo legato alle lunghe degenze ospedaliere caratteristiche dei pazienti sottoposti ad ALPPS (per cui non è prevista o comunque segnalata nelle casistiche una dimissione *interstage*), e non da ultimo un possibile miglioramento della *performance* emotiva del paziente nell'affrontare in singoli passi separati un complesso programma chirurgico.

La tempistica *interstage* effettiva è risultata di 16 giorni e mediamente più lunga rispetto al dato di letteratura (10 giorni); a incidere su questo dato non si può tuttavia prescindere dalle possibili difficoltà e ritardi logistici, spesso di carattere urgente, che si possono incontrare in un centro chirurgico trapiantologico ad alto volume e che possono pertanto rallentare o differire la programmazione operatoria in elezione.

I dati relativi alla sicurezza della procedura risultano sostanzialmente sovrapponibili, se messi a confronto con l'unico studio di letteratura che ha computato i tassi di complicanze dopo singolo Step:

- Complicanze post-Step1: 40% (vs 43.8%)
- Complicanze post-Step2: 70% (vs 72.9%)
- Un'unica complicanze di grado IIIb (revisione chirurgica di ferita) e nessun rilievo di complicanze di grado IV sec. Dindo-Clavien
- 2/10 pazienti (20%) non hanno sperimentato complicanze post-operatorie.
- Nessuna complicanza biliare.

Il dato rilevante rispetto ai diversi studi proposti, relativo alla sicurezza della procedura LAPS è rappresentato dal tasso di *90-Days Mortality*: nella nostra serie non si è assistito ad alcun decesso peri-operatorio, rispetto invece a dati di mortalità non trascurabili delle casistiche ALPPS (range: 11-20%).

La procedura LAPS ha permesso di ottenere una resezione R0 nell'80% dei pazienti, risultato di poco inferiore ma in linea con i dati delle casistiche ALPPS (range 83.3-98%).

Il risultato sulla radicalità oncologica è di primaria importanza, trattandosi di pazienti, indipendentemente dalla patologia, giudicati non resecabili ed avviabili pertanto a sole terapie palliative o di supporto.

La *Overall Survival* a 12 mesi, indipendentemente dalla patologia di base è risultata 77.8% con una sopravvivenza mediana di 28.2 mesi, dato interessante tenuto conto della inoperabilità *up-front* dei pazienti selezionati; tale risultato si allinea al dato di letteratura disponibile (73%).

Nel contesto di un *follow-up* mediano di 17 mesi (range 4-36) ad oggi 6/10 pazienti (60%) sono vivi e 3/10 (30%) sono liberi da malattia all'ultimo follow-up.

Il calcolo del tasso di *Disease-free Survival*, non risulta di significativo interesse, alla luce della bassa numerosità del campione analizzato, al contempo caratterizzata da

eterogeneità della patologia di base; sarà dato di riguardo nel corso dell'ampliamento della casistica, soprattutto nell'ottica del trattamento oncologico multidisciplinare.

Tabella 10: Sinossi di confronto

		Schnitzbauer 2012 (8)	Shadde 2014 (57)	Shadde 2014 (58)	Shadde 2015 (59)*	Serenari 2016 (60)
	LAPS	ALPPS				
N° pazienti	10	25	202	48	315	48
Margini R0 (%)	80	96	84	83.3	91	98
Degenza totale (giorni)	13.5	-	-	-	-	27
Dimissione interstage (%)	70	-	-	-	-	-
ICU stay post Step1 (giorni)	0	-	-	-	-	-
FLR increase (cc)	288	225	-	-	-	-
FLR increase (%)	71.5 (73.7**)	74	80	77.4	84	63
Step1- Volumetria (giorni)	9.5	9	10	7	-	7
Step1-Step2 (giorni)	16	-	-	-	10	10
FLR increase (cc/day)	29.3	-	-	34.8	-	-
Complicanze post-Step1 (%)	40	-	-	43.8	-	-
Complicanze post Step2 (%)	70	-	-	72.9	-	-
RBC Post-Step1 (n°)	0	1.3	3	-	-	-
90-Days Mortality (%)	0	12	19	14.6	11	20
12-Months Overall Survival (%)	77.8	-	73	-	-	-

* studio di metanalisi

** calcolato sulla media dei dati.

La MWA rappresenta un'opzione di trattamento sicura ed efficace per le neoplasie primitive e secondarie del fegato (98), originariamente introdotta e sviluppata in Asia negli anni '80 con finalità di emostasi intraoperatoria in corso di resezione epatica e successivamente abbandonata fino a metà del 2000 (99).

Alcuni studi sperimentali attribuiscono alla MWA una ridotta carica di rilascio citochinico post-ablazione in valore assoluto e in comparazione con altre tecniche ablativo (crioablazione o termoablazione con radiofrequenza) e con la resezione epatica (transezione parenchimale), causando una bassa *up-regulation* della risposta immunitaria, producendo ridotti livelli plasmatici di IL-1 β e Il-6, e mantenendosi tale anche per volumi ablativi differenti (100).

In particolare per quanto concerne i livelli ematici di TGF- β e altre citochine pro-infiammatorie e antiproliferative, una possibile *down-regulation* in risposta all'insulto termoablativo, sembrerebbe poter favorire il processo di rigenerazione epatica mediante una implementazione delle cascate pro-rigenerative rispetto a quelle inibitorie; tale dato sembrerebbe in maniera induttiva far propendere per una ridotta inibizione/terminazione della rigenerazione epatica a seguito di termoablazione tissutale piuttosto che in caso di resezione (nel caso della procedura ALPPS considerando l'*in situ splitting*).

L'esposizione del parenchima epatico sano a stress da calore subletale (come in corso di MWA) potrebbe innescare una risposta cellulare tipo *heat-shock* con incremento della sintesi proteica (HSP72), migliore tolleranza del danno da ischemia-riperfusion e incremento della rigenerazione epatocellulare.

Allo stato attuale non sono tuttavia presenti in letteratura studi specifici e di biologia molecolare, né sull'animale né sull'uomo, relativi a ruolo di implicazione della MWA e dello shock da calore nei processi di rigenerazione epatica.

Sarà pertanto interessante valutare, anche inizialmente con trial preclinici in parallelo allo studio clinico prospettico, le alterazioni dei *pattern* citochinici come promotori della rigenerazione (101), biomolecolari, biumorali e istologico-parenchimali per poter sostanziare e rafforzare anche dal punto di vista fisiopatologico l'utilizzo della nostra nuova tecnica.

L'associazione della occlusione portale con la termoablazione sulla trancia futura di sezione in videolaparoscopia sembrerebbe:

- 1) creare un vallo avascolare tra la neoplasia a carico del lobo destro e il lobo sinistro residuo sano;
- 2) evitare la formazione di shunt porto-portali interlobari, verosimilmente responsabili della ricanalizzazione del ramo portale legato e pertanto della mancata ipertrofia del FLR;
- 3) proteggere dallo sconfinamento della neoplasia oltre il limite del tessuto sano, riducendo in ultima analisi il rischio di progressione neoplastica interprocedurale al pari della tecnica ALPPS classica;
- 4) amplificare l'effetto rigenerativo del parenchima residuo sfruttando l'occlusione portale e la spinta rigenerativa data dalla termoablazione e dallo shock da calore sul parenchima epatico;
- 5) Minimizzare il rischio di fistolizzazione biliare;
- 6) Ridurre al minimo la manipolazione della massa neoplastica.

Come già accennato, la ridotta numerosità campionaria della nostra serie non permette ancora di effettuare un'analisi concreta di comparazione tra gli interventi eseguiti con tecnica ALPPS e con tecnica LAPS, e l'eterogeneità di patologia di base non permette allo stato attuale di estrapolare dati solidi sull'*outcome* oncologico dei pazienti, e sugli apparenti vantaggi di una tecnica mini-invasiva che eviti la transezione parenchimale.

Saranno pertanto necessari l'arruolamento di nuovi pazienti, la prosecuzione di un accurato *follow-up* dei pazienti già operati, con in parallelo lo studio clinico e sperimentale dei processi fisiopatologici e rigenerativi in corso di queste procedure, con l'eventuale condivisione di una database multicentrico, per poter consolidare e validare su più ampia scala l'effettiva efficacia clinica, dei risultati ottenuti dalla Nostra esperienza monocentrica.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

L'applicazione delle nuove strategie di *two-stage hepatectomy*, e in particolare il nuovo modello LAPS introdotto presso la *UOC di Chirurgia Epatobiliare e dei Trapianti Epatici* dell'Università di Padova richiederà una ulteriore e continua validazione prospettica, specialmente per quanto concerne l'*outcome* oncologico dei pazienti arruolati.

La tecnica LAPS descritta nella serie, come già analizzato pur non avendo evidenziato eventi letali peri-operatorie non è esente da complicanze e si annovera tra gli interventi di chirurgia epatica maggiore, necessita di scelta accurata delle indicazioni e di una complessa strategia pre-operatoria.

Risulta pertanto necessario, nell'ambito di una corretta e costruttiva comunicazione con il paziente, effettuare un bilancio tra rischio operatorio e la possibilità di ottenere una resezione oncologicamente radicale, nonostante la procedura sia offerta a pazienti non operabili *up-front*.

Tra gli obiettivi futuri nell'applicazione della LAPS vi sarà una ulteriore spinta verso l'applicazione della tecnica "*totally laparoscopic*" con anche lo Step2 (epatectomia maggiore condotta con tecnica mini-invasiva) e della tecnologia robotica, al fine di minimizzare al massimo l'invasività della procedura con ridotto tasso di complicanze e più rapida ripresa funzionale per il paziente.

Risulterà fondamentale valutare prospetticamente PVE, ALPPS e LAPS, affiancando ai risultati clinici anche uno studio citochinico, biomolecolare e istologico dei processi di rigenerazione, sia sull'uomo che su modello di grande animale, con particolare riferimento al possibile effetto pro-rigenerativo del rilascio citochinico e dello shock da calore termoablativo.

Sarà interessante validare l'utilizzo della ALPPS (già descritto in letteratura) e della LAPS come *salvage technique* in caso di mancata adeguata rigenerazione del FLR dopo PVE, PVL in corso di *two-stage hepatectomy*.

Non da ultimo potrebbero risultare interessanti studi sulla qualità di vita e stato psicologico del paziente relativo al *setting* d'intervento in due tempi, che nel caso della tecnica LAPS ha peraltro permesso nel 70% dei casi una dimissione *interstage*, assieme non da ultimo a un'analisi comparativa sui costi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Jones RP, Stattner S, Sutton P, et al. Controversies in the oncosurgical management of liver limited stage IV colorectal cancer. *Surg Oncol*. 2014; (Epub ahead of print)
- 2) Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*. 2007;356:1545-1559
- 3) Tucker ON, Heaton N. The "small for size" liver syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:150–155
- 4) Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990;107:521–527
- 5) Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*. 2000;232:777–785
- 6) Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004;240:1037–1049
- 7) Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, et al. Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *JACS*. 2003;197:164–170
- 8) 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;255:405–14
- 9) de Santibañes E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the “ALPPS” approach. *Ann Surg*. 2012;255(3):415-417
- 10) Truant S, Oberlin O, Sergent G, et al. Remnant liver volume to body weight ratio $\geq 0,5\%$: a new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *JACS*. 2007;205(1):22-33
- 11) de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JN. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *Br J Surg*. 2010; 97:1331–1339

- 12) Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006; 24:2065–2072
- 13) Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg*. 2003; 237:208–217
- 14) Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205–213
- 15) Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:814-821
- 16) Donati M, Stavrou GA, Oldhafer KJ. Current position of ALPPS in the surgical landscape of CRLM treatment proposals. *World J Gastroenterol*. 2013 October 21; 19(39):6548-6554
- 17) Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8:378-382
- 18) Oldhafer KJ, Donati M, Maghsoudi T, et al. Integration of 3D volumetry, portal vein transection and in situ split procedure: a new surgical strategy for inoperable liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16: 415-416
- 19) Oldhafer KJ, Donati M, Lipp M, et al. Anterior approach liver resection with the liver hanging maneuver. Technique and indications. *Chirurg*. 2012; 83: 65-70
- 20) Neuhaus P, Thelen A. Radical surgery for right-sided Klatskin tumor. *HPB*. 2008;10:171-3
- 21) Brustia R, Scatton O, Perdigao F, et al. Vessel identification tags for open or laparoscopic associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. *JACS*. 2013;217:51-55
- 22) Ulla M, Ardiles V, Levy-Yeyati E, et al. New surgical strategy to induce liver hypertrophy: role of MDCT-volumetry to monitor and predict liver growth. *Hepatogastroenterology*. 2013; 60: 337-342
- 23) Schadde E, Malagó M, Hernandez-Alejandro R, et al. Monosegment ALPPS hepatectomy: extending resectability by rapid hypertrophy. *Surgery*. 2015 Apr;157(4):676-89

- 24) Eshmuminov D, Tschuor C, Raptis DA, et al. Rapid liver volume increase induced by associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): Is it edema, steatosis, or true proliferation? *Surgery*. 2017 April 12
- 25) Rous P, Larimore LD. Relation of the portal blood to liver maintenance: a demonstration of liver atrophy conditional on compensation. *J Ext Med*. 1920;31:609-32
- 26) Kraus GE, Beltran A. Effect of induced infarction on rat liver implanted with Walker carcinoma 256. *Arch Surg*. 1959;79:769-74
- 27) Kozaka S. Extensive hepatectomy in two stages: an experimental study. *Arch Jap Chir*. 1963;32:99-123
- 28) Honjo I, Suzuki T, Ozawa K, et al. Ligation of branch of the portal vein for carcinoma of the liver. *Am J Surg*. 1975;130:296-302
- 29) Mao SA, Glorioso JM, Nyberg SL. Liver Regeneration. *Transl Res*. 2014; 163(4):352-62
- 30) Li W, Liang X, Leu JI, et al. Global changes in interleukin-6- dependent gene expression patterns in mouse livers after partial hepatectomy. *Hepatology*. 2001;33:1377-86
- 31) Akerman P, Cote P, Yang SQ, et al. Antibodies to tumor necrosis factor- α inhibit liver regeneration after partial hepatectomy. *Am J Physiol*. 1992;263:G579-85
- 32) Chari RS, Price DT, Sue SR, et al. Down-regulation of transforming growth factor beta receptor type I, II, and III during liver regeneration. *Am J Surg*. 1995;169:126
- 33) Chijiwa K, Watanabe M, Hachiya Y, et al. Serum Hyaluronic acid level reflects volume and ATP levels of the liver after extended hepatectomy with and without preoperative portal vein occlusion. *J Surg Res*. 1997;72:107-11
- 34) Miyake H, Fujii M, Sasaki K, et al. Heat shock protein 70 induction in hepatocytes after right portal vein embolization. *Hepatogastroenterology*. 2003;50:2084-7
- 35) Liu H, Zhu S. Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization. *Am J Surg*. 2009;197:686-690
- 36) Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, et al. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:297-303

- 37) Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, 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;143:978–982
- 38) Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, et al. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg* 2007;94:1386-1394
- 39) Broering DC, Hillert C, Krupski G, et al. Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg.* 2002;6:905–913
- 40) 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;247:825–834
- 41) Madoff DC, Abdalla EK, Gupta S, et al. Transhepatic ipsilateral right portal vein embolization extended to segment IV: improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:215–225
- 42) van Lienden HP, Hoekstra LT, Bennink RJ et al. Intrahepatic left to right portoportal venous collateral vascular formation in patients undergoing right portal vein ligation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:1572-1579
- 43) Shindoh J, Vauthey JN, Zimmitti G, et al. Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant volume, including comparison with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy approach. *JACS.* 2013;217:126-133
- 44) de Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. *World J Surg.* 2012;36:125-128
- 45) Line PD, Hagness M, Berstad AE et al. A Novel Concept for Partial Liver Transplantation in Nonresectable Colorectal Liver Metastases: The RAPID Concept. *Ann Surg.* 2015 Jul;262(1):e5-9
- 46) Lau Lawrence. Intraoperative functional liver remnant assessment with indocyanine green clearance: another toehold for climbing the “ALPPS”. *Ann Surg.* 2015 Feb;261(2):e43-5
- 47) Serenari M, Collaud C, Alvarez FA, et al. Interstage Assessment of Remnant Liver Function in ALPPS Using Hepatobiliary Scintigraphy: Prediction of Posthepatectomy Liver Failure and Introduction of the HIBA Index. *Ann Surg.* 2017 Jan 24

- 48) Tschuor C, Croome KP, Sergeant et al. Salvage parenchymal liver transection for patients with insufficient volume increase after portal vein occlusion – An extension of the ALPPS approach. *EJSO* 2013;39:1230-1235
- 49) Gauzolino R, Blanleuil ML. Comment to the article: Salvage parenchymal liver transection for patients with insufficient volume increase after portal vein occlusion - an extension of the ALPPS approach. *EJSO*. 2014;40:128
- 49) Heinrich S, Jochum W, Graf R, et al. Portal vein ligation and partial hepatectomy differentially influence growth of intrahepatic metastasis and liver regeneration in mice. *J Hepatol*. 2006;45:35–42
- 51) Tanaka M. Experimental study on tumor growth in the regenerating liver. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1988;89:39–44
- 52) De Jong KP, Brouwers MA, Hulus GA, Dam A, Bun JC, Wubbena AS, et al. Liver cell proliferation after hepatectomy in rats with liver metastases. *Anal Quant Cytol Histol*. 1997;20:59–68
- 53) Mizutani J, Hiraoka T, Yamashita R, Miyauchi Y. Promotion of hepatic metastases by liver resection in the rat. *Br J Cancer*. 1992;65:794–7
- 54) Pamecha V, Levene A, Grillo F, et al. Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2009;100:617–622
- 55) Adam R, Imai K, Castro-Benitez C, et al. Outcome after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy and conventional two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2016 Oct;103(11):1521-9
- 56) Olthof PB, Coelen RJ, Wiggers JK, et al. High mortality after ALPPS for perihilar cholangiocarcinoma: case-control analysis including the first series from the international ALPPS registry. *HPB (Oxford)*. 2017 Mar 6. pii: S1365-182X(16)31926-8. doi: 10.1016/j.hpb.2016.10.008
- 57) Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, et al. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg*. 2014 Nov;260(5):829-36
- 58) Shadde E, Ardiles V, Slankamenac K, et al, ALPPS offers a better chance of a complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter study. *World J Surg*. 2014; 38:1510-1519
- 59) Shadde E, Schnitzbauer AA, Tsuchuor C, 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
- 60) Serenari M, Zanello M, Shadde E, et al. Importance of primary indication and liver function between stages: results of a multicenter Italian audit of ALPPS 2012-2014. *HPB*. 2016; 18:419-427)
- 61) Kremer M, Manzini G, Hristov B, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on hypertrophy of the future liver remnant after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. *JACS*. 2015; 221:717-728
- 62) Nguyen KT, Gamblin TC, Geller AD. World review of laparoscopic liver resection-2804 patients. *Ann Surg*. 2008;250:831-841
- 63) Gutt CN, Oniu T, Schemmer P, et al. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc*. 2004;18:898-906
- 64) Chen MD, Teigen GA, Reynolds HT, Johnson PR, Fowler JM. Laparoscopy versus laparotomy: an evaluation of adhesion formation after pelvic and paraaortic lymphadenectomy in a porcine model. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:499-503
- 65) Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC, Kappaz GT, Yamaguchi N. Two-stage laparoscopic liver resection for bilateral colorectal liver metastasis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2010;20:141
- 66) Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC. Totally laparoscopic ALPPS is feasible and may be worthwhile. *Ann Surg*. 2012;256:e13
- 67) Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC, et al. Transition from open to laparoscopic ALPPS for patients with very small FLR: the initial experience. *HPB*. 2017 Jan;19(1):59-66.
- 68) Are C, Iacovitti S, Prete F et al. Feasibility of laparoscopic portal vein ligation prior to major hepatectomy. *HPB*. 2008;10:229-233
- 69) Linecker M, Kron P, Lang H, et al. Too Many Languages in the ALPPS: Preventing Another Tower of Babel? *Ann Surg*. 2016 May;263(5):837-8
- 70) Buac S, Schadde E, Schnitzbauer AA, et al. The many faces of ALPPS: surgical indications and techniques among surgeons collaborating in the international registry. *HPB (Oxford)*. 2016 May;18(5):442-8
- 71) Edmondson MJ, Sodergren MH, Pucher PH, 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

- 72) Oldhafer KJ, Stavrou GA, van Gulik TM, et al. ALPPS--Where Do We Stand, Where Do We Go?: Eight recommendations From the First International Expert Meeting. *Ann Surg.* 2016 May;263(5):839-41
- 73) Petrowsky H, Györi G, de Oliveira M, et al. Is partial-ALPPS safer than ALPPS? A single-center experience. *Ann Surg.* 2015 Apr;261(4):e90-2
- 74) Chan AC, Chok K, Dai 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
- 75) Li J, Kantas A, Ittrich H, et al. Avoid "All-Touch" by Hybrid ALPPS to Achieve Oncological Efficacy. *Ann Surg.* 2016 Jan;263(1):e6-7
- 76) Lai Q, Melandro F, Rossi M. Hybrid Partial ALPPS: a Feasible Approach in Case of Right Trisegmentectomy and Macrovascular Invasion. *Ann Surg.* 2017 Mar 10
- 77) 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
- 78) Sparrelid E, Gilg S, Brismar TB, et al. Rescue ALPPS is efficient and safe after failed portal vein occlusion in patients with colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg.* 2017 Feb;402(1):69-75
- 79) Machado MA, Surjan R, Basseres T, Total Laparoscopic Reversal ALPPS. *Ann Surg Oncol.* 2017 Apr;24(4):1048-1049
- 80) Vicente E, Quijano Y, Ielpo B, et al. First ALPPS procedure using a total robotic approach. *Surg Oncol.* 2016 Dec;25(4):457
- 81) Cillo U, Vitale A, Dupuis, et al. Laparoscopic ablation of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients unsuitable for liver resection or percutaneous treatment: a cohort study. *Plos One.* 2013;8

- 82) Zanus G, Boetto R, Gringeri E, et al. Microwave thermal ablation for hepatocarcinoma: six liver transplantation cases. *Transpl Proc.* 2011;43:1091-1094
- 83) Gringeri E, Boetto R, Bassi D, et al. Laparoscopic microwave thermal ablation for late recurrence of local hepatocellular carcinoma after liver transplant: case report. *Prog Transplant.* 2014 Jun;24(2):142-5
- 84) Gringeri E, Boetto R, D'Amico FE, et al. Laparoscopic microwave ablation and portal vein ligation for staged hepatectomy (LAPS): a minimally invasive approach. *Ann Surg* 2015 Feb;261(2):e42-3
- 85) Cillo U, Gringeri E, Feltracco P, 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
- 86) 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
- 87) Chen JX, Ran HQ, Sun CQ. Associating microwave ablation and portal vein ligation for staged hepatectomy for the treatment of huge hepatocellular carcinoma with cirrhosis. *Ann Surg Oncol.* 2016 Dec;23(Suppl 5):884. Epub 2016 Jun 8
- 88) Boggi U, Napoli N, Kauffmann EF, et al. Laparoscopic Microwave Liver Ablation and Portal Vein Ligation: An Alternative Approach to the Conventional ALPPS Procedure in Hilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2016 Dec;23(Suppl 5):884. Epub 2016 Jun 8
- 89) Jiao LR. Percutaneous Microwave Ablation Liver Partition and Portal Vein Embolization for Rapid Liver Regeneration: A Minimally Invasive First Step of ALPPS for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2016 Jul;264(1):e3
- 90) Hong de F, Zhang YB, Peng SY, et al. Percutaneous Microwave Ablation Liver Partition and Portal Vein Embolization for Rapid Liver Regeneration: A Minimally Invasive First Step of ALPPS for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* 2016 Jul;264(1)

- 91) Truant S, Scatton O, Dokmak S, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): impact of the inter-stages course on morbidity and mortality and implications for management. *Eur J Surg Oncol*. 2015 May;41(5):674-82
- 92) Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*. 1986 Sep;73(9):727-31
- 93) Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol*. 2005;23:8490-8499
- 94) Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal metastases. *Oncologist*. 2008;13:51-64
- 95) Azoulay D, Pascal G, Salloum C, et al. Vascular reconstruction combined with liver resection for malignant tumours. *Br J Surg*. 2013;100:1764-1775
- 96) Lang H, Sotiropoulos GC, Fruhauf NR, et al. Extended hepatectomy for intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC): when is it worthwhile? Single center experience with 27 resections in 50 patients over a 5-year period. *Ann Surg*. 2005;241:134-143
- 97) Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, et al. A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a "Blended Principle Model". *Am J Transplant*. 2015 Oct;15(10):2552-61. doi: 10.1111/ajt.13408. Epub 2015 Aug 14
- 98) Groeshl RT, Pilgrim CH, Hanna E, et al. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multi-institutional analysis. *Ann Surg*. 2013;00:1-6
- 99) Tabuse K, Katsumi M, Kobayashi Y et al. Microwave surgery: hepatectomy using microwave tissue coagulator. *World J Surg*. 1985;9:136-143
- 100) Ahmad F, Gravante G, Bhardwaj N et al. Changes in interleukin-1beta and 6 after hepatic microwave tissue ablation compared with radiofrequency cryotherapy and surgical resections. *Am J Surg*. 2010;200:500-506
- 101 - Schlegel A, Lesurtel M, Melloul E, et al. ALPPS: from human to mice highlighting accelerated and novel mechanisms of liver regeneration. *Ann Surg*. 2014 Nov;260(5):839-46