



Linee guida per il miglioramento della qualità nell'embolizzazione portale

Da: Quality Improvement for Portal Vein Embolization. Denys A, Bize P, Demartines N, Deschamps F, De Baere T. Cardiovasc Intervent Radiol (2010) 33:452–456

Traduzione italiana a cura della Dott.ssa Cristina Mosconi; revisione a cura della Dott.ssa Rita Golfieri.

Introduzione

L'epatectomia maggiore comporta un significativo rischio di mortalità. Nei pazienti con fegato normale metastatico, la mortalità dopo epatectomia maggiore oscilla tra lo 0,5% e il 4%, ma in pazienti [1] con epatopatia cronica o malattia colestatica o cirrotica, la mortalità incrementa dal 4% fino al 12% [2,3]. La principale causa di morte così come di morbilità postoperatoria dopo resezione epatica maggiore è l'insufficienza epatica, spesso conseguente ad un insufficiente volume di fegato residuo [4,5]. Sperimentazioni su animali e dati clinici hanno dimostrato che la direzione del flusso portale verso una parte di fegato induce l'ipertrofia della stessa. Questa redistribuzione di flusso portale può essere ottenuta con la legatura chirurgica o con l'embolizzazione percutanea (portal vein embolization, PVE). Attualmente la PVE è preferita alla legatura per evitare ulteriori interventi chirurgici. Tuttavia quando viene eseguito l'intervento chirurgico, solitamente per la resezione di un tumore primitivo, ed è richiesta una redistribuzione del flusso venoso portale, non possono essere fornite raccomandazioni chiare se è preferibile eseguire una PVE in un secondo step o la legatura al momento dell'intervento. Alcuni studi hanno riportato una maggiore ipertrofia dopo PVE [6], mentre altri non hanno evidenziato differenze nell'ipertrofia [7]. Lo scopo della PVE è (1) incrementare in fase preoperatoria il volume del futuro fegato residuo per consentire la chirurgia e (2) ridurre la morbilità postoperatoria quando l'unica controindicazione alla chirurgia è rappresentata dall'iniziale fegato residuo insufficiente.

Definizioni

Il futuro fegato residuo (future liver remnant, FLR) è il fegato che sarà lasciato in sede dopo l'intervento chirurgico e che non è stato il target dell'embolizzazione. Il FLR deve ipertroffizzarsi dopo l'embolizzazione venosa portale (portal vein embolization, PVE). Molte equipe aspettano 4 settimane prima dell'intervento chirurgico. L'ipertrofia del FLR deve essere misurata con la tomografia computerizzata (TC) dopo iniezione di mezzo di contrasto iodato, comparando i risultati con le misurazioni ottenute prima della PVE utilizzando la stessa tecnica.

L'ipertrofia viene calcolata come ipertrofia del FLR, definita come la differenza tra il FLR dopo un periodo di attesa di 3-6 settimane dopo la PVE meno il FLR prima della PVE diviso per il FLR prima della PVE.

Il periodo di attesa deve essere sufficientemente lungo da consentire l'ipertrofia e il più breve possibile per evitare la crescita tumorale, che preclude l'intervento chirurgico. L'ipertrofia può essere calcolata dall'incremento del FLR ratio. Si definisce FLR ratio: $(\text{volume FLR} - \text{volume del tumore nel FLR}) / (\text{volume totale del fegato} - \text{volume totale del tumore})$ [8]. Il successo tecnico della PVE è definito dalla completa occlusione dei rami portali afferenti ai segmenti epatici che andranno sottoposti a resezione. I rami del FLR devono essere aperti con flusso epatopeto. Nella fase tardiva della portografia, la parenchimografia deve essere visualizzabile solamente nel FLR. Il successo clinico è ottenuto quando il paziente raggiunge i criteri volumetrici per la resezione epatica.

La resezione di almeno 4 degli 8 segmenti del fegato è definita resezione epatica maggiore (o epatectomia maggiore). Si definisce epatectomia destra la resezione dei segmenti epatici V, VI, VII e VIII. L'epatectomia destra allargata include il IV segmento.

Il tasso di resezione è definito come il numero di pazienti embolizzati che saranno in fine sottoposti a resezione chirurgica.

Materiali e metodi

Selezione dei Pazienti

I pazienti devono essere candidati ad epatectomia maggiore o epatectomia maggiore associata all'ablazione con radiofrequenza sul FLR. Questa decisione dovrebbe essere presa in un contesto multidisciplinare che includa epatologi, chirurghi, oncologi e radiologi interventisti. L'unica controindicazione alla resezione epatica deve essere l'insufficiente volume del FLR ottenuto dalla TC del fegato.

La volumetria epatica è calcolata manualmente dalle slice della TC dopo l'iniezione di mezzo di contrasto, preferibilmente in fase portale o in fase di equilibrio per opacizzare tutte le vene sovraepatiche e i rami portali. E' raccomandato uno spessore di strato ≤ 5 mm. Il FLR è determinato in base alla futura resezione in collaborazione con i chirurghi. Se è programmata un'ablazione con radiofrequenza (RFA) nel tumore localizzato nel FLR, il volume di



RFA deve essere considerato e sottratto dal volume del FLR. Il tessuto tumorale non deve essere preso in considerazione nella valutazione volumetrica ma deve essere valutato solo il tessuto epatico.

I test ematici, inclusi gli enzimi epatici, i livelli di bilirubina, il tempo di tromboplastina parziale (PTT), il tempo di protrombina (PT) e la conta piastrinica devono essere ottenuti prima della PVE. I criteri per proporre la PVE sono differenti in base alla funzionalità epatica ed al coinvolgimento tumorale e sono i seguenti:

Pazienti con tumori insorti in un normale parenchima epatico

La PVE è raccomandata quando il rapporto FLR sul fegato totale è <25-30 [7,10,11]. L'indicazione alla PVE può estendersi sino al 40% di FRL ratio nei pazienti sottoposti a chemioterapia o con un anormale test al verde indocianina (o altre anomalie dei test di funzionalità epatica) [10,12,13].

Pazienti con tumori insorti in epatopatia cronica e cirrosi

In questi casi, la decisione è basata o sul volume del fegato o sul volume epatico più una stima della funzionalità epatica globale con il tasso di ritenzione di verde indocianina a 15 min (ICCG 15). Un FLR ratio (FRLR) del 40% è raccomandato quando l'ICCG 15 è tra il 10% e il 20%. Quando il ICCG 15 è >20%, è raccomandato un FRLR del 50% [12-14].

Pazienti con tumori che invadono le vie biliari associati a colestasi

Poiché l'ostruzione biliare determina una compromissione della rigenerazione epatica e dell'ipertrofia, innanzitutto deve essere sottoposto a drenaggio l'albero biliare del FRL e solo in un secondo tempo può essere eseguita la PVE. L'indicazione è un FRLR <40% [15%].

Controindicazioni per la PVE

La PVE è controindicata nei seguenti tipi di pazienti:

1. Tumori che invadono la vena porta
 - a) Ipertensione portale (gradiente tra pressione bloccata e libera nella vena epatica >12 mmHg)
2. Disordini coagulativi (PT <60%, conta piastrinica <50 G/l)
 - a) Anche se un pregresso trattamento di chemioembolizzazione intrarteriosa (CEAT) può migliorare i risultati della PVE [16], è raccomandato un intervallo minimo di 3 settimane tra CEAT e PVE.

Informazioni da dare al paziente prima del trattamento

I pazienti dovrebbero essere informati che questa procedura non è un trattamento antitumorale ma un trattamento effettuato allo scopo di incrementare la sicurezza o consentire una procedura chirurgica.

Complicanze minori incorrono dal 20% al 50% dei casi e sono principalmente legate a febbre lieve, fastidio addominale e dolore. Complicanze maggiori sono rare e includono principalmente infezione ed ematoma subcapsulare, embolia e trombosi della vena porta (<2% dei casi). Non è riportata mortalità dovuta alla PVE.

Quando i tumori (solitamente piccoli noduli) sono presenti nel lobo non sottoposto a embolizzazione, deve essere spiegato al paziente che queste lesioni possono crescere più rapidamente a causa della PVE [17]. I pazienti devono essere avvertiti che l'efficacia della procedura può essere stimata approssimativamente dopo 4 settimane dalla PVE per mezzo della TC con iniezione di mezzo di contrasto e la volumetria epatica.

Metodo di embolizzazione

L'accesso al sistema portale dovrebbe essere eseguito sotto guida ecografica al fine di pungere un ramo periferico [8].

L'accesso può essere ottenuto con un approccio controlaterale (cioè puntura del ramo portale sinistro ed embolizzazione dei rami portali di destra) o con un approccio omolaterale (puntura del ramo portale destro per embolizzare rami portali di destra). Il vantaggio dell'approccio controlaterale consiste nella cateterizzazione più facile ma c'è il rischio di danni al FLR.

E' raccomandato l'utilizzo di materiali da 5 Fr (cateteri o introduttori). Il catetere dovrebbe essere posizionato alla confluenza spleno-mesenterica per eseguire una portografia e visualizzare l'anatomia portale, incluse le sue varianti, e per visualizzare i rami del IV segmento. La misurazione della pressione portale non è eseguita di routine nei pazienti con fegato normale. Nei pazienti cirrotici la misurazione della pressione centrale e portale è utile per determinare se il paziente ha un gradiente porto-sistemico >12 mmHg, che in tal caso espone il paziente ad un maggior rischio di complicanze perioperatorie [18,19]. Tali pazienti non sono candidabili alla PVE.

Lo scopo dell'embolizzazione è la completa occlusione dei rami target e la redistribuzione del flusso solo nei rami del FLR. La portografia finale è obbligatoria per verificare questo obiettivo. Una misurazione finale dovrebbe essere ottenuta alla fine della procedura nei pazienti con epatopatia cronica per documentare l'incremento della pressione portale che solitamente è di circa 3 mmHg. L'embolizzazione dei rami del IV segmento è raccomandata nei pazienti



con tumori che andranno sottoposti a epatectomia destra allargata. Tuttavia se l'embolizzazione di quel segmento comporta dei rischi di reflusso nei rami portali del FRL, tale embolizzazione non deve essere eseguita poiché qualunque reflusso maggiore nei rami portali del FRL potrebbe precludere l'intervento chirurgico. Vari materiali embolizzanti sono stati utilizzati. Alcuni prodotti come i seguenti non sono raccomandati per via di una documentata ricanalizzazione o una minore ipertrofia indotta:

Gelfoam

Il Gelfoam è associato a un elevato tasso di ricanalizzazione portale e sembra meno efficiente rispetto ad altri materiali [8].

Particelle di Alcool Polivinilico non sferiche (PVA)

Le particelle di alcool polivinilico (PVA) sono state utilizzate ma sono meno efficienti rispetto alle particelle sferiche [20].

Alcool

E' stata descritta l'iniezione intraportale diretta di alcool. Sebbene efficiente, è difficile da controllare ed è stata associata ad una significativa morbilità (necrosi epatica, trombosi venosa portale) [21].

Particelle embolizzanti caricabili con farmaci

Il loro utilizzo non è stato riportato nella PVE e non possono essere raccomandate.

I materiali raccomandati [14,20,22] includono i seguenti:

Miscela di n-butil-cianoacrilato e Lipiodol

Questo materiale è stato descritto ampiamente mostrando buoni risultati e bassa morbilità. Solitamente si utilizza una miscela di una parte di n-butil-cianoacrilato (NBCA) con una o più parti di lipiodol. La tecnica più comunemente riportata è l'iniezione di piccoli quote (boli) intervallate da un abbondante lavaggio con liquidi non ionici, come il destrano o il glucosio al 5%.

Microparticelle sferiche

Il loro utilizzo è associato all'embolizzazione con spirali, perlopiù descritto nei lavori nordamericani con risultati superiori alle particelle PVA non sferiche. Questo metodo sembra efficace come il NBCA, sebbene non sia mai stato comparato in trial randomizzati. La maggior parte delle equipe inizia con le particelle da 300-500 µm e finisce con quelle da 700-900 µm. Le spirali sono utilizzate al termine della procedura per consentire una completa occlusione del tronco prossimale. E' auspicabile evitare la completa occlusione prossimale ma piuttosto lasciare 1 cm di segmento del ramo portale destro non embolizzato per facilitare la legatura chirurgica al momento della resezione.

Associazione di colla di fibrina con il Lipiodol

Maggiormente descritta in Giappone, ha lo svantaggio di richiedere cateteri speciali disponibili solo in Asia.

Farmaci e cure periprocedurali

La PVE può essere effettuata in regime ambulatoriale quando è utilizzata la sedazione conscia. Uno o due giorni di degenza sono raccomandati come riportato dalla maggior parte delle equipe quando si utilizza la sedazione con l'anestesia locale o l'anestesia generale.

Non c'è accordo sull'utilizzo di antibiotici e il tipo di antibiotici e la durata del trattamento cambiano da un lavoro all'altro [11], eccetto che nei pazienti con una procedura biliare associata. Poiché la necrosi del tessuto epatico è minima o assente dopo PVE, se un antibiotico deve essere somministrato, questo deve essere preso per un brevissimo periodo, da una singola dose fino a 48 ore. Dolore addominale lieve o moderato dopo la PVE è stato descritto dal 20% al 30% dei pazienti ed è solitamente controllato da analgesici per via orale. L'uso dell'alcool puro come materiale embolizzante è associato con un severo dolore addominale.

Test biologici non sono obbligatori dopo la procedura. E' stato riportato un lieve incremento dei livelli di aspartato-amino-transferasi e alanina-amino-transferasi con un picco 3 giorni dopo la procedura, ma senza significatività clinica.

Risultati [14]

Il tasso di successo tecnico dovrebbe essere vicino al 100%. In letteratura sono riportati pochi casi di fallimento o ripetizione della procedura. Il tasso di resezione dovrebbe essere approssimativamente dell'85%. Questo indice può ridursi al 70% nel caso di pazienti cirrotici. Le cause di non resezione sono la progressione tumorale, le metastasi



peritoneali o metastasi occulte scoperte alla laparotomia. L'assenza d'ipertrofia è rara, <10% nel fegato metastatico, ma può raggiungere il 20% nei pazienti cirrotici.

Nei pazienti con fegato normale e metastasi epatiche, l'incremento del FLR ratio è tra l'8% e il 25% e la rigenerazione è sempre osservata dopo la PVE. Nei pazienti cirrotici, la PVE fallisce nell'indurre ipertrofia del lobo sinistro nel 20% dei casi. L'incremento del tasso di FLR ratio in questa popolazione è lievemente più basso, tra il 6% e il 20%.

Recenti studi hanno dimostrato che l'ipertrofia è inversamente proporzionale al FRL ratio prima della PVE, ciò comporta che il più piccolo FRL prima della PVE avrà la maggiore ipertrofia. Conseguentemente non ci sono limiti inferiori di FRL ratio per eseguire una PVE.

Complicanze [14,23]

Per quanto riguarda le complicanze (Tabella 1) un tasso di complicanze minori (20%-25%) è considerato accettabile. Sulle complicanze maggiori questo tasso dovrebbe scendere sotto il 5% e non dovrebbe precludere la successiva resezione epatica. Fatta eccezione per l'embolizzazione non volontaria, la maggior parte delle complicanze si verificano nel lobo sede della puntura, un argomento che depone a favore di un approccio omolaterale. Tuttavia il tasso di complicanze è lo stesso sia per l'approccio omolaterale che per quello controlaterale. In letteratura è segnalata, come unico fattore che incrementa le complicanze, la puntura del segmento posteriore rispetto alla puntura del segmento anteriore [24], sostenendo in tal modo la puntura del segmento anteriore quando compatibile con la sede della PVE da eseguire.

Tabella 1: Procedura PVE

	Media Riportata (%)	Soglia Consigliata (%)
Complicanze minori		
Dolore addominale	20	40
Febbre	25	50
Nausea	2.5	5
Migrazione di materiale embolizzante nel FRL senza trombosi portale	0.2	0.4
Complicanze Maggiori		
Ascesso epatico	0.3	0.6
Colangiti	0.2	0.4
Trombosi portale principale o del ramo portale sinistro	0.2	0.4
Ematoma subcapsulare	0.2	0.4

Bibliografia

1. Nordlinger B, Peschard F, Malafosse R (2003) Resection of liver metastases from colorectal cancer—how can we improve results? *Colorectal Dis* 5:515–517
2. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R et al (2003) Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 237:208–217
3. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH (1999) Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 230:309–318
4. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN (2002) Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg* 137:675–680
5. Yigitler C, Farges O, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Abdalla EK, Belghiti J (2003) The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transpl* 9(9):S18–25
6. Broering DC, Hillert C, Krupski G et al (2002) Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg* 6:905–913
7. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F et al (2008) Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Arch Surg* 143:978–982
8. de Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V (1996) Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology* 24:1386–1391
9. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA et al (2000) Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 127:512–519
10. Ferrero A, Vigano L, Polastri R et al (2007) Postoperative liver dysfunction and future liver remnant: where is the limit? Results of a prospective study. *World J Surg* 31:1643–1651
11. Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN (2005) Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. *J Vasc Interv Radiol* 16:779–790



12. Azoulay D, Castaing D, Krissat J et al (2000) Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg* 232:665–672
13. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K et al (1997) Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 26:1176–1181
14. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ et al (2008) Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 247:49–57