



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE,
CLINICHE E SPERIMENTALE

Ciclo: 25°

INDIRIZZO: “Metodologia Clinica e Scienze Endocrinologiche”

Progettazione e realizzazione di agente emostatico nel trattamento della trancia di sezione epatica.

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Roberto Vettor

Supervisore :Ch.mo Prof. Aldo Baritussio

Dottorando: **Dott. Alberto Pauletto**

INDICE

ABSTRACT

RIASSUNTO

CAPITOLO 1 INTRODUZIONE

1.1 Resezione epatica come terapia elettiva nelle neoplasie del fegato

1.1.1 Anatomia del Fegato

1.1.2 Tipologie di resezioni epatiche

1.1.3 Indicazioni alla resezione epatica

1.1.4 Resezione epatica nel trattamento dell'HCC e suoi limiti

Bibliografia

CAPITOLO 2 CLASSIFICAZIONE DELLE EPATECTOMIE

2.1 Classificazione delle epatectomie in funzione della tecnica chirurgic

2.1.1 Epatectomia con sezione vascolare immediata

2.1.2 Epatectomia mediante sezione parenchimale immediata

2.1.3 Combinazione dei due metodi

2.2 Classificazione delle epatectomie secondo le modalità

di clampaggio vascolare

2.2.1 Clampaggio del peduncolo epatico

2.2.2 Clampaggi selettivi ilari e sovra-ilari

2.2.3 Clampaggio intraparenchimale con palloncino intraportale

2.2.4 Esclusione vascolare del fegato

2.2.5 Combinazione di queste tecniche

Bibliografia

CAPITOLO 3 RESEZIONE EPATICA E CONTROLLO DELL'EMOSTASI

3.1 Tecniche per la riduzione delle perdite ematiche

3.2 Tecniche di emostasi

Bibliografia

CAPITOLO 4 SCOPO DELLO STUDIO

CAPITOLO 5 MATERIALI E METODI

5.1 Caratteristiche dei componenti selezionati

5.2 Parte sperimentale

Bibliografia

CAPITOLO 6 CONCLUSIONI

ABSTRACT

The invention is placed between the products, and the resulting techniques, which help to minimize blood loss during surgery, such as liver resection, and is aimed both at parenchymal transaction and coagulation and cauterization of the shearing section. A further activity of the solution is the mechanical one, due to the presence of a gelling substance that can change the viscosity of the solution with haemostatic effect. The main purpose of this invention is: reducing blood loss and, as a result, of blood and blood products; thus reducing the risk of transfusion; eliminating issues related to religious reasons; reducing operative time; reducing costs; preservation of the preparation at room temperature and easy reproducibility; producing extraordinary results in laparoscopic procedures. The experiments made in this study are divided into two parts: experiments in vivo small animal (rat); experiments in vivo large animal (pig). For the formulation of the solution we consider the following characteristics: biocompatibility; toxicity; physical and chemical properties (stability, viscosity, etc...); cost and reproducibility; originality; absence of interactions with other haemostatic. The results obtained are proved by histological report which confirms that the tissue damage caused by the formulation is significantly lower than that caused by normal use of the electric scalpel, both in terms of parenchymal extension both in terms of necrosis tissue damage.

The evidence gathered evidence the ability of the solution of leading parenchymatous tissues to a controlled hemostasis respecting vascular structures and allowing, thanks to the fluidity of the solution, to penetrate along the three-dimensional slice of tissue section, allowing hemostasis of the underlying vascular structures, inaccessible using the electric scalpel cautery. For the benefit of the solution the economic aspect turns out to be really important with an extremely low cost.

RIASSUNTO

Ridurre la perdita ematica e di conseguenza di sangue ed emoderivati è uno dei target di sviluppo della chirurgia in generale. Le motivazioni sono legate a: rischio trasfusionale, ai costi elevati e motivi religiosi. Tra le tecniche che contribuiscono a minimizzare le perdite ematiche ricordiamo l'attento e meticoloso rispetto dei piani anatomici ed un'accurata emostasi, ricorso alla ipotensione intraoperatoria per il controllo dei grandi sanguinamenti, utilizzo di elettrocoagulatori e di plasma expanders.

I supporti emostatici di natura meccanica, termica o chimica e l'esperienza dell'operatore svolgono un ruolo essenziale nel controllo nell'emostasi chirurgica.

I sistemi a disposizione per il raggiungimento dell'emostasi sono molto vari e dipendono dal punto in cui essa è necessaria. In generale i supporti per l'emostasi chirurgica vengono classificati in: sistemi meccanici (esterni ed interni), sistemi termici ed agenti chimici.

Presso il nostro Centro l'utilizzo dell'elettrobisturi, durante l'intervento chirurgico di resezione epatica, è finalizzato sia alla transezione parenchimale che alla contemporanea coagulazione della trancia di sezione. Per meglio favorire quest'ultimo processo si associa l'aggiunta di acqua durante l'azione dell'elettrobisturi in modo che il calore sviluppato da quest'ultimo ne provochi l'evaporazione con un conseguente incremento di diffusione del calore attraverso i tessuti parenchimatosi nei quali provoca la denaturazione del collagene con conseguente azione emostatica. L'utilizzo di acqua inoltre è in grado di ridurre l'adesione della lama del bisturi elettrico al tessuto parenchimatoso dovuta all'eccessiva temperatura nella limitata zona di applicazione.

Questo metodo però presenta lo svantaggio di poter portare a delle lesioni permanenti del tessuto trattato.

Da tale osservazione è nata inizialmente l'idea di sostituire l'acqua con una soluzione iperosmotica al fine di facilitare una disidratazione dei tessuti lungo la trancia di sezione e conseguentemente ridurre il sanguinamento della stessa. Grazie alla

collaborazione con il gruppo di Tecnica farmaceutica del Dipartimento di Scienze farmaceutiche dell'Università di Padova si è sviluppata la possibilità di dare vita ad una soluzione che contenesse sia una proprietà disidratante che coagulante al fine di facilitare ancor più l'attività emostatica. In seguito a ripetuti esperimenti eseguiti sia nel ratto che nel maiale è stata messa a punto la formulazione di una soluzione con effetto disidratante, coagulante e cauterizzante con azione sostitutiva o coadiuvante al bisturi elettrico riaprendo la possibilità di intervenire nel trattamento recettivo epatico con una gamma maggiore di tecniche chirurgiche.

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 Resezione epatica come terapia elettiva nelle neoplasie del fegato

La mitologica figura di Prometeo dimostra come già nell'antichità fosse nota la capacità del fegato di rigenerare.

Tale peculiarità ha permesso, di concerto con il progresso delle conoscenze sull'anatomia segmentaria del fegato e con l'affinamento delle tecniche chirurgiche ed anestesologiche, di rendere l'intervento di resezione il Gold Standard nel trattamento delle lesioni neoplastiche a carico del fegato.

Per resezione (latino: *re* e *secare*: tagliare via) si intende un intervento chirurgico che ha come scopo l'asportazione parziale di una struttura biologica. Per indicare l'asportazione totale di un tessuto o di un organo in medicina si utilizza il suffisso -*ectomia* (gr: \square e $\tau\acute{\epsilon}\mu\nu\omega$: tagliare via da).

La resezione, in generale, coincide con l'area sede del processo patologico e viene eseguita in modo tale da asportare il tessuto malato '*in blocco*'. A questo scopo si impiegano tecniche diverse.

Nel caso di parenchimi di solito si pratica una incisione a forma di cuneo o di losanga che, dopo la resezione, viene chiusa per apposizione e sutura dei margini. Nel caso di parenchimi particolari quali quello epatico o polmonare la tecnica operatoria prevede il clampaggio preventivo delle arterie afferenti alla regione che si intende asportare. Questa manovra induce nei tessuti privati di apporto ematico una alterazione evidente del normale colorito con una loro progressiva e netta demarcazione rispetto ai tessuti irrorati normalmente. Questa traccia facilita la resezione, detta in questi casi 'tipica' o 'guidata'. Si parla invece di resezione 'a la demande' quando la quantità di tessuto asportato dipende dalla entità del processo patologico (che può coinvolgere aree irrorate da arterie provenienti anche da sistemi diversi) e non dalla anatomia vascolare.

1.1.1 Anatomia del fegato

La tradizionale suddivisione anatomica del parenchima epatico elaborata dagli anatomisti classici è stata superata da quella messa a punto, nel 1957, da Couinaud (1).

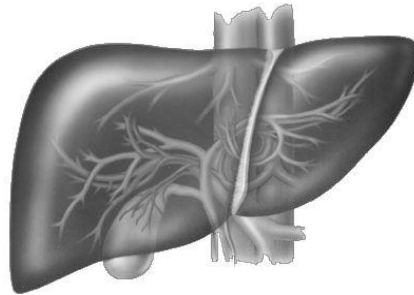


Figura 1. Suddivisione classica del fegato in due lobi, destro e sinistro, separati dal legamento falciforme.

La principale differenza tra le due concezioni anatomiche, classica e chirurgica, riguarda l'approccio classificativo che è passato da quello prettamente morfologico dei classici a quello funzionale dei chirurghi moderni; gli anatomisti descrivevano l'organo sulla base di reperi di superficie, mentre la divisione chirurgica tiene in considerazione l'ultrastruttura parenchimale e quindi le unità funzionali elementari, introducendo il concetto di segmento epatico. Le vene epatiche dividono i due lobi, destro e sinistro, in settori e segmenti caratterizzati dal fatto di possedere un supporto vascolare autonomo ed un distinto drenaggio biliare.



Figura 2. Suddivisione del fegato su base funzionale.

L'anatomia segmentaria del fegato contempla 8 segmenti.

Il lobo di sinistra, risulta formato dai segmenti I°, II°, III° e IV°; questo viene suddiviso a sua volta in due emisegmenti, VI°a e IV°b situati rispettivamente nella porzione superiore e inferiore; il lobo destro viene ad essere formato dai segmenti V°-VI°-VII°VIII°. Il I° segmento, lobo Caudato o di Spigolio, possiede un drenaggio venoso a sé stante direttamente nella vena cava.

E' stato calcolato il volume medio di ogni segmento (Tabella II); si può stimare che i segmenti di destra, singolarmente, abbiano un volume doppio (16%) rispetto a quelli di sinistra (8%) e che il I° segmento abbia un volume pari al 4%. Questa stima volumetrica è importante per stimare la quantità di parenchima residua dopo intervento resettivo.

1.1.2 Tipologie di resezioni epatiche

Per intervento di Resezione Epatica si intende l'exeresi di una parte di parenchima epatico.

La moderna segmentazione anatomica, appena descritta, definisce l'anatomia funzionale del fegato basata sulla distribuzione intraepatica di elementi del peduncolo (2-3); tale suddivisione consente la realizzazione di epatectomie anatomiche con asportazione di frazioni di parenchima epatico pedunculizzate su un ilo portale, arterioso e biliare senza intaccare la vascolarizzazione del restante parenchima.

Tabella II. Volumetria relativa ai singoli segmenti epatici

Segmento Epatico	Volume percentuale (%)
I	4
II	8
III	8
IVa	8
IVb	8
V	16
VI	16
VII	16
VIII	16

Si distinguono pertanto:

- **Epatectomie Tipiche**, interventi che comportano l'exeresi di una porzione di parenchima epatico limitato dai piani anatomico-funzionali definiti e che quindi sono costituite dall'asportazione di uno o più segmenti in toto.
- **Epatectomie Atipiche**, o wedge-resections o resezioni cuneiformi, interventi che comportano l'asportazione di una porzione di parenchima epatico non delimitato da piani anatomici precisi, tali resezioni sono anche dette "a la demande".

Per Epatectomia Estesa s'intende la resezione di almeno due o più segmenti epatici mentre il termine di Epatectomia Regolata sottintende un preventivo controllo vascolare sia a livello della vena Cava che degli elementi dell'ilo epatico.

I principali interventi inquadrabili nell'ambito delle resezioni epatiche (Tabelle III e IV) possono quindi essere rappresentati da epatectomie, lobectomie e segmentectomie (come dalle diverse classificazioni proposte).

Tabella III. Classificazione secondo D'Amico.

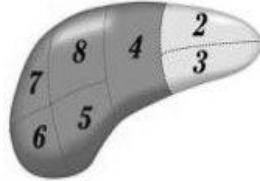
Criterio qualitativo	Epatectomie semplici Epatectomie complesse	In funzione delle condizioni tecniche incontrate dall'operatore
Criterio quantitativo	Epatectomie minori Epatectomie maggiori Epatectomie allargate Epatectomie estreme	Asportazione di 1 o 2 segmenti Asportazione di 3 o 4 segmenti Asportazione di più di 4 segmenti.
Criterio topografico	Epatectomie periferiche Epatectomie centrali Epatectomie iuxtavascolari	Exeresi dei settori lat. Dx o Sx (6/7 o 2/3) Mesoepatectomie (4/5/8) Resezioni seg. 8, 4 o caudato

Schematicamente, le resezioni epatiche possono essere così rappresentate (Figure 3,

4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).



(3)



(4)

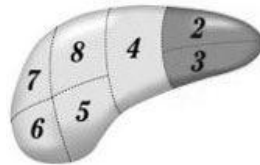


(5)

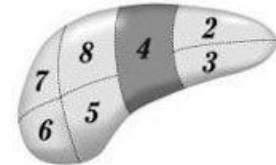
Figure 3-4-5. 3) Epatectomia destra; 4) Epatectomia destra allargata; 5) Epatectomia sinistra.



(6)

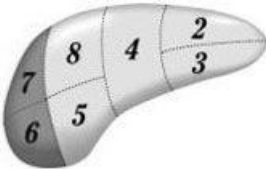


(7)



(8)

Figure 6-7-8. 6) Epatectomia sinistra allargata; 7) Settoriectomia laterale sinistra; 8) Segmentectomia del IV.



(9)



(10)



(11)

Figure 9-10-11. 9) Settoriectomia posteriore destra; 10) Settoriectomia anteriore destra; 11) Segmentectomia.

Gli interventi di segmentectomia possono riguardare qualunque segmento e possono essere combinati fra loro in bi- e tri-segmentectomie. Una resezione viene solitamente definita “maggior” quando comporta l’exeresi di almeno due segmenti.

Tabella IV. Principali tipologie di resezione epatica; stime del volume di parenchima rimosso.

Intervento	Segmenti rimossi	Indicazione per sede della lesione	Volume rimosso	Volume residuo
Epatectomia destra	5 6 7 8	lobo destro	64%	36%
Epatectomia destra allargata (extended right hepatectomy)	4a 4b 5 6 7 8 ± 1	lobo destro	84%	16%
Epatectomia sinistra	2 3 4a 4 b	lobo sinistro	32%	68%
Lobectomia sinistra	2 3	lobo sinistro	16%	84%
Epatectomia sinistra allargata extended left hepatectomy	2 3 4a 4b 5 8 +- 1	lobo sinistro	68%	32%
Centroepatectomia	4a 4b 5 8	colecisti e porta hepatis	48%	52%
Epatectomia trasversa	4b 5 6	colecisti e porta hepatis	40%	60%

La resezione epatica è una modalità terapeutica accettata per il trattamento chirurgico di tumori primitivi epato-biliari e metastasi epatiche (tabella V) di varia origine (4).

Tabella V. Sedi di malattia primitiva in pazienti sottoposti a resezione epatica per indicazione neoplastica. (Da Buell et. Al, Surgery 2000 Oct;128(4):686-93).

	CRM	NCM	PC	P value
Patient				
Age (y)	59.3 ± 11.9	59.0 ± 13.6	60.0 ± 14.3	NS
Gender (M:F)	64:42*	10:21	13:13	< .05
Tumor				
Metastatic interval (mo)	18.7 ± 23.7	34.7 ± 45.1	N/A	< .01
No. of metastases	2.0 ± 1.4	1.7 ± 1.2	2.0 ± 2.4	NS
Size of lesion (cm)	4.5 ± 2.9	5.9 ± 4.5	5.1 ± 3.5	< .05
Location				
Unilobar	79/110 (72%)	23/31 (74%)	20/26 (77%)	NS
Bilobar	31/110 (28%)	8/31 (26%)	6/26 (23%)	NS
Cirrhosis or bridging fibrosis	2/110 (2%)	1/31 (3%)	9/26 (35%)*	< .05

1.1.3 Indicazioni alla resezione epatica

Le indicazioni all'intervento possono essere schematicamente riassunte in:

1. Indicazioni per malattia neoplastica

- Neoplasie primitive - Benigne
- Maligne
- Metastasi

2. Indicazioni per altra causa

- Traumatismi
- Iatrogenia

La patologia benigna viene considerata candidabile all'intervento resettivo qualora si presentino complicanze relative alla presenza della massa, quando vi sia possibilità di trasformazione maligna o quando sussistano dei dubbi diagnostici sulla natura del un nodulo epatico riscontrato (4). Il carcinoma epatocellulare (HCC) rappresenta la forma più frequente (85-90%); globalmente l'HCC è responsabile di circa il 6% dei tumori maligni umani e rappresenta la 5^a causa di cancro nel sesso maschile e la 9^a in quello femminile nonché la terza causa di morte per malattia neoplastica nel mondo; in Italia l'incidenza si assesta a circa 13,5/100000 abitanti (5-6-7-8). Circa il 90% dei carcinomi epatocellulari insorgono su fegato cirrotico (6). La prognosi dell'HCC è strettamente dipendente dal tipo di trattamento (9). Il carcinoma colangiocellulare rappresenta una quota variabile tra il 5 ed il 30% dei tumori maligni del fegato. Si sviluppa solitamente in zone a bassa incidenza di HCC o in concomitanza con quadri infiammatori cronici dell'albero biliare (colangite sclerosante primitiva o secondaria). Sua peculiare caratteristica è rappresentata dalla tendenza ad invadere precocemente gli spazi perineurali e periduttali e interessamento solo successivo delle strutture vascolari. La prognosi è severa (sopravvivenza a 5 anni solo 10-30%) (9). Una classificazione delle lesioni neoplastiche epatiche primitive è mostrata, in dettaglio, in tabella VI.

Più complessa l'indicazione alla resezione epatica per lesioni secondarie. Esse rappresentano di gran lunga le lesioni epatiche a maggior incidenza; la maggior parte di queste hanno origine da neoplasie del grosso intestino (Tabella VII). Per molti di questi pazienti la resezione epatica può rappresentare un importante momento nel contesto di un iter terapeutico integrato multidisciplinare.

Tabella VI. Classificazione neoplasie maligne del fegato.

Classificazione delle neoplasie maligne del fegato.
<hr/>
Carcinomi
- Epatocellulare (70-80%) Trabecolare Adenoideo A cellule chiare Sinciziale
- Colangiocellulare (5-30%)
- Misto e anaplastico (< 1 %)
Tumori mesenchimali
- Angiosarcoma (0,3-0,4%)
- Emangioendotelioma (< 0,5%)
- Rbdomiosarcoma
- Leiomiosarcoma
- Liposarcoma
- Fibrosarcoma
Teratoma maligno
Tumori pediatrici
- Epatoblastoma (60%) Fetale Embrionale Misto Macrotrabecolare Indifferenziato a piccole cellule
- Epatocarcinoma (30%)
- Misto (<1%)
- Sarcoma embrionale indifferenziato (10%)
- Mesenchimoma maligno (rarissimo)
Tumori metastatici
<hr/>

1.1.4 Resezione epatica nel trattamento dell'HCC e sue limitazioni

L'Unità Operativa di Chirurgia Epatobiliare e dei Trapianti Epatici opera con l'esperienza di molti anni di diagnosi e cura dei pazienti affetti da epatopatia grave. Il trattamento dell'epatocarcinoma (HCC) rappresenta pertanto una punta di diamante

nelle nostre attività ed un campo di ricerca seguito con particolare entusiasmo.

La resezione chirurgica del nodulo di HCC rappresenta oggi il gold standard terapeutico (tabella VIII), in quanto fornisce i migliori risultati in termini di sopravvivenza (8); questa è seconda solo a quella ottenibile con trapianto di fegato che tuttavia non è indicato in tutti i pazienti.

Tabella VII. Distribuzione della frequenza delle metastasi epatiche secondo la sede del tumore primitivo.

Sedi dei tumori primitivi più frequentemente complicati da metastasi epatiche.	
Tumore primitivo	%
Colon	65
Polmone	25
Mammella	22
Pancreas	17
Stomaco	16
Rene	5
Ovaio	5
Prostata	3
Intestino tenue	2
Melanoma	2
Altri	15

Il tasso di complicanze legato a tale intervento però rimane elevato e raggiunge il 50%. Il limite principale della resezione è l'alto tasso di ricorrenza di malattia con il 65% a 2 anni dall'intervento e l'85% a 5 anni (8).

Tabella VIII. Sopravvivenza a 5 anni dopo trattamento curativo per HCC.

Trattamento curativo	Sopravvivenza a 5 anni
Resezione	50-70%
Trapianto epatico	60-70%
Trattamenti percutanei	40-50%

Attualmente la sopravvivenza a 5 anni del paziente resecato è superiore al 50% (8). Per una piccola percentuale di pazienti la resezione epatica può rappresentare un efficace metodo di down staging della malattia e quindi la possibilità d'accesso alla risorsa trapiantologica.

I pazienti che possono essere resecati sono una minoranza (30-40%), spesso infatti la diagnosi di HCC avviene nel contesto di una epatopatia troppo avanzata e quindi con fattori di rischio chirurgico inaccettabili (mortalità perioperatoria 7-10%) (11).

Tradizionalmente (12-13) gli standard chirurgici da raggiungere al fine di giustificare la resezione per HCC:

1. trasfusioni ematiche < 10% durante l'intervento chirurgico;
2. mortalità correlata al trattamento pari all'1-3%;
3. sopravvivenza a 5 anni > 50%.

La categoria di pazienti che consente di ottenere questi standard è quella che possiede le seguenti caratteristiche:

- nodulo singolo asintomatico non metastatizzato;
- funzionalità epatica estremamente conservata: in termini pratici ciò significa classe Child-Pugh A, bilirubina totale < 17,1 mol/L, ipertensione portale assente o minima, ritenzione di verde di indocianina a 20 minuti < 20% (criterio usato in Giappone) (11).

E' evidente che solamente una minima parte (5-10%) dei pazienti con HCC potrebbe essere operata se si osservassero scrupolosamente queste direttive (12-13).

Attualmente le indicazioni alla resezione epatica utilizzate, e che permettono di trattare il 30-40% dei casi, sono:

- nodulo singolo, oppure multiplo ma in uno o due segmenti contigui, con diametro < 3 cm (per HCC su cirrosi): in pratica, il limite massimo di parenchima epatico resecabile è il 15% per fegati cirrotici e l'80-85% per fegati sani.

- classe Child Pugh A.

Relazione tra MELD score pre-resezione ed outcome del paziente

Variabili MELD \geq 9 (n = 80)

Insufficienza Epatica post-
operatoria 11 (13,75%)

Complicanze post-operatorie 40 (50%)

Ascite refrattaria 35 (43,75)

Ittero 29 (36,25%)

Alterazioni coagulative 31 (38,75)

Insufficienza Renale 10 (12,5%)

Giorni degenza 17 (6-166)

Sopravvivenza ad 1 anno 88%

Bibliografia:

1. C. Couinaud, Le foie: études anatomiques et chirurgicales. Masson, Paris, France, 1957.
2. C. Couinaud, Principes directeurs de hepatectomies reglees. Chirurgie 106:8-10, 1980.
3. N.A. Goldsmith, R.T. Woodburne, The surgical anatomy pertaining to liver resection. Surg Gynecol Obs, 105: 310, 1957.
4. Ibrahim S et al. Am J Surg. 2007 Jan;193(1):5-9.
5. El-Serag HB. J Clin Gastroenterol. 2002 Nov-Dec;35(5 Suppl 2):S72-8. Review.
6. El-Serag HB. Clin Liver Dis 2000; 5: 87-107.
7. Buell JF et al. Surgery. 2000 Oct;128(4):686-93.
8. Marín-Hargreaves G, Azoulay D, Bismuth H. Crit Rev Oncol Hematol. 2003 Jul;47(1):13-27.
9. Llovet JM et al. Liver Transpl. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S115-20.
10. Paik KY et al. J Gastroenterol Hepatol. 2007 Sep 14.
11. Cucchetti A. et al. Liver Transpl. 2006 Jun;12(6):966-71.
12. Bruix J. et al. J. Hepatol 2001; 35: 421-430.
13. Llovet JM et al. J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003; 362: 1907-1917.

CAPITOLO 2

CLASSIFICAZIONE DELLE EPATECTOMIE

2.1 Classificazione delle epatectomie in funzione della tecnica chirurgica

Vi sono tre grandi modalità tecniche di realizzazione delle epatectomie tipiche:

- Epatectomia con sezione vascolare immediata
- Epatectomia mediante sezione parenchimale immediata
- Combinazione dei due metodi.

2.1.1 Epatectomia con sezione vascolare immediata

Gli elementi vascolari portalì e sovra-epatici vengono legati e sezionati prima di qualsiasi sezione parenchimale. Questa tecnica è stata descritta nel 1952 per la prima volta da Lortat-Jacob e al.

L'epatectomia inizia con la legatura e la sezione del peduncolo portale destro a livello dell'ilo, prosegue con la legatura e la sezione della vena sovra-epatica destra e si conclude con la trans-sezione parenchimale. La dissezione nel suo tratto extra-parenchimale della vena sovraepatica destra è una manovra spesso difficile. Essa comporta due rischi maggiori in caso di lacerazione della vena al momento della dissezione che sono l'emorragia massiva e l'embolia gassosa, anch'essa massiva. Per questi motivi, nella tecnica originale di Lortat-Jacob e al, viene suggerito di far precedere la dissezione della vena sovra-epatica dal controllo della vena cava inferiore sovra- e sotto-epatica.

Questa tecnica comporta due vantaggi : il controllo vascolare immediato permette di veder comparire il limite della sezione tra il territorio sano e quello ischemico e di ridurre l'entità dell'emorragia al momento della sezione parenchimale.

Essa però ha due inconvenienti : da un lato il rischio di ledere la vena sovra-epatica che può mettere a repentaglio la prognosi quoad vitam in modo improvviso e dall'altro la possibilità di devascularizzare una porzione del fegato da conservare in

caso di variazione anatomica. Nell'epatectomia destra, la legatura del peduncolo destro a livello extraepatico fa correre un rischio di legatura della convergenza biliare che è posta in corrispondenza del ramo destro della vena porta.

2.1.2 Epatectomia mediante sezione parenchimale immediata

Il principio di questa tecnica, descritta inizialmente da Thon That Tung e Nguyen Diong Quang, è quello di iniziare l'epatectomia incidendo il parenchima lungo una proiezione scissurale. Gli elementi glissoniani vengono scoperti e legati con un approccio transparenchimale.

Del pari, la sezione della vena sovra-epatica viene eseguita alla fine dell'epatectomia a livello della trancia di sezione parenchimale. Questa tecnica ha due vantaggi : essa permette l'ablazione a richiesta del parenchima epatico adattato alla localizzazione della lesione e mette al riparo da eventuali variazioni anatomiche per le legature vascolari nella misura in cui ai vasi si accede al disopra dell'ilo.

Comporta anche due inconvenienti : da un lato il suo carattere estremamente emorragico a causa dell'assenza di controllo vascolare, che può essere limitato solo eseguendo la procedura molto rapidamente e/o facendo ricorso al clampaggio del peduncolo epatico, sia per tutta la durata dell'intervento, sia in modo intermittente.

2.1.3 Combinazione dei due metodi

Questa tecnica di epatectomia, descritta da uno di noi, associa le due tecniche precedenti delle quali combina i vantaggi senza sommarne gli inconvenienti. Il suo principio è quello di iniziare con un tempo di dissezione ilare per il controllo degli elementi arterioso e portale che vengono clampati ma non legati, senza toccare il dotto biliare. La vena sovra-epatica destra può essere controllata se il suo accesso extra-epatico è agevole, ma ciò non è indispensabile. Essa non viene, comunque, legata. Il parenchima epatico viene poi sezionato secondo il piano scissurale e si accede agli elementi del peduncolo portale per via transparenchimale, nel fegato e vengono legati a tale livello e pertanto al disopra delle clamp. Solo alla fine della dissezione parenchimale la vena sovra-epatica viene legata, anch'essa, all'interno del fegato.

Questa tecnica ha il vantaggio di far precedere la sezione parenchimale dal controllo vascolare arterio-portale (come nella tecnica di Lortat- Jacob) e di legare i vasi nel

parenchima epatico, al riparo dalle anomalie anatomiche (come nella tecnica di Ton That Tung).

2.2 Classificazione delle epatectomie secondo le modalità di clampaggio vascolare

L'emorragia intra-operatoria rappresenta in effetti un fattore prognostico essenziale della morbilità e della mortalità dopo chirurgia epatica e numerose tecniche di occlusione vascolare sono state messe a punto per ridurla. Quattro parametri debbono essere considerati immediatamente quando si tratta di interrompere la vascolarizzazione epatica :

- il carattere selettivo o meno del clampaggio ;
- la durata del clampaggio ;
- la qualità del parenchima epatico sul quale porterà l'epatectomia ;
- e la quantità di fegato lasciata in sede dopo l'epatectomia.

Questi parametri debbono essere considerati assieme ad altri fattori legati alla tecnica impiegata che fanno decidere la sede dove andrà eseguito il controllo vascolare : intra- o extra-parenchimale, il suo carattere continuo o intermittente ed infine le eventuali misure associate, destinate a favorire la tolleranza al clampaggio. Viene cosmesi apparentemente a disposizione del chirurgo una grande varietà di scelte nella strategia del controllo vascolare. In modo schematico, i metodi di controllo vascolari possono essere divisi a seconda della sede dell'interruzione della vascolarizzazione. Si possono in tal modo descrivere, «attraversando» idealmente il fegato dal basso verso l'alto, il clampaggio peduncolare, quello selettivo ilare o selettivo sovra-ilare, quello intraparenchimale con palloncino ed infine quello peduncolare associato ad un clampaggio cavale sui due versanti del fegato nel corso di un'esclusione vascolare totale del fegato.

2.2.1 Clampaggio del peduncolo epatico

Si tratta della classica manovra di Pringle. Il clampaggio del peduncolo epatico viene eseguito clampando in blocco, con una pinza aortica rivestita, tutta la triade

peduncolare. Ciò richiede l'apertura del piccolo epiploon. L'assenza di qualsiasi manovra dissettiva alla base del peduncolo permette di applicare la clamp su del tessuto cellulo-adiposo che protegge le pareti vascolari e biliari dalle lesioni traumatiche di un clampaggio diretto. Allo stesso fine la bpinza viene, se possibile, applicata da sinistra verso destra piuttosto che da destra verso sinistra, in modo che la massima pressione venga applicata sull'arteria e non sulla via biliare (figura 1). Bisogna ricordarsi, al momento dell'instaurazione di un clampaggio peduncolare, di cercare e clampare un'eventuale arteria epatica sinistra nel piccolo epiploon, talvolta responsabile di apparente inefficacia del clampaggio peduncolare nel controllo dell'emorragia. Il clampaggio del peduncolo epatico può essere eseguito in modo continuo o intermittente. Nel primo caso, la clamp viene applicata dall'inizio alla fine della transezione parenchimale, mentre invece col metodo intermittente, dei periodi di clampaggio di 10-15 minuti vengono intervallati da periodi di declampaggio di 5-10 minuti. Durante il declampaggio l'epatectomia viene di regola interrotta comprimendo la trancia di sezione con delle pezze laparotomiche in modo da assicurarne l'emostasi.

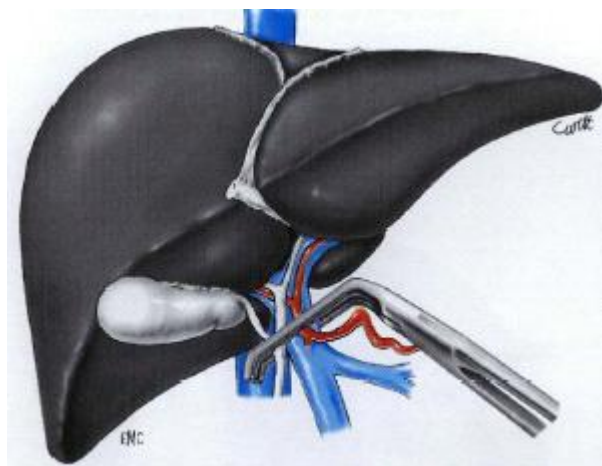


Figura 1. Clampaggio del peduncolo epatico.

Su fegato sano sono stati riportati clampaggi continui del peduncolo della durata superiore ad un'ora. Questa durata può essere raddoppiata se si impiegano clampaggi intermittenti.

Si tratta di una tecnica di scelta, a prescindere dal tipo di epatectomia, nel cirrotico grazie alla buona tolleranza dei clampaggi intermittenti e senza la necessità di dissezione a livello del peduncolo epatico. Nei pazienti non cirrotici essa viene soprattutto impiegata quando non si vuole disseccare il peduncolo epatico. Non vi è controllo sovra-epatico e, quindi, rimane un rischio di emorragia a tale livello.

2.2.2 Clampaggi selettivi ilari e sovra-ilari

Il clampaggio selettivo può interessare un emifegato (clampaggio del peduncolo portale destro o sinistro) o di uno dei due settori del fegato destro (clampaggio dei rami settoriali).

Nell'accesso ilare, i rami portale ed arterioso corrispondenti vengono dissecati nel peduncolo epatico, a livello dell'ilo all'altezza della loro biforcazione extraparenchimale (figura 2). La via biliare non viene dissecata.

Nell'accesso sovra-ilare, la placca ilare viene abbassata e si penetra superficialmente nel parenchima epatico, al disopra ed al disotto del ramo portale, restandole a contatto, in modo da poter fare il giro del peduncolo destro o ai suoi rami settoriali risalendo un po' nel parenchima epatico. Questo approccio può essere eseguito con un accesso posteriore. Il peduncolo, isolato, viene clampato in blocco.

Il clampaggio comporta una devascularizzazione parenchimale i cui limiti sono di solito ben delimitati sulla superficie del fegato. Bisogna quindi spostare molto delicatamente la linea della trancia di sezione sino nel parenchima devascularizzato.

La durata massima di ischemia tollerata è infinita, dato che si clampa del parenchima epatico che dovrà essere asportato. Il parenchima epatico che non viene resecato rimane vascolarizzato per tutta la durata dell'intervento.

Queste tecniche vengono impiegate molto spesso (soprattutto nell'accesso ilare) ed in quasi tutte le situazioni, soprattutto se si debbono eseguire delle emiepatectomie eventualmente allargate e delle settoriectomie di destra. Anche in questo caso, non vi è controllo delle vene sovra-epatiche e se esiste un rischio a livello di una di queste o della vena cava, sarà meglio prendere in esame un'esclusione vascolare.

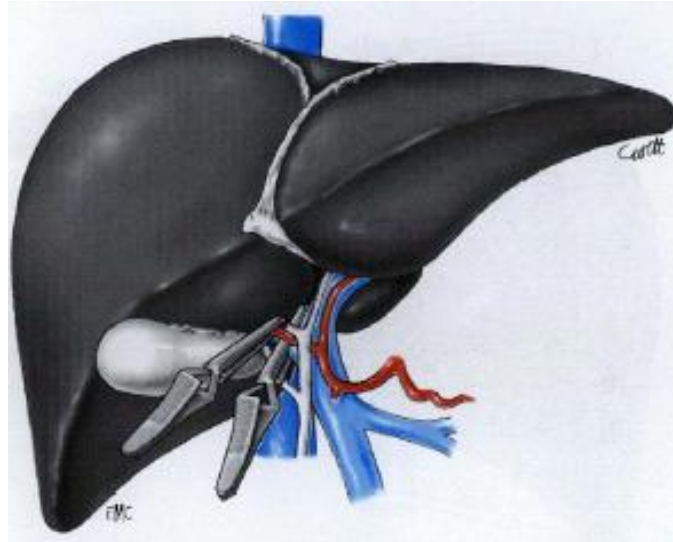


Figura 2. Clampaggi selettivi ilari e sovra-ilari.

2.2.3 Clampaggio intraparenchimale con palloncino intraportale

Il ramo portale corrispondente al segmento da resecare viene individuato con l'ecografia. Esso viene punto con un ago sottile, Gauge, sotto controllo ecografico. L'aspirazione diretta del sangue serve a controllare la buona posizione dell'ago. Si introduce un filo guida metallico elastico attraverso l'ago nel lume vasale. Dopo aver rimosso l'ago, un introduttore ed un dilatatore con una valvola (onde evitare il reflusso ematico) (vascular introducer system, 7 French) vengono posizionati nel ramo portale. Attraverso l'introduttore si infila alla sua estremità un palloncino occludente. Si apre il peritoneo peduncolare anteriore del peduncolo epatico ed il ramo di divisione (extraparenchimale) dell'arteria epatica destinato alla porzione del fegato sede della lesione viene circondato da una fettuccia e clampato. Il ramo portale viene occluso mediante gonfiaggio del palloncino con 1 mL di soluzione fisiologica e viene posizionato con precisione (figura 3).

Il palloncino è facilmente individuabile con l'ecografia perché la soluzione fisiologica contiene delle micro-bolle d'aria iperecogene. Si inietta del blu di metilene nel territorio epatico da resecare attraverso un orifizio del catetere disposto a valle del palloncino, nel territorio escluso. I limiti di questo territorio appaiono bene alla superficie del fegato e vengono marcati col bisturi elettrico sulla capsula di Glisson. La sezione viene eseguita al confine «tra il blu ed il rosso» e cioè in zona

devascularizzata.

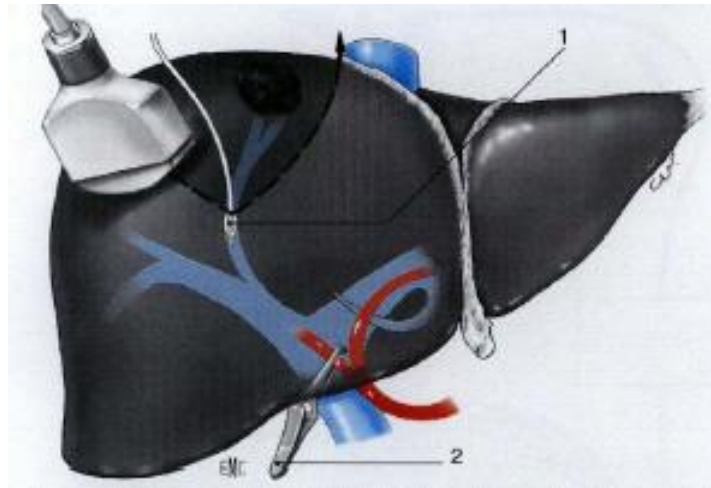


Figura 3. Clampaggio intraparenchimale con palloncino intraportale.

La durata massima di ischemia tollerata non ha limiti. Solo il territorio da asportare, infatti, è sottoposto ad ischemia portale ed arteriosa. In ogni caso, spesso il clampaggio arterioso riguarda un territorio più esteso e conviene essere prudenti in caso di presenza di cirrosi con ipertensione portale.

Le tecniche di clampaggio selettivo segmentario intraportale con palloncino sono state sviluppate nel quadro della chirurgia del carcinoma epatocellulare nel cirrotico grazie ai progressi nel campo dell'ecografia intra-operatoria.

2.2.4 Esclusione vascolare del fegato

La tecnica inizialmente descritta da Heaney nel 1966 è stata divulgata dai lavori di Huguet e al a partire dal 1975. Essa ha come vantaggi maggiori di minimizzare il rischio emorragico, in particolare quello da lesione cavale o sovra-epatica e d'altra parte quello di eliminare il rischio di embolia gassosa in caso di effrazione venosa sovraepatica.

L'esclusione vascolare totale del fegato ha come inconveniente quello di richiedere un'occlusione vascolare continua e di non permettere pertanto l'esecuzione di clampaggi intermittenti.

La realizzazione di un'esclusione vascolare totale del fegato non deve essere una

manovra imprevista, eseguita di necessità, d'urgenza, nel corso di un'epatectomia: l'analisi della documentazione pre-operatoria deve permettere di prevedere questa eventualità tecnica. Bisogna, in effetti, che la preparazione anestesiológica ne tenga conto (necessità del posizionamento di una sonda di Swan-Ganz con, se possibile misurazione della SV02 [saturazione in ossigeno del sangue venoso]), in modo da poter ben valutare le ripercussioni emodinamiche del clampaggio. Bisogna altresì che le sedi degli accessi venosi (vena giugulare e vena ascellare) siano comprese nel campo operatorio, in caso si dimostrasse necessario istituire una circolazione venosa extra-corporea cavo-porto-giugulare. Infine, la stessa liberazione del fegato, indispensabile per un'esclusione completa, dura circa 30 minuti e deve, pertanto, essere stata eseguita prima dell'inizio dell'epatectomia (figura 4).

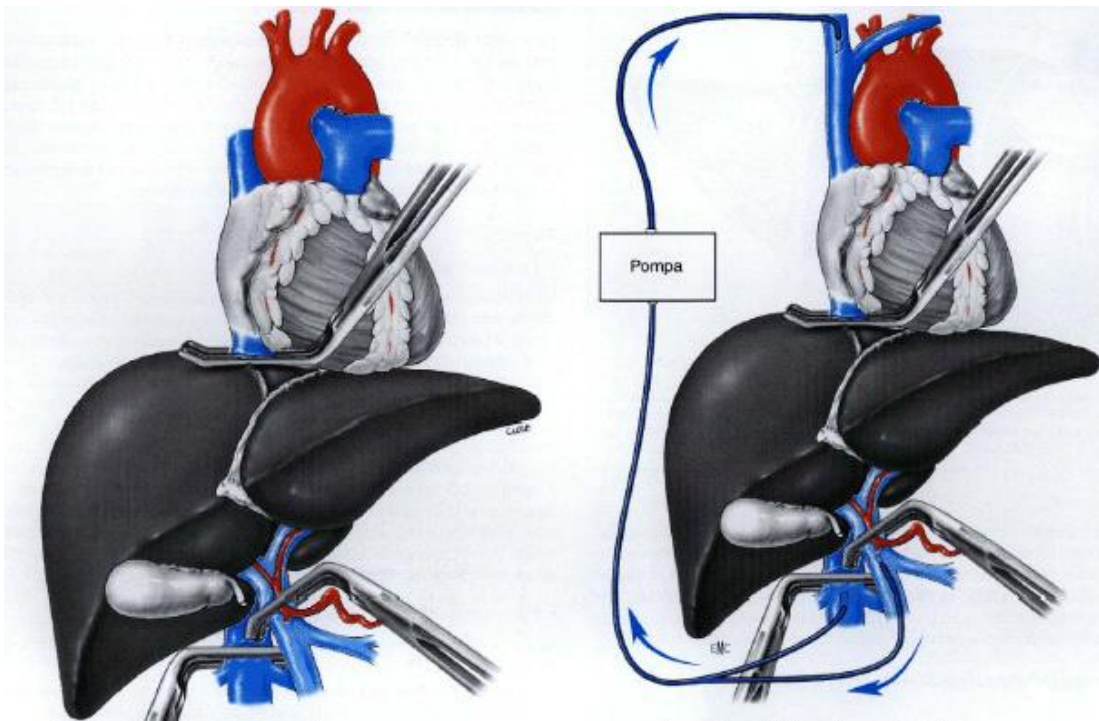


Figura 4. Esclusione vascolare del fegato.

Primo tempo dell'intervento : accessi ai diversi vasi Si passa una fettuccia attorno al peduncolo epatico senza dissezione preventiva dei diversi elementi. Il fegato deve essere totalmente mobilizzato con sezione del legamento falciforme e dei due

legamenti triangolari di destra e di sinistra. La sezione del legamento coronario e del legamento triangolare destro porta al margine destro della vena cava. Il peritoneo anteriormente alla vena cava viene aperto e, per questa via si trova il piano di clivaggio laterale e poi posteriore della vena cava inferiore retro-epatica. Questa preparazione è di solito facile, essendo molto lasse le aderenze con la vena cava.

Basculando il fegato verso destra e sollevando il lobo di Spiegel, è possibile accedere al margine sinistro della vena cava retroepatica e aprire il peritoneo a questo livello. Basculando il fegato verso sinistra, si disseca la faccia posteriore della vena cava, stando attenti a non andare tra vena cava e lobo di Spiegel. Per evitare di eseguire una esclusione incompleta, bisogna scoprire la vena surrenalica capsulare media di destra al margine destro della cava che deve essere o presa con la clamp (se il suo sbocco è basso) oppure legata e sezionata. La scoperta di questa vena viene facilitata dalla mobilizzazione e dal distacco preventivo del polo superiore del surrene dal margine destro della vena cava inferiore. La vena cava inferiore sovra-epatica viene circondata da sinistra verso destra con una dissezione manuale prudente che apre il panno di tessuto lasso retrocavale.

Al fine di verificare la tolleranza emodinamica del triplice clampaggio, viene eseguito un test, posizionando la pinza sulla cava e sul peduncolo epatico. In effetti, la diminuzione del ritorno venoso comporta una caduta della gittata cardiaca del 40-50 % ed un aumento delle resistenze vascolari periferiche dell'80 % per mantenere una pressione arteriosa sufficiente. Si tratta di modificazioni estremamente variabili da un paziente all'altro, dipendenti dal volume ematico circolante (necessità di eseguire questa prova in un paziente correttamente «riempito»), dalla funzione miocardica (eliminare qualsiasi depressione interrompendo l'impiego di gas alogenati eventualmente usati), dalla possibilità di apertura di un circolo collaterale venoso cavo-cavale (tanto più importante, quanto più il paziente è giovane) e di shunt porto-sistemici. I criteri di tolleranza si basano sulla caduta della pressione arteriosa, della gittata cardiaca e della SvO₂. Il test deve durare almeno 5 minuti senza somministrazione di liquidi, né impiego di amine vasoattive. La scarsa tolleranza è rara (meno del 5 % dei pazienti) e deve o far rinunciare all'esecuzione dell'esclusione vascolare stessa, o spingere ad istituire una circolazione venosa extra-corporea cavo-porto-giugulare.

- Circolazione extra-corporea

Si tratta dell'impiego, durante l'intervento sul fegato, di tecniche di circolazione extra-corporea, senza eparinizzazione, utilizzate nella chirurgia dei trapianti di fegato. Il posizionamento delle cannule può avvenire in vena cava sotto-epatica, sia direttamente, con una borsa di tabacco, oppure pungendo la vena femorale destra. Il corpo della pompa può essere tanto una pompa centrifuga (Biomedicus) che una pompa a valvola non occlusiva (RP06). La reiniezione può avvenire tanto in vena giugulare sinistra (con accesso chirurgico o per puntura percutanea) che mediante accesso chirurgico alla vena ascellare.

Il clampaggio si esegue nel seguente ordine : peduncolo epatico, vena cava inferiore sotto- e quindi sovra-epatica. In qualche caso favorevole (lobo di Spigel piccolo, ad esempio), sarà possibile clampare longitudinalmente la vena cava. Si impiegherà una pinza di Glover, stando attenti ad escludere le collaterali afferenti.

La sezione viene eseguita secondo i piani scissurali individuati grazie all'ecografia. Viene eseguita in modo consueto, curando con attenzione l'emostasi con la coagulazione o con la legatura dei vasi incontrati. Bisogna comunque legare solo i vasi di un certo calibro sul versante del fegato restante. I peduncoli glissoniani ilari e le vene sovra-epatiche vengono legati con un sopraggitto andata-e-ritorno in materiale non riassorbibile. Spesso si applica sulla trancia di sezione una pellicola di colla biologica di fibrina o si coagula superficialmente con un coagulatore ad argon in modo da perfezionare l'emostasi dei piccoli vasi che non era stato possibile controllare.

Il declampaggio deve avvenire progressivamente e nell'ordine inverso di quello in cui erano state posizionate le clamp. L'aumento del ritorno venoso comporta un aumento delle pressioni di riempimento e della gittata cardiaca, poi, piuttosto rapidamente, i parametri emodinamici ritornano ai valori precedenti al clampaggio.

Per definizione, l'esclusione vascolare del fegato comporta un'interruzione continua della vascolarizzazione epatica. Durate di ischemia in media di circa 45 minuti, che episodicamente sono arrivate sino a 90 minuti, sono state riportate su fegato sano. In caso di fegati cirrotici, sono state riportate durate medie di esclusione vascolare totale

di 30 minuti, che hanno culminato raramente a durate di poco più di un'ora, ma ci sembra pericoloso sottoporre un fegato cirrotico ad un'ischemia prolungata. Recentemente, Elias e al, hanno associato un clampaggio peduncolare intermittente ad un clampaggio intermittente delle vene sovra-epatiche conservando il flusso cavale retro-epatico e permettendo in tal modo durate totali di clampaggio intermittente che hanno potuto raggiungere i 140 minuti.

In effetti, in tutti i casi nei quali sia presente un rischio di apertura dei grossi vasi intra-epatici ed in particolare delle vene sovra-epatiche a ridosso della loro confluenza o della vena cava inferiore stessa, l'indicazione all'esclusione vascolare totale del fegato è assoluta.

- Esclusione vascolare del fegato con perfusione refrigerata. L'idea di associare all'esclusione vascolare totale del fegato una perfusione di soluzione refrigerata a 4 °C, in modo da favorire la tolleranza all'ischemia, è stata sviluppata sin dagli anni '70 da Fortner e al. Il progresso nei trapianti epatici e nella composizione dei liquidi di conservazione degli organi ha permesso di ripercorrere questa strada. In circostanze del tutto eccezionali, quando si prevedono durate di ischemia prolungate, o quando sono necessarie a scopo oncologico delle ricostruzioni vascolari, è stato proposto di ricorrere all'esclusione vascolare del fegato in combinazione con una perfusione epatica di soluzione refrigerata per conservazione d'organo. L'esclusione vascolare totale del fegato rimane la tecnica di riferimento per le tecniche chirurgiche con perfusione.

2.2.5 Combinazione di queste tecniche

La necessità di limitare la durata d'ischemia del parenchima che si dovrà lasciare, rende talvolta difficile la realizzazione dell'epatectomia prevista in regime di esclusione vascolare totale. Piuttosto che associare una refrigerazione, che ci appare un sistema un complesso, ma soprattutto in virtù del fatto che la necessità di eseguire un'esclusione vascolare totale riguarda solo un tempo dell'epatectomia (tempo dell'accesso alle vene sovraepatiche, ad esempio...) noi combiniamo spesso il clampaggio selettivo per tutti i tempi chirurgici precedenti, con il clampaggio totale che riserviamo alle fasi conclusive dell'intervento, guadagnando in tal modo molto

tempo di ischemia completa(1, 2)

Bibliografia:

1. C. Couinaud, Le foie: études anatomiques et chirurgicales. Masson, Paris, France, 1957.
2. C. Couinaud, Principes directeurs de hepatectomies reglees. Chirurgie 106:8-10, 1980

CAPITOLO 3

RESEZIONE EPATICA E CONTROLLO DELL'EMOSTASI

La durata di un intervento di resezione epatica può variare da due a sei ore a seconda della complessità, della necessità di ricostruire le connessioni tra condotti biliari e intestino (anastomosi biliodigestive) o della necessità di resezioni vascolari. Ogni intervento di resezione epatica richiede tre passaggi:

- mobilizzazione del fegato dalle connessioni che lo fissano alle strutture vicine, soprattutto al diaframma;
- riconoscimento e chiusura dei vasi sanguigni e biliari destinati alla porzione di fegato da asportare (controllo vascolare);
- transezione dell'organo per asportarne la porzione definita (parenchimotomia).

Attualmente l'intervento chirurgico di resezione epatica si avvale delle più moderne tecnologie con utilizzo di strumenti che permettono la dissezione del parenchima con minima lesione dei piccoli vasi che costituiscono l'architettura portante del fegato e quindi determinando in assoluto una minore perdita di sangue e strumenti di coagulazione che rispettano il parenchima circostante. L'introduzione della ecografia (una macchina che utilizza gli ultrasuoni per vedere i tessuti profondi) ha ulteriormente facilitato il compito del chirurgo nella guida della resezione (è possibile "vedere" la lesione, determinare la sua estensione ed i suoi rapporti con i vasi) anche durante l'intervento chirurgico. L'approccio più frequente è quello laparotomico: con il bisturi si esegue un taglio sull'addome che può variare a seconda delle necessità del chirurgo ma che molto spesso è sottocostale con possibile allungamento mediano a formare una squadra rovesciata od una L rovesciata.

Meno frequente e di più recente acquisizione è l'approccio laparoscopico nella quale attraverso l'esecuzione di piccoli fori nell'addome si introducono particolari strumenti e si esegue la resezione epatica "a cielo coperto". Tale metodica viene però riservata a casi accuratamente selezionati. L'intervento condotto in laparoscopia ha il vantaggio di avere un ricovero ridotto in termini di degenza con capacità di recupero molto più rapidi, minori perdite ematiche ed anche un migliore risultato estetico.

Il decorso postoperatorio in questo tipo di operazioni ed in assenza di complicanze, varia da cinque a dieci giorni. Al termine dell'intervento viene lasciato un drenaggio

nell'addome per monitorare il sanguinamento nelle prime ore postoperatorie e per drenare all'esterno il liquido sieroso che si forma in seguito all'intervento. Il drenaggio non determina significativi disturbi al paziente e viene rimosso dopo alcuni giorni. Viene inoltre posizionato un sondino naso-gastrico per aspirare le secrezioni che, ristagnando nello stomaco nelle prime ore postoperatorie, possono provocare nausea e vomito. Il sondino viene rimosso dopo circa 24 ore e il paziente può riprendere a mangiare dopo due/tre giorni. Il dolore postoperatorio è ben monitorato e ridotto grazie alle nuove tecniche di analgesia.

Il fegato è un organo riccamente vascolarizzato e in stretta continuità con importanti strutture vascolari. Per questo una delle più frequenti complicanze è l'emorragia, che talvolta può verificarsi alcune ore dopo l'intervento, obbligando a un'ulteriore operazione. In pazienti affetti da epatopatia cronica o cirrosi epatica, l'asportazione di una porzione di fegato, anche modesta, può causare un'insufficiente funzione dell'organo, così come in alcuni pazienti che vanno incontro a un'ampia asportazione di tessuto epatico (epatectomia destra o epatectomia destra allargata) pur con una normale funzione epatica precedente all'intervento. L'insufficienza epatica si manifesta con alterazione della coagulazione del sangue e conseguente sanguinamento, produzione di ascite e alterazione degli indici di funzionalità epatica. Questa condizione è comunque spesso transitoria: si risolve con trasfusioni di plasma, somministrazione di fattori della coagulazione, albumina e farmaci diuretici. Ridurre la perdita ematica e di conseguenza di sangue ed emoderivati è uno dei target di sviluppo della chirurgia in generale.

Le motivazioni sono legate a: rischio trasfusionale, ai costi elevati ed a motivi religiosi.

(a) Rischio trasfusionale

La maggior parte delle complicanze da trasfusione (circa il 47%(1)) sono legate ad errori della somministrazione, cioè a sangue trasfuso in modo errato per incompatibilità non identificata o per errore di persona.

Gli eventi sfavorevoli dopo trasfusione possono essere: (a) infettivi, (b) da reazione immunologica, (c) da immunosoppressione.

Le complicanze infettive sono legate a trasmissione di agenti virali, batterici,

parassitari, prioni...

Il rischio di trasmissione virale è quantificabile con 1/62500 sacche per l'epatite B, 1/103000 sacche per epatite C e 1/660000 sacche per l'HIV. Significativamente maggiore, ma un po' meno temibile, il rischio di infezione batterica, che incide circa per 2 sacche su 1000.

Ovviamente, i derivati del sangue più esposti sono quelli provenienti da più donatori che non sono stati purificati (concentrato standard di piastrine, antitrombina-III). Un rischio moderato è associato con l'uso di derivati da monodonatore (concentrato piastrinico da separatore, plasma fresco congelato, concentrato globulare). Non c'è rischio infettivo (almeno teoricamente) con l'uso di albumina e altre proteine plasmatiche (gammaglobuline, fattori della coagulazione, fibrinogeno), che sono sottoposte a complessi processi di purificazione.

I casi di incompatibilità sono quelli in cui si scatenano reazioni immunomediate, in genere emolitiche, mediate dalla formazione o dalla attivazione di anticorpi specifici contro i globuli rossi trasfusi (alloimmunizzazione) o contro le cellule dell'ospite (*graft versus host disease*).

Infine, l'immunosoppressione post-trasfusione rappresenta un problema evidenziatosi per la prima volta in reparti di chirurgia dei trapianti (di rene), dove si è verificato che i pazienti che subivano trasfusioni erano più esposti alle complicanze infettive ma avevano una ridotta incidenza di rigetto [8](#) (2).

Studi successivi hanno dimostrato, nei pazienti chirurgici trasfusi, anche un maggior rischio di recidiva neoplastica dopo intervento resettivo [3](#).

In un interessante lavoro di Kooby e coll.[\(4\)](#), del gruppo epatochirurgico del Memorial Sloan-Kettering di New York, su pazienti sottoposti a resezione epatica, la morbilità postoperatoria era del 46% nei pazienti trasfusi, contro il 33% dei pazienti non trasfusi. Analogamente, la mortalità perioperatoria era del 5.8% nei pazienti trasfusi contro l'1.2% nei pazienti non trasfusi. La sopravvivenza mediana era di 40 mesi nei pazienti trasfusi contro 50 mesi nei non trasfusi.

Risultati analoghi sono stati riportati da Yeh e coll. sempre del Memorial Sloan-Kettering su pazienti sottoposti a pancreasectomia per cancro [\(5\)](#).

Indubbiamente questi dati presentano tutti i bias di uno studio retrospettivo, dove è verosimile che i pazienti trasfusi siano quelli in peggiori condizioni generali di base e con malattia più avanzata, che hanno un outcome peggiore, a breve e lungo termine,

indipendentemente dalle trasfusioni.

Infatti, la metanalisi di Amato e Pescatori sull'impatto delle trasfusioni sulla recidiva di neoplasia coloretale dopo resezione non ha dimostrato una correlazione diretta, proprio per i bias di selezione e di pubblicazione (6).

Al contrario, il trial multicentrico randomizzato controllato del Canadian Critical Care Trials Group ha dimostrato una sostanziale sovrapposibilità dei risultati in pazienti in terapia intensiva sottoposti a una strategia restrittiva nei confronti delle emotrasfusioni (solo se Hb <7 g/dl) o ad una strategia più liberale (trasfusioni se Hb <10 g/dl), se però venivano esclusi i pazienti con infarto miocardico o con angina instabile (7).

(b) Costi elevati

Il prelievo, la conservazione e la manipolazione del sangue e degli emoderivati ha un costo, in rapporto al materiale utilizzato e al lavoro umano effettuato.

L'enorme richiesta di sangue ed emoderivati da parte della odierna sanità italiana rappresenta una importante voce di spesa, che contribuisce al passivo cronico delle aziende sanitarie.

Qualche dato di massima per avere una seppur vaga idea. Nel 2003 la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le province autonome di Trento e Bolzano ha stabilito i costi del sangue e degli emoderivati per lo scambio tra le strutture pubbliche (lo scambio con i privati viene regolato da accordi locali). Il costo varia tra i 20 € di una sacca di plasma fresco congelato ai 468 € di una sacca di piastrine da separatore, passando per i 210 € di una sacca di concentrato eritrocitario standard e arrivando ai 17000 € di una unità di concentrato di cellule staminali da cordone ombelicale.

Nel 2003, in Italia, il consumo di sangue è stato di circa 3 milioni di sacche di sangue intero o emazie concentrate e circa 650 mila litri di plasma, che hanno richiesto un totale di più di 60 milioni di esami di laboratorio (7): il calcolo è presto fatto!

(c) Motivi religiosi (testimoni di Geova)

3.1 Tecniche per la riduzione delle perdite ematiche

Alcune tecniche che contribuiscono a minimizzare le perdite ematiche sono:

(α) Attento e meticoloso rispetto dei piani anatomici con accurata emostasi.

E' indispensabile conoscere il paziente prima di sottoporlo ad un intervento chirurgico. In particolare, è indispensabile essere a conoscenza di patologie preesistenti e dell'eventuale assunzione di farmaci anticoagulanti o antiaggreganti o di semplici antiinfiammatori. In quest'ultimo caso è necessario sospendere l'assunzione di questi farmaci 5-7 giorni prima dell'intervento, eventualmente sostituendoli con eparina a basso peso molecolare. Un eventuale stato anemico e un cattivo stato nutrizionale dovrebbero, se possibile, essere corretti prima dell'intervento, con somministrazione di ferro, acido folico, vitamina B12 o eritropoietina o con qualche giorno di nutrizione parenterale totale ipercalorica.

Il workout preoperatorio permette di identificare i fattori che possono contribuire ad aumentare il rischio di mortalità e morbilità da eccessiva perdita ematica intraoperatoria. Sicuramente l'età avanzata, con il suo corteo di patologie associate di pertinenza respiratoria e cardiovascolare, causa di per se un aumento del rischio da anemia acuta. Lo stesso dicasi dei pazienti con sincopi ricorrenti, dispnea, ipotensione ortostatica, tachicardia, angina, attacchi ischemici transitori, o in quelli che assumono regolarmente beta-bloccanti o digitale. Per questo motivo, lo status emodinamico dovrebbe essere controllato in tutti i pazienti in programma per intervento maggiore, mediante la valutazione incruenta (mediante ecocardiogramma) della gittata cardiaca, della gittata sistolica, dell'indice cardiaco, delle resistenze periferiche. Utile è anche lo studio dell'emogasanalisi arteriosa e venosa.

Altri fattori di rischio sono rappresentati dall'insufficienza renale cronica con anemia e coagulopatia, i disordini dell'emostasi, come la malattia di von Willebrand, e una perdita ematica in atto.

Anche la diagnosi di ingresso, che indica l'intervento chirurgico, è una variabile da non dimenticare. Ad esempio, i pazienti oncologici, soprattutto se già sottoposti a

radio e chemioterapia neoadiuvante, spesso sono già anemici ed hanno una ridotta riserva funzionale midollare. Nei pazienti con storia di pregressi interventi chirurgici addominali è probabile che l'intervento vero e proprio debba essere preceduto da una più o meno lunga fase di viscerolisi, per liberare le strutture endoperitoneali: tale fase comporta spesso piccole ma fastidiose perdite ematiche.

La stessa durata presunta dell'intervento, e la tecnica utilizzata, possono far prevedere, almeno in grandi linee, il rischio emorragico, così come il rischio di morbilità perioperatoria.

Nell'asportazione di organi o segmenti di essi, in genere per patologia neoplastica, le tecniche tradizionali prevedevano, in genere, l'approccio diretto all'organo, lasciando la legatura dei vasi arteriosi e venosi di pertinenza al momento in cui realmente necessaria. Questa prassi aveva la sua spiegazione nella necessità di evitare la legatura accidentale di strutture "nobili" o di pertinenza di altri organi.

La migliore conoscenza anatomofisiopatologica e l'evoluzione delle tecniche chirurgiche hanno permesso l'introduzione delle cosiddette tecniche "no-touch", in cui la manipolazione dell'organo avviene solo dopo la legatura dei vasi arteriosi e venosi che all'organo afferiscono o dall'organo si dipartono. I principali vantaggi di queste tecniche sono: (1) la riduzione del rischio di disseminazione neoplastica una volta interrotte le vie di efflusso venoso, (2) la riduzione significativa del sanguinamento perché ci si trova a lavorare su organi in gran parte ischemici per la legatura arteriosa.

Nella chirurgia del colon sinistro e del retto, infatti, la mobilizzazione del segmento sede della neoplasia avviene solo dopo la legatura dell'arteria e della vena mesenteriche inferiori in prossimità della loro origine (rispettivamente dall'aorta addominale e poco prima della confluenza con la vena splenica a formare il tronco splenomeseraico).

Per il colon destro, l'aggressione al tumore avviene dopo la legatura dei peduncoli ileocolico e colico destro e, se necessario, colico medio.

L'asportazione della milza per patologia non traumatica viene preceduta o dall'embolizzazione arteriosa preoperatoria o dal controllo, nelle prime fasi dell'intervento, della arteria splenica alla sua origine dal tripode e della vena splenica in prossimità del pancreas.

Paradigmatica l'evoluzione della chirurgia epatica.

Inizialmente, la tecnica resettiva vietnamita prevedeva l'aggressione al parenchima e la legatura dei vasi ematici all'interno della linea di sezione. Le conoscenze sull'ischemia normotermica del fegato (8) hanno successivamente permesso l'introduzione, da parte della scuola francese di Henri Bismuth, del controllo vascolare preliminare mediante legatura dei peduncoli vascolari segmentari o settoriali all'ilo epatico, preceduta a sua volta dal clampaggio del peduncolo epatico in blocco e seguita dalla legatura o dal controllo della vena sovraepatica efferente al confluente sovraepatico-cavale. In casi particolare, per ridurre ulteriormente la perdita ematica soprattutto nell'asportazione di lesioni prossime alla cava, può essere necessario eseguire una esclusione vascolare totale del fegato mediante triplice clampaggio (peduncolo epatico, cava inferiore sottoepatica e cava inferiore sopraepatica). Ottenuta l'ischemia epatica parziale (come nel clampaggio del solo peduncolo) o totale (come nell'esclusione vascolare totale) è possibile eseguire l'epatotomia con perdita di sangue ridotta al minimo.

(β) Ricorso all'ipotensione intraoperatoria per il controllo dei grandi sanguinamenti.

Nel corso dell'intervento è compito dell'anestesista contribuire alla riduzione della perdita ematica riducendo la pressione arteriosa e somministrando farmaci emostatici laddove indicato.

Una ipotensione controllata intraoperatoria viene ottenuta approfondendo il livello di anestesia o somministrando farmaci ipotensivanti ad azione rapida.

Se necessario, durante l'intervento possono essere somministrati farmaci che agiscano sulla cascata coagulativa. I più utilizzati sono i seguenti:

- Desmopressina: migliora l'adesività piastrinica
- Aprotinina: ha un effetto antifibrinolitico e protegge l'adesività piastrinica
- Vitamina K: è indispensabile per la sintesi dei fattori di coagulazione
- Acido aminocaproico e acido tranexamico: hanno effetto antifibrinolitico
- Vasopressina: è un potente vasocostrittore splancnico, muscolare e cutaneo

In caso di perdite importanti, possono essere somministrati plasma expanders (colloidi, come il destrano, la gelatina, l'amido idrossietilico, e cristalloidi, come la fisiologica e la soluzione di Ringer).

(c) Utilizzo di plasma expanders per migliorare la circolazione ematica durante l'intervento.

(d) Utilizzo di coagulatori ad ultrasuoni, ad argon e a radiofrequenza.

Nel tempo, le diverse tecniche di emostasi hanno permesso ai chirurghi di eseguire interventi anche complessi con minime perdite ematiche. L'emostasi è stata sempre considerata una fase critica di ogni intervento.

La prima e ancora più utilizzata tecnica di emostasi consiste nella legatura dei vasi, piccoli o grandi che siano, con fili di sutura o, più recentemente, con clips metalliche o riassorbibili.

Benché l'elettrochirurgia sia una invenzione relativamente recente, per millenni lesioni varie sono state trattate mediante cauterizzazione: il Papiro Chirurgico egizio di Edwin Smith descrive il trattamento di una tumefazione mammaria mediante un "bastoncino arroventato"; anche Celso, che era medico in una scuola di gladiatori, usava la cauterizzazione in caso di emorragia traumatica; nel mondo arabo Avicenna descrisse dettagliatamente la tecnica per ottenere l'emostasi mediante cauterizzazione, che rimase in auge fino ai primi anni del XX secolo, quando venne introdotto l'uso della corrente elettrica anche in campo medico. E' merito di William Bovie, consulente tecnico, non medico, presso la Harvard Cancer Commission agli inizi del XX secolo, aver sviluppato un sistema per utilizzare una corrente elettrica ad alta frequenza per ottenere il controllo di emorragie intraoperatorie. Tra i primi a "convertirsi" all'uso della "pistola di Bovie" furono il chirurgo Harvey Cushing e il fisiologo Ivan Pavlov. Al giorno d'oggi il classico elettrocauterio, che in fondo utilizzava la temperatura come forza coagulante diretta, è stato sostituito dall'elettrocoagulatore, in cui è proprio una corrente elettrica ad alta frequenza che, passando attraverso i tessuti, causa disseccamento dei tessuti nel punto di applicazione e, a seconda della frequenza e della forma d'onda, il taglio o la coagulazione delle strutture. Nei moderni apparecchi, il circuito può essere ampio, interessando tutto l'organismo, nel bisturi monopolare o si può creare un piccolo circuito locale, come nel bipolare.

Nel primo caso, si applica un ampio elettrodo passivo a distanza dal campo

operatorio e l'effetto coagulante ha luogo nel punto di applicazione di un secondo elettrodo, puntiforme, nel campo operatorio, che chiude il circuito. Al contrario, le pinze bipolari hanno in se tutt'e due gli elettrodi e il circuito si chiude nella piccola porzione di tessuto compresa tra le due branche. Il vantaggio di quest'ultima soluzione, a fronte di una efficacia emostatica forse ridotta, è l'assenza di dispersione elettrica a distanza dal punto di applicazione e quindi una maggior sicurezza.

Alcuni anni fa la tecnologia emergente ha messo a disposizione della classe chirurgica altri due dispositivi per l'emostasi e la dissezione tissutale, che utilizzano rispettivamente gli ultrasuoni e le radiofrequenze.

Nelle pinze ad ultrasuoni l'energia elettrica prodotta da un generatore viene convertita in energia meccanica in un manipolo che è parte integrante di una pinza. Questa possiede due branche, una mobile, per afferrare i tessuti, e l'altra attiva, che vibra in senso longitudinale con una frequenza di 55500 volte al secondo, quindi nel range degli ultrasuoni.

L'energia meccanica di questa vibrazione comporta la disorganizzazione delle proteine tissutali, che coagulano. Vantaggio di questa tecnica è indubbiamente una minor temperatura di lavoro, circa 60°C, inferiore quindi a quella dell'elettrobisturi e del laser, che lavorano su temperature superiori ai 100° e causano un'essiccazione dei tessuti con evaporazione dell'acqua e formazione di escare. Inoltre, l'applicazione della pinza sui tessuti attua un effetto di cavitazione sui tessuti stessi, mediante la vaporizzazione dei fluidi a bassa temperatura, e questo favorisce la separazione dei piani tissutali, rendendo molto più agevole la dissezione.

Questo strumento è efficace su vasi e strutture tubulari (come il dotto cistico) fino a 5 mm di diametro e produce un minimo danno tissutale con assenza di correnti elettriche "vaganti" all'interno del paziente e con minima formazione di fumo rispetto all'elettrobisturi tradizionale. Per questo motivo è molto utile, per quanto poco ergonomico, in chirurgia aperta e indispensabile, a nostro avviso, nella chirurgia laparoscopica avanzata. I vantaggi citati sono solo in minima parte controbilanciati dall'elevato costo del generatore e degli strumenti monouso.

La radiofrequenza, d'altra parte, causa la fusione del collagene e dell'elastina della parete dei vasi, creando una fusione permanente delle due pareti opposte del vaso. Anche in questo caso l'energia viene prodotta da un opportuno generatore. La pinza viene applicata sul tessuto e un sistema di controllo misura l'impedenza tissutale

calcolando il tempo necessario alle radiofrequenze per la fusione dei vasi. Un feedback sonoro conferma l'avvenuta fusione. Il particolare tipo di energia rende efficace questo strumento su vasi di diametro fino a 7 mm che non necessitano di alcuna preparazione chirurgica. Anche in questo caso vi è solo una minima formazione di calore, che peraltro si diffonde in un raggio di soli 1-2 mm dal punto di applicazione, e non causa la formazione di escara. L'assenza di un effetto cavitazione, la necessità di comprimere i tessuti per una perfetta efficacia e la scarsità dell'effetto taglio rende questo strumento a nostro avviso poco utile in chirurgia laparoscopica ma estremamente efficace nelle grandi dissezioni in open. Anche in questo caso, l'elevato costo del manipolo e del generatore non controbilanciano l'efficacia.

Altre forme di energia utilissime in chirurgia tradizionale e in chirurgia endoscopica sono rappresentate dal laser e dall'argon plasma. Nel primo caso l'energia termica viene focalizzata in una zona ristretta, causando, a seconda delle caratteristiche dell'energia, coagulazione, taglio o vaporizzazione dei tessuti. Il laser trova ampia applicazione in endoscopia digestiva o respiratoria, per la disostruzione di visceri occlusi di masse neoplastiche e per l'emostasi di strutture sanguinanti.

Il bisturi ad argon utilizza un flusso di gas argon ionizzato per veicolare una corrente elettrica ad alta frequenza sui tessuti, senza che ci sia un reale contatto tra la sonda e il tessuto stesso.

L'effetto è una coagulazione più rapida ed efficace rispetto all'elettrochirurgia tradizionale con un ridotto trauma tissutale e la possibilità di applicazione su ampie superfici. Queste caratteristiche rendono l'argon utilissimo in endoscopia digestiva operativa e nella resezione degli organi parenchimali.

(e) Chirurgia Mini-Invasiva

Per molti anni esclusivo appannaggio dei ginecologi, dalla seconda metà degli anni '80 la chirurgia mini-invasiva ha gradualmente occupato spazi sempre più ampi in chirurgia generale, sia che si tratti di addome (chirurgia laparoscopica), sia di torace (chirurgia toracoscopica). Parallelamente, dagli anni '70, con l'invenzione delle fibre ottiche e con la progressiva miniaturizzazione degli strumenti, ha preso il via l'esplorazione endoviscerale mediante endoscopia digestiva o respiratoria.

Gradualmente, da un ruolo solo diagnostico, l'endoscopia ha sviluppato tecniche terapeutiche che in molti casi hanno sostituito l'approccio chirurgico tradizionale (dalla polipectomia alla sclerosi o legatura elastica di varici esofagee, dall'asportazione di lesioni neoplastiche alla funduplicatio gastrica per malattia da reflusso).

Le brevi considerazioni che seguono si riferiscono solo alla chirurgia laparoscopica (8), rimandando a pubblicazioni più specifiche i lettori interessati alla chirurgia toracoscopica ed endoscopica(9).

La chirurgia laparoscopica rappresenta un diverso modo di eseguire gli stessi interventi che si eseguono per via tradizionale attraverso una nuova via. Per l'accesso al campo operatorio non si esegue una laparotomia più o meno ampia, ma alcune (da 2 a 6, a seconda del tipo di intervento) piccole incisioni di 5-10 mm sulla superficie addominale, nelle quali si inseriscono cannule valvolate che permettano il passaggio degli strumenti. Una di queste cannule viene utilizzata per introdurre all'interno dell'addome una telecamera che proietta l'immagine ingrandita su un monitor. Nelle altre si inseriscono gli strumenti che, di volta in volta, servono al chirurgo per eseguire l'intervento. Per creare uno spazio operativo, l'addome viene "gonfiato" con anidride carbonica mediante un insufflatore automatico, che mantiene la pressione endoaddominale ad un valore predeterminato. Le valvole delle cannule impediscono la perdita aerea.

In questo modo il chirurgo opera dall'esterno dell'addome, senza manipolare i visceri, con lunghi strumenti e seguendo sul monitor l'andamento dell'intervento: il rapporto tra le mani del chirurgo e i tessuti del paziente non è più diretto, ma in gran parte mediato, per cui la sensibilità tattile viene meno, ma si ha un guadagno importante in visibilità: l'immagine sul monitor è ingrandita (di almeno 20 volte), per cui le manovre del chirurgo sono più precise.

L'approccio laparoscopico può essere impiegato virtualmente in tutte le patologie addominali che richiedono un intervento, ma ancora non sono state completamente standardizzate alcune tecniche chirurgiche "estreme", come le resezioni epatiche, pancreatiche e gastriche che rappresentano una sfida importante anche in chirurgia tradizionale, e l'approccio laparoscopico all'urgenza addominale, che richiede sempre una riflessione approfondita in considerazione delle condizioni generali del paziente.

Indicazione assoluta all'approccio laparoscopico sono la calcolosi della colecisti, la patologia pelvica (cisti ovariche e tubariche, gravidanza extrauterina...) e la patologia funzionale del giunto esofagogastrico (reflusso gastroesofageo, acalasia...), ma anche l'addome acuto, le neoplasie coloretali, la diverticolosi colica complicata, le ernie inguinali (soprattutto se recidive), il laparocele, la patologia splenica non traumatica.

Controindicazioni all'approccio laparoscopico sono cardiopatie e pneumopatie gravi e instabilità emodinamica; erano state identificate come controindicazioni, ma stanno gradualmente perdendo importanza in tale senso, le alterazioni della coagulazione, la gravidanza al primo trimestre e la storia di precedenti interventi addominali.

Evenienza possibile, per quanto non eccessivamente frequente (complessivamente meno del 5%), è l'impossibilità a completare l'intervento in laparoscopia che richiede la "conversione" in laparotomia. Questa non deve essere considerata una complicanza né vissuta come una sconfitta da parte del chirurgo.

Ma quali sono i vantaggi della laparoscopia?

Benché all'occhio del "profano" e del grande pubblico risalti maggiormente l'assenza di danno estetico, il vantaggio reale dell'approccio laparoscopico è rappresentato dal ridottissimo stress chirurgico, con quasi assenza del dolore postoperatorio e rapidissima ripresa delle normali attività lavorative e della vita di relazione. La maggiore accuratezza chirurgica, dovuta alla necessità di movimenti limitati e di manovre precise, comporta un minor sanguinamento e una ridotta incidenza di complicanze.

Si tratta però di una chirurgia nuova, o meglio di un approccio nuovo, che richiede nuove conoscenze teoriche e nuove manualità. Per questo motivo non è detto che un chirurgo esperto in chirurgia tradizionale lo diventi "automaticamente" anche in laparoscopia (anzi, spesso è vero il contrario!). Per questo motivo è indispensabile completare un idoneo training in chirurgia laparoscopica, che preveda un lungo apprendistato sotto la guida di un laparoscopista esperto.

(f) Utilizzo di apparati per l'emorecupero.

Consiste nel recuperare il sangue disperso nel campo operatorio durante l'intervento o nei drenaggi nel postoperatorio e reinfonderlo immediatamente o successivamente.

Sono in commercio due sistemi di emorecupero, uno definito “semplice” e uno con “cell saver”.

Nel primo caso il sangue viene raccolto con un anticoagulante e reinfuso dopo essere passato attraverso un filtro. Si tratta di un sistema molto economico, ma la quantità e la qualità del sangue reinfuso sono piuttosto scarse.

Nel sistema con “cell saver” il sangue viene raccolto con eparina, lavato con soluzione fisiologica e centrifugato prima di essere trasfuso. E’ un sistema indubbiamente più costoso del precedente, ma il lavaggio e la centrifugazione permettono di ottenere un prodotto da reinfondere più abbondante e di maggiore qualità, poiché mantiene un elevato ematocrito.

Gli ambiti dove tale procedura è più diffusa sono la cardiocirurgia e la chirurgia vascolare, l’ortopedia, la chirurgia d’urgenza per trauma, il trapianto di fegato.

Purtroppo tale metodica trova scarse applicazioni in chirurgia generale elettiva. Infatti, controindicazione all’emorecupero è il rischio di presenza nel campo operatorio di batteri (chirurgia “settica”) o di cellule neoplastiche (chirurgia oncologica) e questa è un’evenienza molto comune negli interventi di chirurgia generale maggiore, che il più delle volte tratta patologie neoplastiche del tubo digerente. In chirurgia generale sono ben rari gli interventi maggiori per patologia non neoplastica.

(g) Pianificazione dell’intervento con ricorso ad autotrasfusioni e, se necessario, a stimolazione midollare.

Classicamente, la necessità di una trasfusione era governata dalla cosiddetta regola 10/30, che imponeva la somministrazione di sangue se l’Hb scendeva sotto 10 g/dl e/o l’Hct era inferiore al 30%. La scarsità di donazioni, l’aumento del costo degli emoderivati e il rischio trasfusionale hanno imposto una revisione di questa regola aurea.

In una Consensus Conference tenutasi a Dallas nel gennaio 1995 sono stati stabiliti i nuovi principi di una adeguata strategia trasfusionale (10).

1. La necessità di una emotrasfusione deve essere verificata caso per caso. Quindi, non vi è necessità di trasfondere sempre, in ogni intervento dello stesso tipo, ma, anzi, la riduzione delle trasfusioni deve essere considerata di primaria

- importanza. A tal fine, è indispensabile, e possibile, ridurre il valore soglia di Hb ed Hct sotto il quale trasfondere, con gli opportuni distinguo e le giuste eccezioni.
2. Il sangue deve essere trasfuso una unità alla volta, controllando, dopo ciascuna sacca, il reale rialzo dell'Hb e confermare, o smentire, la necessità di ulteriori trasfusioni.
 3. Limitare per quanto possibile l'uso di sangue allogenico soprattutto prevenendo o controllando le perdite ematiche perioperatorie e utilizzando soprattutto l'autodonazione. Per ristabilire la funzione coagulativa laddove alterata è indispensabile sospendere, come si diceva, l'assunzione di farmaci anticoagulanti e aggreganti alcuni giorni prima dell'intervento ed identificare e trattare eventuali coagulopatie. Per ridurre il sanguinamento durante l'intervento, in casi selezionati può essere eseguita una embolizzazione arteriosa preoperatoria. Nel corso dell'intervento, poi, dovranno essere messe in atto tutte le procedure anestesologiche e chirurgiche atte a ridurre il rischio di sanguinamento, citate più avanti. Laddove possibile, soprattutto in rapporto alla patologia di base e al valore di Hb ed Hct, è preferibile far uso del sangue autologo, prelevato qualche giorno prima dell'intervento (autodonazione), all'atto della preanestesia (emodiluzione normovolemica) o durante l'intervento stesso e nell'immediato postoperatorio (recupero intra e postoperatorio). Nel preoperatorio, l'eventuale carenza di Hb o di ferro dovrà essere trattata con opportuna terapia sostitutiva (ferro, folati, vitamina B12, eritropoietina).
 4. Anche in presenza di una anemizzazione acuta o subacuta, è possibile massimizzare l'apporto di ossigeno ai tessuti mediante il trattamento di una cardiopneumopatia associata e con la somministrazione di ossigeno.
 5. Il paziente deve essere coinvolto il più possibile nella scelta trasfusionale. E' indispensabile illustrare esaurientemente i rischi e i benefici di ogni terapia, inclusa l'emotrasfusione, in modo che possa esprimere liberamente il consenso o il dissenso e che possa accettare o rifiutare consapevolmente i rischi e le possibili complicanze. Ogni decisione deve essere annotata sulla cartella clinica, illustrando il ragionamento che ha portato alla proposta terapeutica (accettata o no dal paziente) e i dati di partenza (Hb, Hct...). Dopo la trasfusione, dovranno essere evidenziati e riportati i risultati in termini di miglioramento dei parametri emodinamici ed emochimici.

6. Una adeguata politica trasfusionale ospedaliera deve essere sviluppata in sede organizzativa, con l'apporto del chirurgo, dell'anestesista, del trasfusioneista e dell'amministrazione, con la redazione di opportune linee-guida che comprendano anche la verifica annuale dei protocolli. La cooperazione tra le diverse figure professionali coinvolte nel processo trasfusionale serve a far convergere conoscenze specifiche che devono integrarsi a vicenda per raggiungere precisi obiettivi di sviluppo della chirurgia, che migliorino i risultati del trattamento riducendo le trasfusioni e il relativo rischio.

In ogni caso, il clinico (in questo caso, il chirurgo), è al centro del processo decisionale che porterà all'utilizzo di sangue o emoderivati o al loro risparmio.

E' utile porsi sempre una serie di domande:

- a. Questo paziente necessita realmente di essere trasfuso?
- b. Che miglioramento mi aspetto di ottenere nelle condizioni cliniche del paziente?
- c. Posso ridurre le perdite ematiche per ridurre il fabbisogno trasfusionale?
- d. Posso attuare qualche altro trattamento prima della trasfusione?
- e. Ho chiesto il parere del Centro Trasfusionale?
- f. Qual è il reale rischio trasfusionale in questo caso?
- g. Il beneficio della trasfusione vale il rischio?
- h. Sono in grado di rispondere tempestivamente ad una eventuale reazione trasfusionale acuta con il personale e le strutture del reparto?
- i. Ho registrato in cartella clinica la decisione di trasfondere il paziente e le relative motivazioni?
- j. Ho informato il paziente sui rischi e i benefici della trasfusione e ne ho ottenuto il consenso scritto?

E' poi indispensabile ricordarsi che ogni emocomponente ha indicazioni specifiche, riportate qui di seguito per i principali prodotti.

La trasfusione di globuli rossi serve ad aumentare l'apporto di ossigeno ai tessuti nelle seguenti condizioni:

- anemia cronica con Hb <7 g/dl e/o Hct <21%
- Hb <5 g/dl e/o Hct <24%
- Hb <9 g/dl in paziente candidato ad intervento chirurgico elettivo
- Hb <10 g/dl in paziente cardiopatico o pneumopatico
- Sanguinamento in atto con perdita >30% del volume circolante

- Sanguinamento con Hb <9 g/dl
- Sanguinamento in paziente ipoteso (Pas < 90mmHg, FC > 120 bpm)
- Neonato con Hb <13 g/dl
- Protocolli particolari nella talassemia
- Exanguinotrasfusione

Non c'è indicazione alla trasfusione di globuli rossi se Hb >10 g/dl.

Nel paziente stabile con anemia cronica il valore soglia viene considerato 7 g/dl, ma l'esperienza clinica dimostra che in queste condizioni è possibile abbassare ulteriormente la soglia a 5 g/dl, a meno che non sussistano patologie ischemiche (coronarie o cerebrali) che rendano critica una riduzione della ossigenazione periferica.

Esistono inoltre preparazioni particolari di globuli rossi, utili in rare occasioni. I globuli rossi leucodepleti hanno una ridotta incidenza di reazioni febbrili trasfusionali non emolitiche, un rischio ridotto di trasmissione di citomegalovirus e una riduzione della immunizzazione primaria contro antigeni leucocitari. I globuli rossi irradiati sono utili nella prevenzione della graft versus host disease. I globuli rossi lavati presentano una minore incidenza di reazioni allergiche verso componenti plasmatici.

Il plasma fresco congelato deve essere utilizzato nel trattamento dell'emorragia o in preparazione all'intervento se l'INR è maggiore o uguale a 1.4, nel trattamento dell'emorragia in paziente con deficit dei fattori della coagulazione, nella fase acuta della CID, nel trattamento della microangiopatia trombotica, come antagonista degli anticoagulanti orali. Non è invece indicato per espandere il volume plasmatico (meglio impiegare colloidi o cristalloidi), per trattare uno stato di iponutrizione (all'uopo è preferibile una idonea nutrizione parenterale totale, con componenti bilanciati), nei deficit coagulativi non accompagnati da emorragia (in tal caso c'è tempo per correggere il deficit con la somministrazione del fattore mancante) o come emostatico prima dell'emostasi chirurgica o endoscopica nelle epatopatie croniche (ad esempio, nel sanguinamento da varici esofagee è indispensabile procedere prima alla emostasi endoscopica, e solo successivamente, se necessario, alla infusione di plasma fresco congelato).

Nei deficit piastrinici, soprattutto in vista di un intervento chirurgico, è indispensabile riportare la conta ad un valore compatibile con il prevedibile stress

tissutale. La scelta più efficace, ma anche più costosa, è rappresentata dall'impiego di piastrine da separatore. Le indicazioni alla loro trasfusione sono le seguenti:

- profilassi dell'emorragia nei pazienti medici stabili con PLT <10000/mmc
- terapia dell'emorragia nei pazienti medici con PLT <20000/mmc
- terapia dell'emorragia nei pazienti chirurgici con PLT <50000/mmc
- profilassi dell'emorragia nei pazienti chirurgici con PLT tra 50000/mmc e 100000/mmc in neurochirurgia, chirurgia endoscopica, campi operatori ipervascolarizzati

Non vi è invece indicazione alla somministrazione di piastrine da separatore nella piastrinopenia da eccessiva distruzione splenica (per la quale è indicata la splenectomia) e in corso di circolazione extracorporea.

La valutazione dell'efficacia della trasfusione piastrinica viene effettuata mediante la formula del Corretto Incremento (CCI=Correct Count Increment)

CCI=incremento della conta piastrinica (migliaia/ μ l) x superficie corporea (m^2)/numero di piastrine trasfuse ($\times 10^{11}$).

La trasfusione è considerata efficace se CCI >7500 e inefficace se CCI<5000, per valori tra 5000 e 7500 si considera parzialmente efficace.

L'albumina può avere un ruolo nell'aumentare la pressione oncotica del sangue, come plasma expander quando non è indicato l'impiego dei plasma expanders artificiali, nell'ittero neonatale grave, per riequilibrare le perdite delle proteine plasmatiche dopo una paracentesi con evacuazione di più di 4 litri di ascite. Non deve essere utilizzata se l'albuminemia è maggiore di 25 g/l, a scopo nutritivo, nelle ipoalbuminemie croniche asintomatiche, nelle prime 24 ore dopo un'ustione grave, per accelerare la guarigione delle ferite.

L'antitrombina III deve essere utilizzata nei casi di carenza acquisita o congenita di tale fattore, cioè nella profilassi antitrombotica in situazioni di alto rischio (intervento, gravidanza, parto...), nella terapia della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare, nella CID. Il dosaggio terapeutico viene stabilito in relazione alla causa e all'entità della carenza di AT-III. Il valore normale dell'attività dell'AT-III è compreso tra l'80 e il 120%, ma anche valori tra il 70 e l'80% non sono considerati indici di aumentata tendenza trombotica.

La somministrazione di singoli fattori della coagulazione è indicato nel trattamento delle carenze specifiche. Data la particolarità, è indispensabile che tale trattamento

sia eseguito sotto stretto controllo ematologico.

(h) Autodonazione

L'autodonazione con predeposito consiste nel prelievo di sangue autologo per costituire una riserva ematica in vista di un intervento chirurgico programmato. Il principio che sta alla base di questa tecnica è che tutti i pazienti idonei a subire un intervento chirurgico in elezione sono anche idonei a sopportare il prelievo di una o più unità di sangue.

I pazienti candidati all'autodonazione devono essere inviati al Medico Trasfusionista per una valutazione dell'idoneità alla procedura e per la pianificazione del predeposito.

Controindicazioni all'autodonazione sono:

- peso corporeo <50 kg nel paziente adulto o <30 kg nel bambino
- Hb <10.5 g/dl
- Infezioni sistemiche
- Angina instabile
- Recenti episodi di precordialgia in paziente cardiopatico
- Recente infarto miocardico
- Scompenso cardiaco grave
- Coronaropatia trivasale
- Stenosi aortica serrata
- Ipertensione maligna
- Epilessia
- Insufficienza respiratoria grave
- Recente ischemia cerebrale

Può essere raccolta circa 1 unità di sangue a settimana, che viene poi centrifugata in 1 U di globuli rossi concentrati e 1 U di plasma fresco congelato, cominciando circa 1 mese prima dell'intervento (la validità delle sacche è di circa 35 giorni) e terminando 5-7 giorni prima dell'intervento programmato.

Durante questo periodo, al paziente viene prescritta una terapia a base di ferro e,

talvolta, di eritropoietina.

Questa metodica ha il vantaggio di ridurre in maniera significativa il rischio trasfusionale, ma presenta difficoltà logistiche per il paziente e per la struttura ospedaliera (legate al prelievo e allo stoccaggio del sangue), può danneggiare le riserve ematiche del paziente (è opportuno attenersi strettamente alle controindicazioni citate) e presenta l'annoso problema dei predepositi non utilizzati. Questi, che a seconda delle statistiche rappresentano tra il 20 e il 73% del totale dei predepositi (in Italia, nel 2003 si trattava di 44028 unità, pari al 33% delle unità predepositate⁽¹¹⁾), non possono essere utilizzati per la trasfusione allogenica, ma devono essere distrutti, determinando un'enorme spreco di risorse e di sangue (12).

(i) Emodiluizione normovolemica

Scopo dell'emodiluizione normovolemica è ottenere una riserva di sangue autologo prelevando, al momento della preanestesia, un volume ematico calcolato che viene rimpiazzato con un equivalente volume di colloidi. Durante l'intervento si realizza una perdita di sangue relativamente povero di cellule ematiche, poiché l'Hct è basso. La perdita può poi essere rimpiazzata, al termine della fase emorragica dell'intervento, con il sangue prelevato, ricco di cellule.

Un ulteriore vantaggio dell'emodiluizione, e quindi della riduzione dell'Hct, è la riduzione della viscosità ematica, con miglioramento della perfusione tissutale (effetto antisludge).

Ovviamente, l'emodiluizione normovolemica non è applicabile nei pazienti anemici o cardiopneumopatici gravi.

3.2 Tecniche di emostasi

Ricordiamo che per emostasi si intende l'arresto di un sanguinamento sia arterioso

che venoso. L'emostasi può avvenire spontaneamente grazie al fenomeno della coagulazione o essere indotta meccanicamente come accade in chirurgia ove rappresenta una parte determinante dell'atto operatorio.

È possibile distinguere tra:

- **Emostasi preventiva pre-operatoria.**

Eseguita prima dell'intervento essa mira a ridurre o arrestare l'afflusso di sangue in un determinato distretto mediante l'apposizione di lacci o bende. Serve a rendere esangue il campo operatorio ed è usata soprattutto in ortopedia negli interventi sugli arti. È da considerare transitoria in quanto la metodica non può essere protratta oltre i 30-45 minuti donde evitare problemi di ischemia ad alcune strutture.

- **Emostasi preventiva intra-operatoria temporanea.**

Adoperata soprattutto in chirurgia vascolare consiste nell'arrestare il flusso di sangue comprimendo con lacci o pinze speciali dette angiostati la porzione distale e quella prossimale del vaso rispetto al segmento sul quale bisogna intervenire. Finito il tempo dell'intervento i lacci o gli angiostati verranno rimossi.

- **Emostasi preventiva intra-operatoria definitiva.**

Rappresenta il primo momento, fondamentale, della chirurgia demolitiva. La struttura che deve essere asportata viene privata dell'apporto di sangue ricercando e bloccando i vasi afferenti. Questi vasi verranno sezionati dopo averli chiusi tra due lacci o tra due pinze emostatiche. Ciò contribuirà a diminuire l'afflusso sanguigno in modo significativo ma quasi mai ad arrestarlo completamente per il gran numero di afferenze vascolari presenti in quasi tutti gli organi, spesso così numerose ed esigue da renderne laboriosa e superflua la emostasi preventiva.

- **Emostasi temporanea.**

Quella che serve a bloccare una emorragia improvvisa in corso di intervento mediante compressione diretta del vaso o mediante controllo più a monte dell'afferenza principale. Ad essa segue di regola una emostasi definitiva.

È possibile ottenere l'emostasi oltre che con i metodi descritti anche facendo ricorso ad altre metodiche o strumenti. Naturalmente verrà adoperato il sistema ritenuto più idoneo alla circostanza e quello che offre maggiori garanzie di tenuta nel tempo. Ciò vale a scongiurare uno delle più temibili complicanze degli interventi chirurgici, l'emorragia post-operatoria.

L'emorragia può essere localizzata o diffusa a nappo, interna o esterna, abbondante o modesta e può avere origine da arterie, vene o capillari; in ogni caso costituisce sempre una grave minaccia per la capacità del paziente di controbilanciare la riduzione di volume di sangue circolante. Se non viene tenuta sotto controllo, può provocare uno shock ipovolemico, ipossia con insufficienza multiorgano o aritmie cardiache.

La prevenzione ed il controllo dell'emorragia sono di importanza vitale in chirurgia ed i supporti disponibili svolgono un ruolo essenziale nell'emostasi chirurgica, tuttavia anche l'esperienza dell'operatore risulta importante ai fini di ottimizzare l'utilizzo dei vari sistemi meccanici, termici o agenti chimici. Benché le scoperte scientifiche offrano sempre più validi supporti tecnologici per ridurre la perdita ematica durante l'intervento, i principi di base della tecnica chirurgica rimangono imperativi. I sistemi a disposizione per il raggiungimento dell'emostasi sono molto vari e dipendono dal punto in cui essa è necessaria.

In generale i supporti per l'emostasi chirurgica vengono classificati in:

- **Sistemi meccanici**

- Esterni**

1. lacci emostatici
2. medicazioni compressive
3. pezze o garze imbevute di soluzione fisiologica calda tenute per qualche minuto su ampie superfici cruentate e che presentano emorragie diffuse non controllabili diversamente,
4. compressione manuale o digitale

- Interni**

1. compressione manuale o digitale diretta
2. pinze emostatiche

3. clip legatura sutura
4. controllo vascolare (clamp lacci torniquet)
5. endostapler
6. dissettore ultrasuoni Cusa
7. compressioni
8. gelatine riassorbibili
9. cellulosa ossidata rigenerata

Tutti questi sistemi sono in grado di bloccare l'emorragia grazie ad un'azione prettamente meccanica esercitata a livello dell'emostasi, si conseguenza sono in grado di agire nel processo di emostasi primaria. Sono tecniche molto valide quando il punto di sanguinamento è facilmente individuabile e rientrano nella normale pratica chirurgica.

- **Sistemi termici**

1. Dispositivo monopolare o bipolare
2. Elettrocoagulatore a plasma-ioni Argon Beam
3. Harmonic scalpel
4. Tissue Link Floating Ball
5. Ligasure vessel sealing system

Tutti questi metodi sono in grado di bloccare l'emorragia perché provocano la denaturazione del collagene a causa delle elevate temperature che generano, sono metodi efficaci che però presentano lo svantaggio di poter portare a delle lesioni permanenti del tessuto trattato.

- **Agenti chimici**

1. Collagene
2. Colla a base di fibrina
3. Trombina
4. Colla a base di cianoacrilati
5. Alcool

Bibliografia

1. NHS SHOT Annual Report, 1996-1997.
2. George CD, Morello PJ: Am J Surg 1986;152:329-337.
3. Jagoditsch M. et al.: Dis Colon Rect 2006;49:1116-1130:
4. Kooby DA et al.: Ann Surg 2003;237:860-870.
5. Yeh JJ et al.: Br J Surg 2007;94:466-472.
6. Amato A, Pescatori M: The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4.
7. Hebert PC et al: N Engl J Med 1999;340:409-417.
8. Istituto Superiore di Sanità: Registro del Sangue e del Plasma. Rapporto 2003. Rapporti ISTISAN 04/36.
9. Blood Safety in the European Community: An Initiative for Optimal Use. Consensus Conference 1999.
10. Spence RK: Surgical Red Blood Cell Transfusion Practice Policies. Am J Surg 1995;170:3S-15S.
11. Istituto Superiore di Sanità: Registro del Sangue e del Plasma. Rapporto 2003. Rapporti ISTISAN 04/36.
12. Spahn D et al.: Anesthesiology 2000;93:242-255 ; Larocque BJ et al.: Transfusion 1994;37:463-467.
13. Ballantyne GH, Leahy PF, Modlin IM: Laparoscopic Surgery. W.B. Saunders Company – Philadelphia, USA.
14. Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ: Gastroenterological Endoscopy. Georg Thieme Verlag – Stuttgart, Germany.

CAPITOLO 4

SCOPO DELLO STUDIO

Ridurre la perdita ematica e di conseguenza di sangue ed emoderivati è uno dei target di sviluppo della chirurgia in generale. Le motivazioni sono legate a: rischio trasfusionale, ai costi elevati e motivi religiosi. Tra le tecniche che contribuiscono a minimizzare le perdite ematiche ricordiamo l'attento e meticoloso rispetto dei piani anatomici ed un'accurata emostasi, ricorso alla ipotensione intraoperatoria per il controllo dei grandi sanguinamenti, utilizzo di elettrocoagulatori e di plasma expanders.

I supporti emostatici di natura meccanica, termica o chimica e l'esperienza dell'operatore svolgono un ruolo essenziale nel controllo nell'emostasi chirurgica.

I sistemi a disposizione per il raggiungimento dell'emostasi sono molto vari e dipendono dal punto in cui essa è necessaria. In generale i supporti per l'emostasi chirurgica vengono classificati in: sistemi meccanici (esterni ed interni), sistemi termici ed agenti chimici.

Una problematica molto frequente in chirurgia è rappresentata dall'emostasi di vaste aree in cui il sanguinamento non è determinato da un singolo vaso, ma da tante piccole bocchette vascolari, come per esempio nelle zone di sferitoneizzazione dello scavo pelvico, o, ancora peggio dal punto di vista della difficoltà, nelle trance, cioè nelle sezioni di organi parenchimatosi, quali: fegato, rene, e pancreas. A questo livello occorre procedere con delle metodiche di emostasi più sofisticate, rappresentate dall'utilizzo di elettrobisturi e colle biologiche.

Presso il nostro Centro l'utilizzo dell'elettrobisturi, durante l'intervento chirurgico di resezione epatica, è finalizzato sia alla transezione parenchimale che alla contemporanea coagulazione della trancia di sezione. Per meglio favorire quest'ultimo processo si associa l'aggiunta di gocce d'acqua durante l'azione dell'elettrobisturi. In questo modo il calore sviluppato dal bisturi provoca l'evaporazione dell'acqua con un conseguente incremento di diffusione del calore attraverso i tessuti parenchimatosi e denaturazione del collagene con conseguente azione emostatica. L'utilizzo di acqua inoltre è in grado di ridurre l'adesione della

lama del bisturi elettrico al tessuto parenchimoso dovuta all'eccessiva temperatura nella limitata zona di applicazione. Questo metodo però presenta lo svantaggio di poter portare a delle lesioni permanenti del tessuto trattato. Un altro approccio attuale al controllo dell'emostasi nel sanguinamento cosiddetto "a nappo", cioè intere superfici che trasudano sangue è l'utilizzo delle colle. Nella pratica clinica negli ultimi anni si è consolidato l'utilizzo di colle sintetiche, per esempio a base di derivati del cianacrilato, e di colle identificate col termine di colle biologiche. Il loro utilizzo è selettivamente testato in relazione alle condizioni anatomiche ed anatomico-funzionali che si devono trattare. La colla biologica ha avuto una applicazione un po' più diffusa negli ultimi tempi come rinforzo e protezione di anastomosi intestinali, pancreatiche, e sono inoltre utilizzate, con grande efficacia, per favorire l'emostasi delle trancie di sezioni, dopo la resezione di parti di visceri parenchimosi, quali fegato e rene. Esse esplicano la loro azione emostatica intervenendo sui processi di emostasi secondaria caratterizzata dalla stabilizzazione dell'aggregato piastrinico mediato dall'attivazione della fibrina. Rappresentano inoltre sistemi molto ben tollerati dall'organismo, tuttavia per la loro attività si prestano soprattutto ad essere utilizzati come rinforzo e protezione di anastomosi e come emostatici nel caso di resezioni di organi parenchimosi in cui i vasi principali siano stati preventivamente clampati.

Alla luce di quanto esposto è nata inizialmente l'idea di sostituire l'acqua con una soluzione iperosmotica al fine di facilitare una disidratazione dei tessuti lungo la trancia di sezione e conseguentemente ridurre il sanguinamento della stessa.

Successivamente, grazie alla collaborazione con il gruppo di Tecnologia Farmaceutica del Dipartimento di Scienze farmaceutiche dell'Università di Padova, si è pensato di sviluppare alcune soluzioni che portino alla riduzione del sanguinamento sfruttando i meccanismi di emostasi primaria e secondaria.

A tale scopo durante questo lavoro di tesi è stata valutata l'attività emostatica, disidratante e cauterizzante di alcune soluzioni con azione sostitutiva o coadiuvante al bisturi elettrico riaprendo la possibilità di intervenire nel trattamento recettivo epatico con una gamma maggiore di tecniche chirurgiche. I Componenti della formulazione verranno identificati con le sigle α , β , γ e δ .

(β): Sale d'Alluminio - Alluminio Cloruro Esaidrato: $\text{Al Cl}_3 \times 6 \text{ H}_2\text{O}$

(α): Sale di Ferro - Ferro Cloruro: Cloruro Ferrico: $\text{Fe}^{3+} \text{ Cl}_3$

(δ): Metilcellulosa

(γ): Sale di Cloruro di Sodio: Na Cl

CAPITOLO 5

MATERIALI E METODI

Già nel 1867 il Dott. Giosuè Marcacci (1) scriveva di alcuni suoi studi sull'azione coagulante di alcuni sali da impiegare nel trattamento di aneurismi. L'attenzione del Dott. Marcacci si è focalizzata sulle seguenti soluzioni: acqua del Pagliari (soluzione a base di solfato di alluminio e potassio), percloruro di ferro a diverse concentrazioni, acetato di sesquiossido di ferro, cloruro doppio di allumina e ferro, percloruro ferromanganico, soluzione di percloruro di ferro e cloruro di sodio, soluzione di solfato neutro di sesquiossido di ferro e potassio, acido tannico, acido citrico.

Esso aveva già notato che quasi tutte le soluzioni in grado di indurre coagulo del sangue, se utilizzate in eccesso erano in grado di portare allo scioglimento dello stesso e di conseguenza nel suo lavoro di ricerca aveva cercato di stabilire le proporzioni necessarie affinché questo fenomeno non si verificasse.

Marcacci distingueva due tipi di coagulo: *coagulo fibrinoso stratificato* che si presentava molle e sanguigno e *coagulo informe*. Una guarigione buona, durevole e sicura poteva essere ottenuta solo producendo dei coaguli fibrinosi.

Analogamente alle esperienze fatte dal Dott. Marcacci questo studio si è focalizzato nella valutazione dell'attività di alcune sostanze denominate α , β , γ e δ , al fine di favorire il processo di emostasi durante gli interventi di resezione epatica.

5.1 Caratteristiche dei componenti selezionati

Tutti i sali selezionati sono caratterizzati dall'essere solubili in acqua e di portare alla formazione di soluzioni acquose a pH acido.

Essi sono stati selezionati per la loro attività coagulante legata ad una interazione con i processi di emostasi secondaria e per la loro attività cauterizzante. In letteratura vengono riportati i seguenti dati di tossicità per i diversi composti selezionati:

Tabella I. Dati di tossicità acuta riportati in letteratura per i composti selezionati.

Composto	Tossicità
α	DL50 intraperitoneale topo 260 mg/kg
β	DL50 orale ratto 3450 mg/Kg
γ	DL50 orale ratto 3000 mg/Kg
δ	Non viene assorbito né per via sistemica né per via orale

Alle soluzioni dei sopracitati sali sono state aggiunte quantità variabili della sostanza δ al fine modificarne la viscosità e sfruttare un possibile effetto di emostasi legato alla formazione di una barriera meccanica da parte del gel.

5.2 Parte sperimentale

Gli esperimenti messi a punto in questo lavoro di tesi sono suddivisi in due parti:

- 1) esperimenti *in vivo* su modello animale semplice: il ratto
- 2) esperimenti *in vivo* su modello animale complesso: il maiale.

1) esperimenti *in vivo* su ratto

Gli esperimenti sono stati realizzati utilizzando il ratto (ratto *Sprague Dawley* da 500 g) quale modello animale. Gli esperimenti sono stati condotti mantenendo gli animali anestetizzati mediante protossido d'azoto; previa incisione addominale mediana, si è provveduto alla liberazione degli ancoraggi epatici alla cavità addominale ed alla successiva interruzione tramite forbice chirurgica del parenchima epatico del ratto. Al sanguinamento conseguente al taglio netto della forbice, ho risposto depositando nella trancia del piccolo lobo epatico sezionato, la soluzione in considerazione, osservando l'effettiva o meno azione coagulante della stessa.

La soluzione inizialmente testata è stata quella costituita da una miscela dei sali α e γ , in rapporto 1:2, disciolti in acqua, in cui al sale α vengono riconosciute proprietà coagulanti mentre al sale γ un'attività semplicemente coadiuvante. La soluzione

appare possedere una buona attività coagulante tuttavia facilmente scende nella cavità addominale con conseguente formazione di numerosi coaguli (Figura 1).

Tabella II. Composizione della soluzione acquosa inizialmente valutata.

Componente	Concentrazione (%)
α liquido	8,00%



Figura 1. Applicazione di una soluzione acquosa all'8% di α e 16.7% di γ .

Il passo successivo è stato quello di valutare l'effetto di concentrazioni inferiori di α al fine di determinare la concentrazione limite con la quale si verificano i processi coagulativi (Tabella III).

Tabella III. Esperimenti effettuati al fine di identificare la concentrazione di ferro critica per la formazione di coagulo.

Exp	Concentrazione di α (%)	Concentrazione di γ (%)	Concentrazione di δ (%)	Tipo di animale utilizzato	Osservazioni
1	8	16,7	0	Ratto	Formazione di coaguli intra-addominali
2	4	8,8	0	Ratto	Formazione di coaguli intra-addominali
3	2,68	4	0	Ratto	Formazione di coaguli intra-addominali
4	2,01	3,5	0	Ratto	Formazione di coaguli intra-addominali

I risultati ottenuti hanno messo in evidenza che l'azione coagulante di α è funzione

della sua concentrazione ed in particolare la sua attività coagulante si esplica a concentrazioni superiori al 6%.

Tuttavia si ripropone il problema legato alla discesa della soluzione all'interno della cavità addominale del ratto con conseguente formazione di numerosi coaguli. Questo inconveniente è stato risolto formulando la soluzione di α in forma di gel, utilizzando δ in percentuali del 6% quale idrocolloide ad azione gelificante.

Prima di testare il gel contenente α è stata valutata l'eventuale attività di emostasi del solo gel in quanto può manifestare un'azione di barriera meccanica (Figura 2).

Il gel, applicato nel ratto, si è dimostrato in grado di mantenere l'attività coagulante della soluzione e grazie alle sue proprietà bioadesive di non creare danni a livello della cavità addominale (Figura 3).

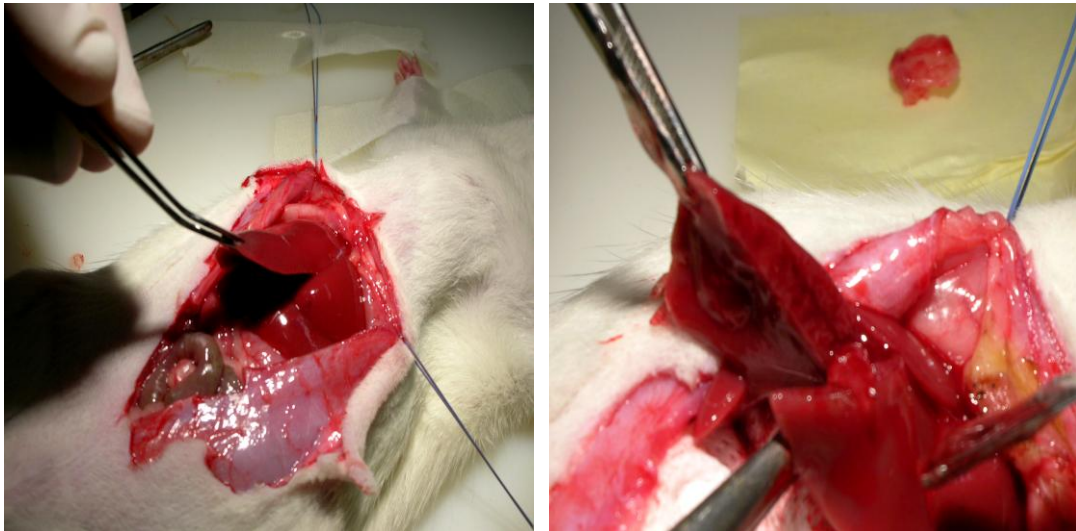


Figura 2. Applicazione del gel di δ al 6%.

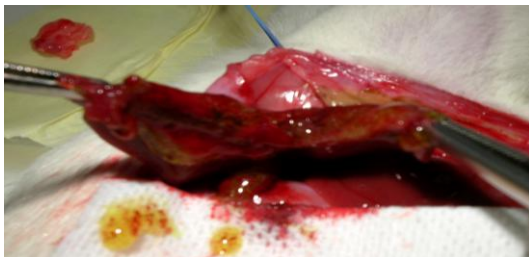


Figura 3. Applicazione del gel contenente α .

La consistenza del gel sembra inoltre fornire un ulteriore effetto emostatico legato alla sua capacità di agire da barriera meccanica.

Negli esperimenti successivi è stata aggiunta alla soluzione di α una soluzione acquosa del sale β , al fine di mantenere l'effetto coagulante ed ottenere anche un effetto caustico legato alla presenza di β .

La prima valutazione è stata effettuata utilizzando la soluzione di β , il risultato ottenuto è riportato in figura 4.



Figura 4. Effetto dell'aggiunta di una soluzione di β alla trancia epatica.

La figura mostra che la soluzione di β non è in grado di favorire l'emostasi della trancia di sezione, tuttavia è visibile un parziale effetto cauterizzante come riportato in letteratura (2). Ho pertanto provveduto all'aggiunta di una soluzione di α alla stessa sezione di trancia. Le immagini riportate in Figura 5 mettono in evidenza la sorprendente azione coagulante di α .

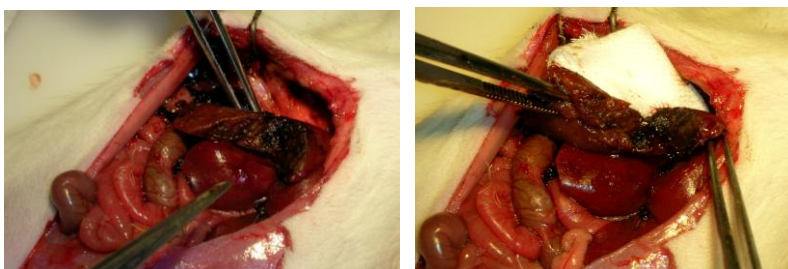


Figura 5. Effetto dell'aggiunta di una soluzione di α alla sezione di trancia epatica trattata con β .

A questo punto si è voluto valutare l'effetto dell'associazione tra i due sali α e β somministrati in forma di soluzione, l'effetto di questa associazione è riportato in

figura 6. Per poter mantenere le concentrazioni dei sali α e β elevate si è deciso di escludere dalla formulazione il sale γ in quanto possiede solo un'azione coadiuvante.

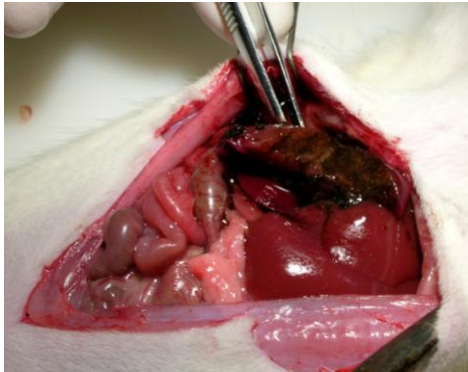


Figura 6. Effetto dell'utilizzo di una soluzione al 6% di α e 15% di β sulla sezione di trancia epatica.

I risultati osservati dimostrano l'effetto sinergico delle due sostanze ma permane la diffusione dei coaguli in cavità addominale.

Per ovviare a tale complicanza si è deciso di formulare un gel contenente entrambi i sali. L'effetto dell'applicazione di questa formulazione (Figura 7) dimostra un'emostasi più accurata della trancia di sezione scevra di coaguli.

Visti i risultati positivi ottenuti nel ratto si è deciso di passare ad impiego del maiale quale modello animale in quanto si avvicina maggiormente all'uomo ed in cui è possibile valutare anche l'effetto coagulante del gel in presenza di una pressione arteriosa maggiore.

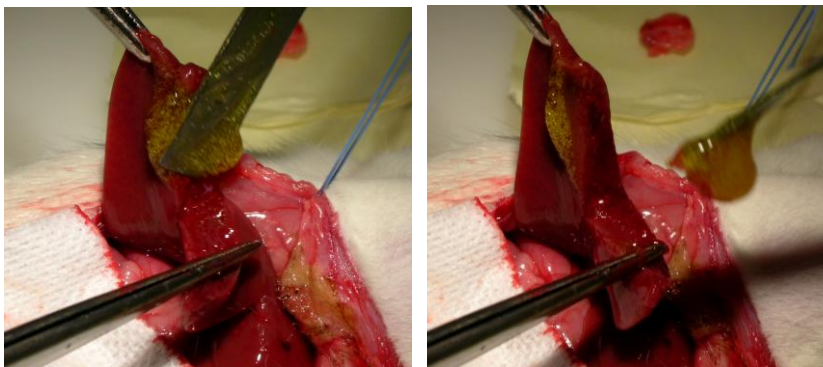


Figura 7. Immagini di resezione epatica su ratto con l'ausilio del gel contenente il 6% di α ed il 15% di β .

2) Esperimenti *in vivo* su maiale

Alla luce dei risultati ottenuti con le prove su ratto sono stati realizzati degli esperimenti operando su maiale. Gli esperimenti sono stati condotti mantenendo gli animali anestetizzati mediante protossido d'azoto 28-29% , O₂ 70% sevorane 1-2% ed esmeron 50 mg al bisogno. Previa incisione addominale mediana si è provveduto alla liberazione degli ancoraggi epatici alla cavità addominale ed alla successiva interruzione tramite forbice chirurgica del parenchima epatico del maiale. Al sanguinamento conseguente al taglio netto della forbice, ho risposto depositando nella trancia del lobo epatico sezionato, la soluzione in considerazione, osservando l'effettiva o meno azione coagulante della stessa.

Come emerge dalle foto riportate in figura 8 il preparato sembra non aderire alla trancia parenchimale pur conservando l'attività coagulante e cauterizzante dimostrata precedentemente nel ratto. All'osservazione macroscopica è evidente che l'effetto finale della formulazione si avvicina notevolmente all'effetto esercitato da bisturi elettrico nell'uomo.

Per ovviare alla problematica riscontrata nel precedente esperimento si è deciso di valutare l'attività di soluzioni viscosse contenenti entrambi i sali. Le soluzioni preparate hanno quantità variabili di sali α , β con un range di concentrazioni compreso tra 6 e 9% per α e 12 e 25% per β , viscosizzate con lo 0,9% di δ .

Tali soluzioni sono state inizialmente testate su ratto in quanto modello animale meno evoluto.

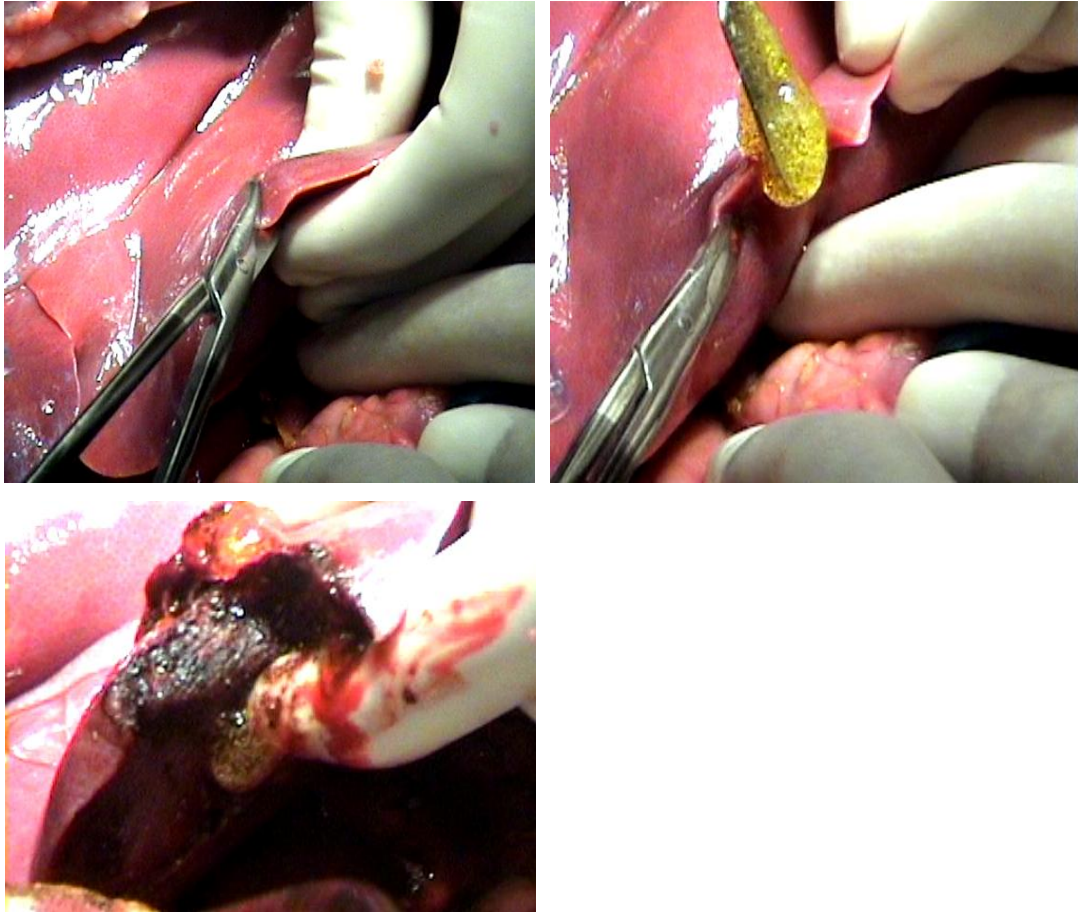


Figura 8. Immagini di resezione epatica su maiale con l'ausilio del gel formulato.

Le immagini delle soluzioni testate su ratto vengono riportate in figura 9. Le immagini mettono in evidenza che la soluzione contenente il 6% di α e il 15% di β presenta un'attività ottimale.

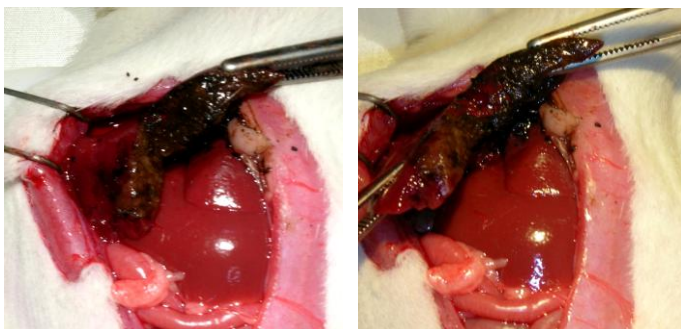


Figura 9. Immagini di resezione epatica su ratto con l'ausilio della soluzione al 6% di α , il 15% di β e 0,9% di δ .

Dati i risultati ottenuti si è deciso di testare questa soluzione su maiale, l'effetto di tale soluzione è riportato in figura 10.

Dalle immagini di figura 10 si evince che la soluzione testata dimostra un'attività coagulante, cauterizzante e disidratante lungo la trancia di sezione trattata. Al fine di quantificare il danno tissutale, il margine di resezione è stato sottoposto ad esame istologico riportato in figura 11.

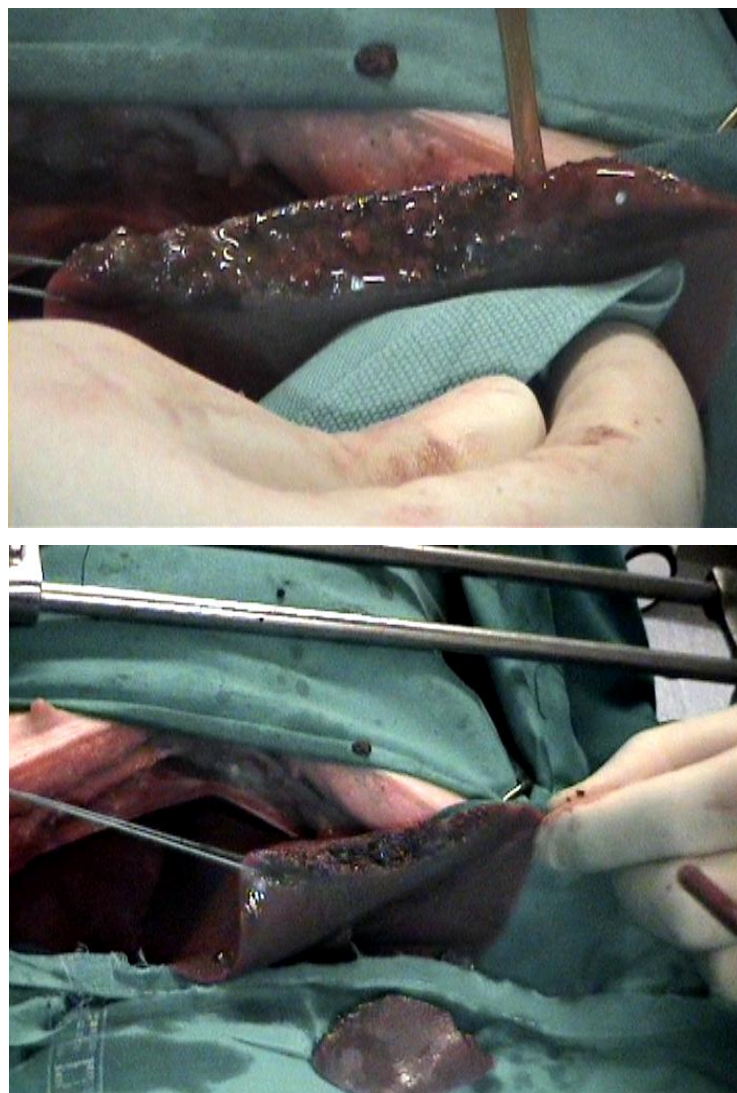


Figura 10. Immagini di resezione epatica su maiale con l'ausilio della soluzione al 6% di α e il 15% di β .

Alla luce del colloquio con il Prof. M. Rugge è emerso che l'estensione del danno parenchimale creato dalla soluzione testata è notevolmente inferiore a quello generato dall'utilizzo del bisturi elettrico utilizzato sullo stesso animale come confermato dal referto istologico riportato in figura 11.


	<p>UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA FACOLTÀ DI MEDICINA & CHIRURGIA Dipartimento di Scienze Mediche Diagnostiche & Terapie Speciali</p>
<p>35121 PADOVA, VIA ARISTIDE GABELLI, 61</p>	
<p>Unità Operativa di Anatomia Patologica Il direttore: prof. Massimo Rugge</p>	
<p>REPERTO MACROSCOPICO [CLM] Porzione di fegato (peso grammi 8, dimensioni cm 5 x cm 2,5 x cm 1,5) inviato come di maiale. Il materiale inviato si esamina istologicamente <i>in toto</i> con sezioni perpendicolari al margine di resezione.</p>	
<p>Informazioni cliniche (come segnalate in richiesta) - Test di sostanza con effetto cauterizzante e coagulante</p>	
<p>DIAGNOSI Fegato nei limiti di norma.</p>	
<p>- Il margine della resezione (riferito come sede di applicazione della sostanza cauterizzante/ coagulante) è netto e le alterazioni regressive epiteliali si estendono per uno spessore valutabile in 200 micron.</p>	
<p>- Si attendono ulteriori campioni per valutazioni comparative</p>	
<p>L'esaminatore Prof M Rugge</p>	

Figura 11. Referto istologico del pezzo resecato con l'utilizzo della soluzione al 6% di α e il 15% di β .



REPERTO MACROSCOPICO [CLM]

Porzione di fegato (peso grammi 4, dimensioni cm 2,5 x cm 2 x cm 1,3) inviato come di maiale, con margine di resezione effettuato con elettrobisturi. Il materiale inviato si esamina istologicamente *in toto* con sezioni perpendicolari al margine di resezione.

Informazioni cliniche (come segnalate in richiesta)

- Valutazione comparativa del danno tissutale tra sostanza con effetto cauterizzante e coagulante (materiale già esaminato) ed elettrobisturi

DIAGNOSI

Fegato nei limiti di norma.

VALUTAZIONE COMPARATIVA

ELETTROBISTURI

- Il margine della resezione ha profilo irregolare.
- Il confine tra le alterazioni regressive epiteliali in corrispondenza del margine di resezione e il tessuto epatico sottostante è mal demarcato.
- Le alterazioni regressive si estendono per uno spessore variabile (compreso tra 525 e 1283 micron).

SOSTANZA CAUTERIZZANTE/COAGULANTE

- Il margine della resezione ha profilo regolare.
- Il confine tra le alterazioni regressive epiteliali in corrispondenza del margine di resezione e il tessuto epatico sottostante è netto.
- Le alterazioni regressive epiteliali si estendono per uno spessore variabile (compreso tra 42 e 272 micron).

Figura 12. Referto istologico del pezzo resecato con l'utilizzo di bisturi elettrico.

Dai risultati ottenuti è emerso che la concentrazione ideale di α è compresa tra il 6 e il 7% in quanto una concentrazione maggiore sembra indurre effetti opposti a quelli ricercati tra cui la formazione di coaguli spugnosi molli e informi, come descritto dal Dott. Marcacci nei suoi studi.

Di conseguenza, sono stati effettuati ulteriori studi al fine di identificare la concentrazione ideale del componente β , che ricordiamo possedere un'azione cauterizzante. In questi studi è stata valutata l'attività di soluzione a concentrazione crescente di β con un range compreso tra il 16 e il 25%, mantenendo costante le quantità di α e δ . Macroscopicamente nel ratto il risultato migliore è stato ottenuto con la soluzione contenente il 6% di α , il 20% di β e lo 0.9% di δ (Figura 13).

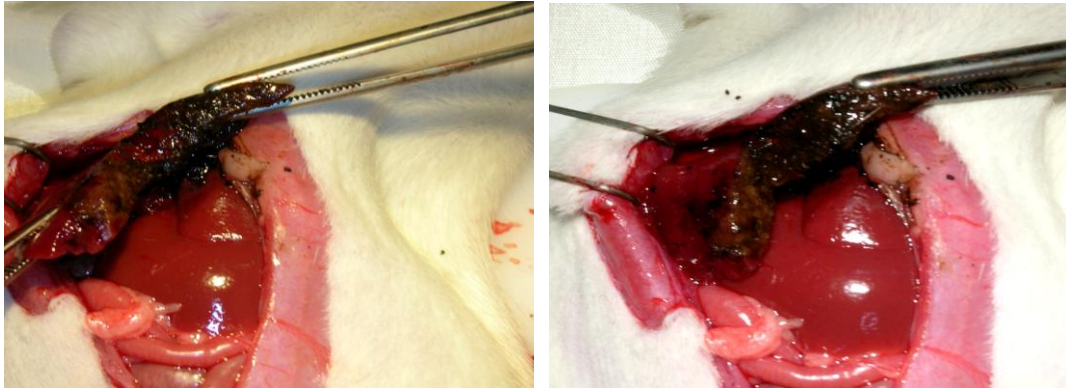


Figura 13. Immagini di resezione epatica su ratto con l'ausilio della soluzione al 6% di α , il 20% di β e 0.9% di δ

In considerazione dei risultati ottenuti con il topo la stessa soluzione è stata testata sul maiale. L'effetto finale è riportato in figura 14 ed è comparabile a quello riscontrato sul ratto. Necessita comunque l'utilizzo di punti in Prolene 3.0 al fine di suturare i vasi sanguigni di maggior calibro.

Alla luce del risultato ottenuto nell'ultimo esperimento si è provveduto a rivalutare la soluzione contenente al 6% di α , 20% di β e 0.9% di δ sottoponendo un nuovo animale ad un intervento chirurgico di resezione epatica maggiore al fine di convalidare le precedenti osservazioni (figura 15, 16).

La trancia resecata in quest'ultimo intervento è stata nuovamente sottoposta ad analisi istologica. Il referto riportato in figura 17 evidenzia ancora una volta come l'estensione del danno parenchimale creato dalla soluzione testata è compreso tra 42 e 272 micron cioè ancora notevolmente inferiore a quello generato dall'utilizzo del bisturi elettrico.

In quest'ultima esperienza abbiamo raggiunto la consapevolezza che attualmente la soluzione composta da 6% di α , 20% di β e 0.9% di δ è il punto di partenza verso i nuovi orizzonti della chirurgia sperimentale.

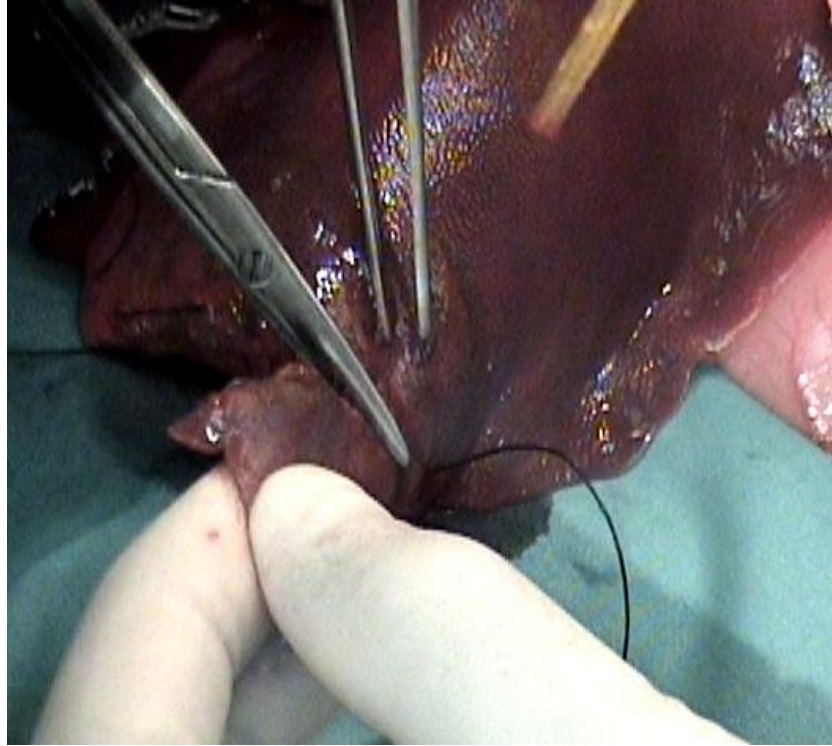


Figura 14. Immagini di resezione epatica su maiale con l'ausilio della soluzione al 6% di α , 20% di β e 0.9% di δ

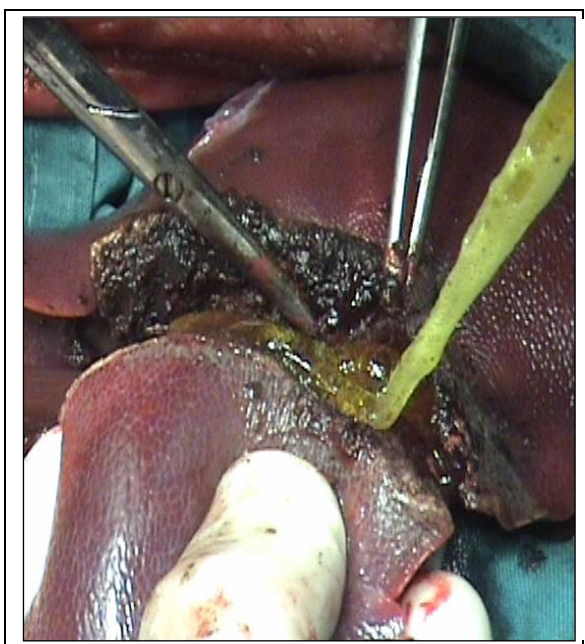
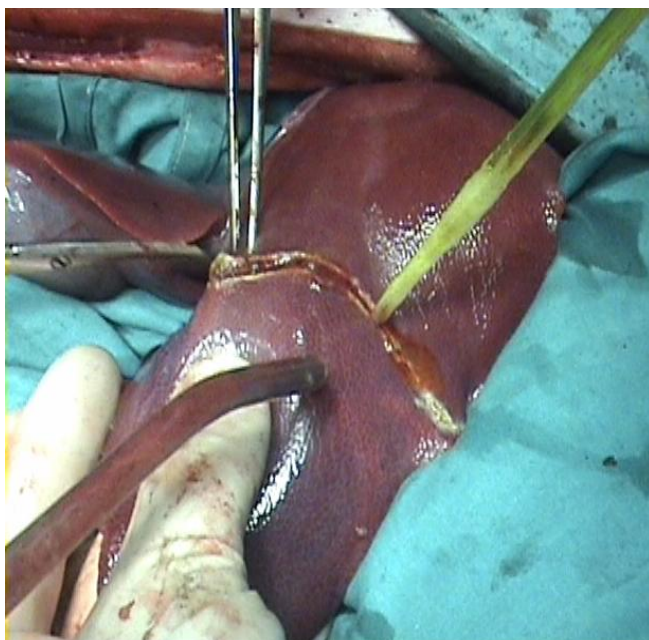


Figura 15. Immagini di intervento di resezione epatica su nuovo maiale con l'ausilio della soluzione al 6% di α , 20% di β e 0.9% di δ

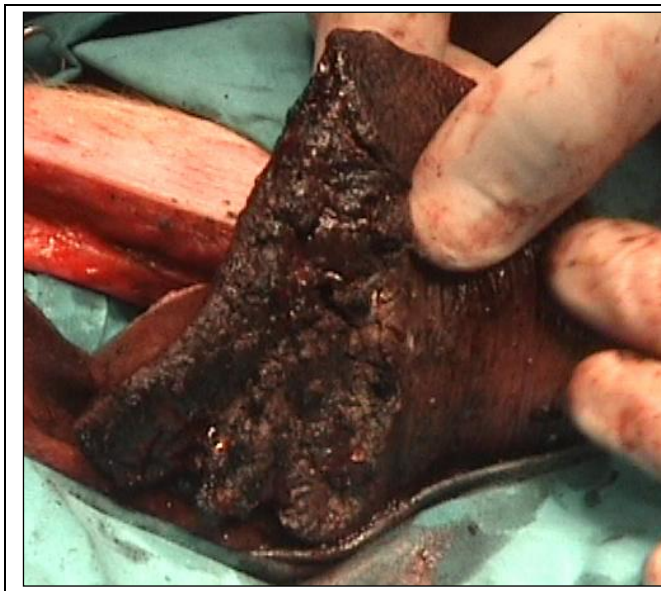
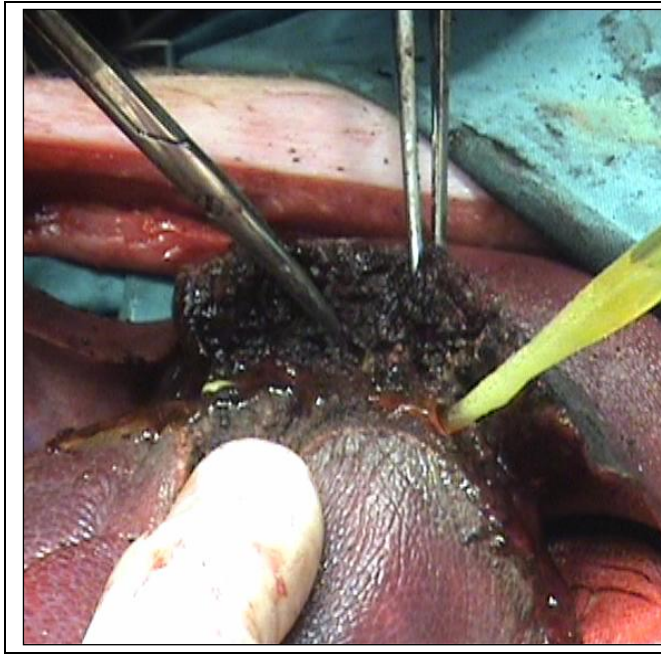


Figura 16. Trancia di sezione dopo l'ausilio della soluzione al 6% di α , 20% di β e 0.9% di δ

Bibliografia

1. G. Marcacci, Settantatrè Nuovi esperimenti fatti con alcuni coagulanti il sangue, Siena Febbraio 1867.
2. Farmacopea Italiana Ufficiale XII ed, Zecca dello Stato, 2009.

CAPITOLO 6

CONCLUSIONI

Presso il nostro Centro l'utilizzo dell'elettrobisturi, durante l'intervento chirurgico di resezione epatica, è finalizzato sia alla transezione parenchimale che alla contemporanea coagulazione della trancia di sezione. Per meglio favorire quest'ultimo processo si associa l'aggiunta di acqua durante l'azione dell'elettrobisturi in modo che il calore sviluppato da quest'ultimo ne provochi l'evaporazione con un conseguente incremento di diffusione del calore attraverso i tessuti parenchimatosi nei quali provoca la denaturazione del collagene con conseguente azione emostatica. L'utilizzo di acqua inoltre è in grado di ridurre l'adesione della lama del bisturi elettrico al tessuto parenchimatoso dovuta all'eccessiva temperatura nella limitata zona di applicazione.

Questo metodo però presenta lo svantaggio di poter portare a delle lesioni permanenti del tessuto trattato.

Da tale osservazione è nata inizialmente l'idea di sostituire l'acqua con una soluzione iperosmotica al fine di facilitare una disidratazione dei tessuti lungo la trancia di sezione e conseguentemente ridurre il sanguinamento della stessa. Grazie alla collaborazione che ho sviluppato durante questo lavoro di tesi con il gruppo di Tecnica farmaceutica, del Dipartimento di Scienze farmaceutiche dell'Università di Padova, siamo riusciti a sviluppare una formulazione in grado di apportare sia un'attività di tipo cauterizzante che coagulante con azione sostitutiva o coadiuvante al bisturi elettrico. I Componenti della formulazione verranno identificati con le sigle α , β , γ e δ .

(β): Sale d'Alluminio - Alluminio Cloruro Esaidrato: $AlCl_3 \cdot 6H_2O$

(α): Sale di Ferro - Ferro Cloruro: Cloruro Ferrico: $Fe^{3+}Cl_3$

(δ): Metilcellulosa

(γ): Sale di Cloruro di Sodio: Na Cl

Gli esperimenti realizzati hanno permesso attualmente di selezionare la formulazione ottimale contenente il 6% del sale α con azione coagulante, il 20% del sale β con azione cauterizzante e lo 0,9% di δ come agente viscosizzante.

I risultati ottenuti sono testimoniati dal referto istologico che conferma che il danno tissutale provocato dalla nostra formulazione è inferiore a quello provocato dalle normali condizioni di utilizzo del bisturi elettrico, sia in termini di estensione parenchimale sia in termini di necrosi da danno tissutale. Le immagini raccolte testimoniano la capacità della soluzione di portare ad una emostasi controllata dei tessuti parenchimatosi, rispettando le strutture vascolari e permettendo, grazie alla fluidità della soluzione, di penetrare tridimensionalmente lungo la trancia di sezione permettendo l'emostasi dei tessuti sottostanti le strutture vascolari, inaccessibili alla cauterizzazione mediante bisturi elettrico. A favore della soluzione formulata risulta essere di importanza cruciale l'aspetto di tipo economico; un conto approssimato permette di ipotizzare che la quantità di soluzione necessaria per affrontare un intervento chirurgico di resezione epatica maggiore sia di circa 20 gr di soluzione corrispondente al valore commerciale delle materie prime di circa 2 euro.

Negli ultimi mesi, l'utilizzo e l'effetto della soluzione, sia in termini di tossicità a medio e lungo termine, sia in termini di efficacia, è stato testato su tessuti di natura morfologico-strutturale diversa dal parenchima epatico. Il risultato in termini di efficacia e tossicità a medio e lungo termine ottenuto, è sovrapponibile a quello nel trattamento del sanguinamento lungo la trancia di sezione epatica. Al contrario, la soluzione trova un minore utilizzo applicativo, in corso di sanguinamento con origine diretta da un vaso arterioso o venoso, dove il punto d'emostasi o le clip metalliche, ottengono il maggior successo di trattamento. La formulazione è stata brevettata come Invenzione Industriale ed è attualmente in corso una sperimentazione clinica al fine di commercializzare il trovato in questione.

Tale esperienza non dev'essere un punto d'arrivo ma solo il punto di partenza verso i nuovi orizzonti della chirurgia sperimentale.