



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche
"Pier Giuseppe Cevese"

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA in SCIENZE MEDICHE, CLINICHE E SPERIMENTALI
indirizzo in
SCIENZE CHIRURGICHE ED APPLICAZIONI TECNOLOGICHE
CICLO XX

Nuove tecniche e tecnologie per l'aumento di sicurezza ed efficacia nel trattamento chirurgico dell'epatocarcinoma

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Silvano Todesco

Coordinatore: Ch.mo Prof. Davide F. D'Amico

Supervisore: Ch.mo Prof. Umberto Cillo

Dottorando: Dr. Michele Valmasoni

data consegna tesi
31 gennaio 2008

Dietro ogni problema c'è un'opportunità.

Galileo Galilei

PARTE PRIMA.
INTRODUZIONE E DISAMINA DELLA BIBLIOGRAFIA.

Introduzione

Il carcinoma epatocellulare (HCC) rappresenta oggi l'ottava neoplasia più frequente dell'uomo ed una importante causa di morte nei pazienti affetti da cirrosi epatica: è responsabile di circa mezzo milione di decessi all'anno in tutto il mondo, costituendo la quarta neoplasia al mondo per mortalità. Nonostante i numerosi passi avanti nel campo chirurgico e trapiantologico, sono ancora pochi i pazienti che risultano al momento della diagnosi candidabili ad un trattamento radicale.

HCC dimensione del problema

L'epatocarcinoma costituisce il 4,6% di tutte le neoplasie dell'uomo: è al quinto posto per frequenza tra le neoplasie maschili (6,3% di tutti i tumori) e all'ottavo tra quelle femminili (2,7% di tutti i tumori).

Esistono marcate differenze per quanto riguarda incidenza, prevalenza, età di comparsa e prognosi fra differenti razze, popoli, sessi e gruppi etnici: esse riflettono le differenze nella natura, frequenza e momento di acquisizione dei fattori di rischio maggiori per la cirrosi (epatiti B e C, consumo cronico di alcool).

La sua incidenza riflette la distribuzione mondiale dei fattori di rischio; complessivamente le regioni industrializzate (Stati Uniti, Canada, Europa Occidentale), dove la diffusione delle epatiti virali a evoluzione cirrogena è minore, hanno una incidenza inferiore. L'incidenza mondiale media, in continuo aumento, è di 530.000 nuovi casi per anno: l'85% di questi insorgono nei paesi ad alta prevalenza di infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV), Africa Subsahariana, Asia, Cina, Giappone. Gli individui bianchi sono colpiti da HCC con una frequenza 2-3 volte inferiore rispetto agli Afro-Americani, i quali a loro volta sono affetti con una frequenza 2-4 volte inferiore rispetto ad Asiatici, Nativi Americani, Abitanti delle Isole del Pacifico. Tuttavia negli ultimi 20 anni l'incidenza negli Stati Uniti, Canada ed Europa dell'Est è aumentata del 70%, mentre la Cina e alcune regioni del Sud-Est Asiatico (Singapore, Shanghai, Taiwan) hanno mostrato un trend in discesa attribuibile ad una migliore prevenzione primaria: l'aumento nei paesi industrializzati dell'HCC è attribuibile per almeno il 50% all'aumento della diffusione della infezione da HCV.

I maschi sono colpiti con una incidenza da tre ad otto volte superiore rispetto alle donne, le quali, peraltro, presentano, a parità di stadio tumorale e di funzionalità epatica, una prognosi migliore: questa sarebbe attribuibile, secondo alcuni autori, alla presenza di recettori estrogenici nella neoplasia. Si è notata infatti un'alta incidenza nella neoplasia che insorge su cirrosi HBV-correlata della mutazione per il recettore estrogenico: tale evento si associa con un aumento della aggressività neoplastica; questa mutazione ovviamente non è sesso-dipendente, ma correla soprattutto con l'eziologia della cirrosi: l'infezione da HBV è molto più frequente nei maschi che non nelle donne.

L'epatocarcinoma, nonostante sia una neoplasia quasi esclusivamente dell'età adulta, può colpire anche l'età pediatrica. Nell'ultimo ventennio il picco di incidenza si è progressivamente spostato dall'età senile (>70 anni) alla fascia di età tra i 40 e i 60 anni. I paesi endemici per l'infezione da HBV invece presentano un picco attorno ai 40-50 anni.

La sua mortalità è virtualmente pari alla incidenza, essendo la sopravvivenza mediana dei pazienti di circa due anni.

L'epatocarcinoma può insorgere sia su fegato sano che su fegato cirrotico; nei paesi industrializzati la prevalenza della neoplasia su fegato sano è del 10 % del totale, mentre arriva al 50 % nei paesi in via di sviluppo: questa differenza è attribuibile principalmente alla distribuzione mondiale della epatite B. Infatti questo virus ha un duplice potenziale oncogenico, uno indiretto, rappresentato dalla induzione della cirrosi, e uno diretto, dovuto alla sua proteina X.

Il vero e principale fattore di rischio dell'epatocarcinoma è costituito dalla cirrosi epatica: la continua necrosi e rigenerazione parenchimale costituiscono un terreno fertile per la epato-carcinogenesi; l'incidenza di HCC su cirrosi è del 2,5-7% annuo. La causa della cirrosi costituisce anch'essa un importante fattore condizionante l'entità del rischio neoplastico. In generale le cirrosi a maggior rischio degenerativo sono quelle virali, mentre quelle su base autoimmunitaria (cirrosi biliare primitiva, epatiti autoimmuni) presentano il rischio minore. L'emocromatosi primitiva, una malattia su base genetica con accumulo epatico di ferro, presenta come stadio pre-neoplastico i cosiddetti "noduli ferro-privi".

Un particolare fattore di rischio, rilevante nei paesi in via di sviluppo e in particolar modo in Cina, è la aflatoossina B1, una proteina prodotta dall' *Aspergillus Flavus* che contamina normalmente i cereali: il suo potere oncogenico spiega in parte l'alta incidenza di HCC su fegato sano in queste regioni.

Il virus dell'epatite C costituisce oggi il 50-90% delle cause di HCC nei paesi industrializzati, e il 10-20% in quelli in via di sviluppo. La sua prevalenza è in aumento, a discapito di quella dell'HBV, grazie soprattutto all'introduzione della vaccinazione contro l'HBV.

L'Italia è un paese con una incidenza di HCC intermedia (8 casi/100.000/anno). Il 95% delle neoplasie insorge su fegato cirrotico; le cause predisponenti sono: cirrosi HCV (72%), cirrosi/epatite cronica B (10%), HBV+HCV o HBV+HdV (3%), cirrosi non-virali (15%). L'età media alla diagnosi riflette il trend dei Paesi Sviluppati. Il rapporto maschi:femmine è variabile da 2:1, per gli HCC HCV-correlati, a 8:1 per gli HCC HBV-correlati. La mortalità è pari a 5-11/100.000/anno.

Terapia dell'HCC. Stato dell'arte

Le opzioni terapeutiche per HCC sono numerose; esse costituiscono uno dei principali fattori prognostici, soprattutto per le neoplasie negli stadi precoci. Tali provvedimenti terapeutici sono distinti in curativi (resezione epatica, trapianto epatico, ablazione attraverso radiofrequenza e alcoolizzazione percutanea), palliativi (TACE, chemioterapia sistemica) e sintomatici. Per definizione, un trattamento è definito curativo quando si raggiunge una sopravvivenza libera da malattia di almeno 5 anni; palliativo quando aumenta la sopravvivenza del paziente senza modificarne l'esito comunque infausto. Nel caso dell' HCC invece tali concetti sono necessariamente diversi, a causa della cirrosi di base che limita la sopravvivenza ad un limite massimo. Dunque nei pazienti cirrotici si parla di trattamento curativo quando la lesione neoplastica risponde in modo completo e non va a peggiorare quella che è la sopravvivenza massima stimata del paziente. Per trattamento palliativo invece si intende un trattamento per il quale la risposta è parziale e che permette di migliorare la prognosi correlata all'HCC di poco e non in tutti i pazienti.

Trattamenti potenzialmente curativi

Chirurgia resettiva

La resezione chirurgica del nodulo neoplastico rappresenta oggi il gold standard terapeutico, in quanto fornisce i migliori risultati in termini di sopravvivenza. Tuttavia i pazienti che possono essere resecati sono una minoranza, in quanto spesso la diagnosi di HCC avviene in stadi di malattia neoplastica troppo avanzati, o perché la funzionalità epatica non lo permette. Da ciò deriva il grande ruolo affidato alla sorveglianza e alla diagnosi precoce dell'HCC. La migliore applicazione dei criteri di sorveglianza in Giappone, dove l'HCC HBV-correlato è quasi endemico, ha permesso di raggiungere una candidabilità al trattamento curativo al momento della diagnosi del 60-90%, verso il 30-40% di Europa e Nord America.

Secondo alcuni autori, gli standard chirurgici da raggiungere al fine di indicare una categoria di HCC come resecabili sono:

- 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 soddisfa questi standard è quella che possiede le seguenti caratteristiche:

- 1) nodulo singolo asintomatico non metastatizzato;
- 2) funzionalità epatica estremamente conservata: in termini pratici ciò significa classe Child-Pugh A, bilirubina totale < 17,1 $\mu\text{mol/L}$, ipertensione portale assente o minima, ritenzione di verde di indocianina a 20 minuti < 20% (criterio usato in Giappone); per questo stadio di malattia è stato coniato il termine di classe Child-Pugh hyper-A.

E' evidente che solamente una minima parte dei pazienti con HCC potrebbe essere operata se si osservassero scrupolosamente queste direttive: infatti soltanto il 5-10% dei pazienti possiede queste caratteristiche. Attualmente le indicazioni alla resezione epatica utilizzate sono le seguenti:

1) 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.

2) classe Child Pugh A.

La entità della ipertensione portale (IPP) e i livelli della bilirubina totale sembrano essere strettamente correlati con la prognosi post-resezione; in particolare la sopravvivenza si riduce del 20% passando da una ipertensione normale/minima ad una clinicamente rilevante (gradiente pressorio venoso epatico > 10%). Lo stesso vale per la bilirubinemia totale.

Il limite principale riconosciuto alla resezione chirurgica è la recidiva di HCC sul fegato residuo che arriva fino al 70-90% a 5 anni: alcuni noduli sono dovuti alla ripresa di malattia, mentre altri in realtà sono delle ricorrenze. Nonostante ciò, tra tutti i trattamenti curativi, la resezione si è dimostrato quello con i migliori risultati.

Trattamenti ablativi

I trattamenti ablativi percutanei per HCC sono rappresentati dalla ablazione mediante radiofrequenze (RF) e la alcoolizzazione (EI). Prevedono la distruzione del tumore mediante calore (RF) o l'iniezione di alcool assoluto (EI) portati dentro al fegato da aghi o sonde introdotte attraverso la parete addominale o per via laparoscopica. Complessivamente il tasso di sopravvivenza a 5 anni dopo questi trattamenti è del 40-50%, cioè inferiore a quello dopo resezione o OLTx: di conseguenza i trattamenti ablativi percutanei sono indicati a scopo curativo per le neoplasie < 3 cm non resecabili. Gli indici predittivi di risposta a questi trattamenti sono: diametro del tumore, morfologia (ben capsulato vs invasivo), presenza di noduli satelliti; in base al diametro, la risposta completa attesa è del 90-100% per noduli < 2 cm, del 70% per noduli di 3 cm e del 50% per noduli di 5 cm.

Trapianto epatico

L'epatocarcinoma rappresenta l'unica neoplasia maligna per la quale esiste indicazione al trapianto, e questo grazie alla sua relativa bassa malignità.

Il trapianto ortotopico di fegato rappresenta una valida alternativa per il trattamento curativo dell'epatocarcinoma. Le indicazioni attuali, proposte da Mazzaferro et al. nel 1996, sono le seguenti:

- 1) 1 nodo < 5 cm;
- 2) 3 nodi < 3 cm.

E' evidente come vengono considerati solamente le dimensioni e il numero di noduli (e l'età del paziente) nella indicazione al trapianto, senza considerare altre variabili morfologiche e istopatologiche: questi criteri non danno informazioni precise sulla aggressività della neoplasia, che, in definitiva, rappresenta il vero indice predittivo di ricorrenza.

I candidati al trapianto sono generalmente pazienti cirrotici in classe Child-Pugh B o C. Il principale fattore limitante la sopravvivenza è la ricorrenza di malattia, che comunque si attesta attorno al 5 % in pazienti correttamente selezionati. Ci sono varie osservazioni, soprattutto in studi prospettici che valutano la sopravvivenza di pazienti trapiantati per cirrosi con noduli di HCC incidentali, che dimostrano come si potrebbero ampliare queste indicazioni anche a noduli singoli fino a 7 cm, a 3 noduli < 5 cm e a 5 noduli < 3 cm . In alcuni studi recenti, il grading della neoplasia si è dimostrato un indice prognostico correlato alla sopravvivenza totale e soprattutto a quella libera da malattia; questo sembra essere vero soprattutto per noduli con diametro > 5 cm.

Il grading potrebbe rappresentare dunque un fattore ulteriore, oltre a numero e dimensioni dei noduli, tra i criteri di scelta per OLTx.

Un fattore fondamentale che si deve tenere in considerazione nei candidati ad OLTx per HCC è il tempo di attesa in lista: infatti se il tempo è superiore ai 6 mesi e il paziente non viene sottoposto ad alcun trattamento per ridurre la progressione di malattia neoplastica, la sopravvivenza globale scende drasticamente dal normale 70%: si rende quindi necessario eseguire dei trattamenti quali ablazioni percutanee,

resezioni di minima o TACE. Un'altra interessante possibilità per ovviare a questo problema è il trapianto epatico da donatore vivente (LDLTx).

I migliori risultati in termini di ricorrenza di malattia, e la sopravvivenza sostanzialmente sovrapponibile a quella dopo resezione epatica, rendono il trapianto epatico il trattamento di scelta per pazienti con HCC in stadio precoce insorti su cirrosi: infatti con questo trattamento vengono curativi contemporaneamente la cirrosi e la neoplasia.

Un discorso a parte merita il raro HCC pediatrico: esso presenta una aggressività maggiore, e un maggiore rischio di ricorrenza e recidiva; complessivamente i risultati sono poco soddisfacenti, con una sopravvivenza a 2 anni di appena il 55%.

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

Terapie palliative

L'unica chemioterapia che abbia dato risultati nel trattamento dell'HCC è quella locoregionale. Tale metodica consiste nell'iniettare lipiodol ultrafluid (LUF) e antitumorali (doxorubicina, adriamicina, epirubicina, mitomicina, cisplatino) in arteria epatica propria incannulata per via femorale, e nell'embolizzare la neoplasia alla fine della procedura con delle microspugne di gelfoam. La TACE è considerata la principale terapia palliativa per HCC; è indicata per HCC voluminosi e/o multinodulari non resecabili ad interessamento bilobare; le condizioni necessarie alla sua esecuzione sono:

- 1-buona funzionalità epatica (classe Child Pugh A-B);
- 2-assenza di trombosi portale o di invasione vascolare macroscopica;
- 3-diametro della neoplasia inferiore al 40% dell'intero parenchima epatico.

Il presupposto alla base di tale procedura è il fatto che il principale apporto ematico negli HCC è portale finché sono di ridotte dimensioni, poi diventa prevalentemente (75%) arterioso. La complicanza più temibile è la insufficienza epatica acuta, che ha

una altissima incidenza nei pazienti cirrotici in Child C. La procedura viene di solito ripetuta ad intervalli di 6-12 settimane.

Tra i vari chemoterapici usati, nessuno ha presentato effetti migliori.

A differenza della forma pediatrica, nell'adulto l'HCC presenta una risposta alla chemioterapia sistemica molto scarsa ed altamente variabile. In base ai farmaci usati, la chemioterapia si può distinguere in:

- 1) ormonoterapia: ketoconazolo, ciproterone acetato, tamoxifene, antiestrogeni;
- 2) immunoterapia: IL-2 con o senza IFN.
- 3) nuovi farmaci antichinasici (Sorafenib)

Nessuno di questi trattamenti ha dato ancora risultati convincenti, per cui sono limitati ai casi di HCC non resecabile in cui tutti gli altri trattamenti curativi e palliativi non siano applicabili.

E' stata valutata l'efficacia della radioterapia nel trattamento dell'HCC. Nel paziente pediatrico è usata per via esterna insieme alla chemioterapia allo scopo di raggiungere un downstaging della neoplasia. Nell' HCC dell'adulto sono state studiate diverse modalità di somministrazione:

1-radioterapia esterna: non ha dato alcun risultato.

2-radioterapia interna con lipiodol e I131 o Ytrium90: in questo caso si sono visti alcuni risultati, ma comunque sempre molto blandi.

Nella tabella che segue la sopravvivenza a 5 anni in base al trattamento attuato.

Prognosi

La storia naturale e la prognosi dei pazienti affetti da epatocarcinoma è scarsamente conosciuta. Il motivo principale di ciò è che manca ancora un sistema universalmente accettato in grado di identificare gruppi di pazienti, e quindi stadi diversi della malattia, con caratteristiche omogenee; in altre parole non esiste ancora una stratificazione univoca delle caratteristiche dei pazienti.

I fattori da cui dipende la prognosi dei pazienti con HCC sono:

- a) le caratteristiche del tumore;

- b) lo stato di salute generale del paziente;
- c) lo stato della funzionalità epatica
- d) il tipo di intervento terapeutico.

Le caratteristiche del tumore che influenzano sicuramente la prognosi sono:

- 1) stadio TNM: include numero e dimensioni dei noduli, localizzazione intraepatica (mono-/bilobare), invasione vascolare, localizzazioni extraepatiche;
- 2) presenza di invasione vascolare: la trombosi portale è indice predittivo di malattia scarsamente differenziata e di localizzazioni metastatiche a distanza; inoltre la trombosi neoplastica sia della vena porta che delle vene sovraepatiche può scompensare il paziente fino al decesso per insufficienza epatica acuta, emorragia digestiva, sindrome di Budd Chiari acuta, embolia polmonare massiva. La trombosi portale costituisce anche una controindicazione a qualsiasi trattamento con intento curativo, e anche alla TACE; l'unica terapia che può essere eseguita in questi casi è la chemioterapia sistemica, che, come detto sopra, ha un scarso ruolo.
- 3) Grading: è uno dei fattori prognostici più importanti: infatti le neoplasie meno differenziate presentano la maggior frequenza di recidiva e di ricorrenza dopo trattamento curativo, e il maggior rischio di diffusione extraepatica.
- 4) Istotipo: l'epatocarcinoma fibrolamellare è una variante istologica con una storia naturale e una prognosi a sé stante. I diversi istotipi dell'HCC classico (trabecolare, pseudoghiandolare, a cellule chiare, sinciziale, sclerosante, sarcomatoide) presentano una aggressività solo lievemente diversa; quello che presenta un comportamento più aggressivo è il raro epatocarcinoma sarcomatoide. Il vero fattore prognostico è il grading dei vari istotipi.
- 5) Presenza della "capsula" neoplastica: non ci sono vere capsule attorno al nodulo, ma è parenchima compresso dal tumore in crescita; tale pseudocapsula è indice quindi di crescita espansiva, mentre la sua assenza di crescita infiltrativa, a prognosi nettamente peggiore.

Lo stato generale di salute del paziente è un altro fattore importante; i sintomi che si possono riscontrare nel paziente con HCC possono essere distinti in 2 categorie:

- 1) sintomi dovuti alla malattia epatica di base: sono integrati nella classificazione di Child Pugh;

2) sintomi dovuti all'HCC: costituiscono il vero fattore prognostico. La presenza di sintomatologia è indice di malattia avanzata; anche quando questi sono costituiti da una sindrome paraneoplastica ci troviamo di fronte ad una malattia ad uno stadio più avanzato, in quanto spesso queste sindromi sono associate ad epatocarcinomi scarsamente differenziati.

Lo stato di funzionalità epatica residua influisce pesantemente sulla prognosi, soprattutto attraverso il condizionamento della scelta del tipo di trattamento (curativo vs palliativo). Infatti un trattamento curativo può essere applicato soltanto in pazienti con funzionalità epatica conservata. Anche nel paziente con fegato sano la funzione epatica è fondamentale: in questo caso ci si riferisce alla funzione epatica che residuerà dopo la resezione chirurgica.

Il trattamento per la neoplasia è l'ultimo parametro indipendente predittivo della sopravvivenza del paziente; tuttavia il suo ruolo è preminente negli HCC in stadio precoce e precocissimo, mentre negli stadi più avanzati, dove l'unica terapia applicabile è quella palliativa, se non solamente quella sintomatica, non modifica in modo sostanziale la prognosi. Le caratteristiche della neoplasia, lo stato del paziente e lo stato della funzionalità epatica, pur essendo tutti degli indici predittivi indipendenti, tuttavia influenzano tutti la scelta del tipo di trattamento. Di conseguenza la terapia applicata alla neoplasia, risulta in definitiva il fattore prognostico più importante, che in parte racchiude tutti gli altri.

I sistemi di staging dell'epatocarcinoma possono essere classificati come segue:

- Sistemi prognostici semplici o uni-dimensionali: indice Child-Pugh, indice di Meld e TNM; essi considerano separatamente l'HCC e la cirrosi.
- Sistemi prognostici integrati o multidimensionali: BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer), Okuda, CUPI (Chinese University Prognostic index), French, CLIP (Cancer of the Liver Program); all'interno di questi sistemi invece sono valutati contemporaneamente tanto la funzionalità epatica quanto lo stadio tumorale.

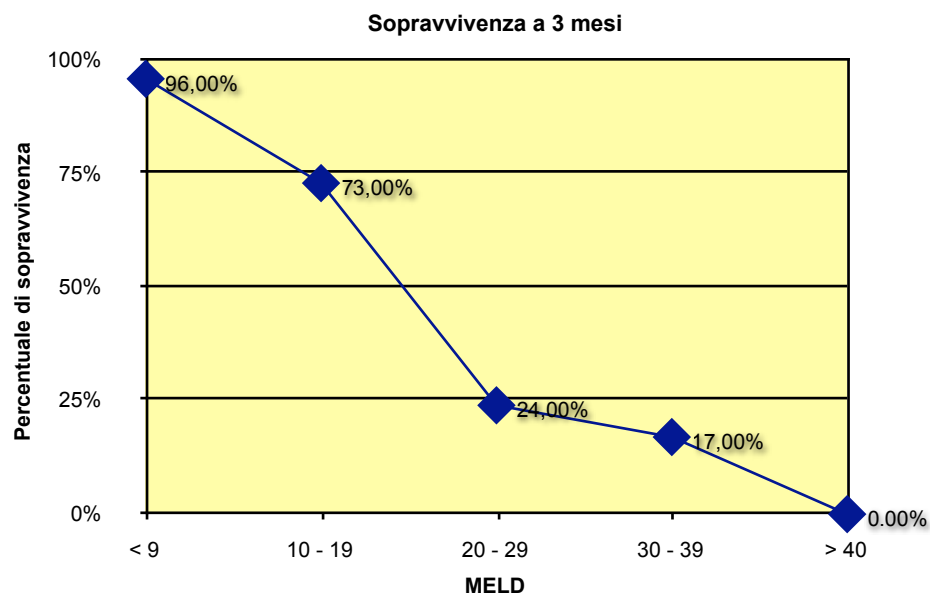
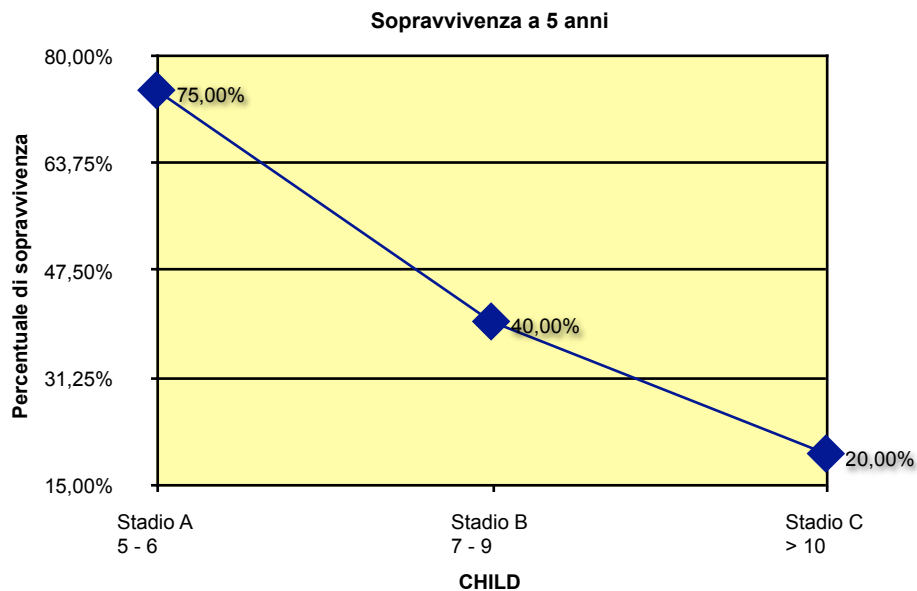
La prognosi dei pazienti con HCC dipende dalla valutazione integrata di funzionalità epatica e stadiazione della neoplasia. I sistemi di staging utilizzati oggi per la valutazione della funzionalità epatica sono:

- 1) indice di Child-Pugh;
- 2) indice di Meld.

L'indice di Child-Pugh prende in considerazione le principali funzioni epatiche: sintesi epatica (albumina, PT), capacità di smaltimento della bilirubina (bilirubina totale) e alcune complicanze della cirrosi (encefalopatia porto-sistemica ed ascite).

L'indice di MELD invece, sviluppato come sistema per la valutazione della priorità del trapianto epatico, prende in considerazione: creatininemia (mg/dL), bilirubinemia totale (mg/dL) e INR.

Nei grafici che seguono la correlazione tra questi indici e la sopravvivenza.



Importanza prognostica del MELD score nella chirurgia resettiva, come suggerito da Pinna et al.:

Relazione tra MELD score pre-resezione ed outcome del paziente (da Pinna modificato)			
Variabili	MELD < 9 (n = 74)	MELD fra 9 e 10 (n = 56)	MELD > 10 (n = 24)
Insufficienza Epatica post-operatoria	0 (0%)	2 (3,6%)	9 (37,5%)
Complicanze post-operatorie	6 (8,1%)	20 (35,7%)	20 (83,3%)
Ascite refrattaria	5 (6,8%)	15 (26,8%)	20 (83,3%)
Ittero	2 (2,7%)	10 (17,9%)	19 (79,2%)
Alterazioni coagulative	3 (4,1%)	12 (21,4%)	19 (79,2%)
Insufficienza Renale	0 (0%)	4 (7,1%)	6 (25%)
Giorni degenza	5 (5-38)	9 (6-33)	25 (6-166)
Sopravvivenza ad 1 anno	100%	94%	74%

Il sistema di classificazione BCLC

Il limite generale di tutti i sistemi prognostici integrati sopra elencati, è la loro scarsa abilità nell'identificare i pazienti con la prognosi migliore.

Questo limite sembra superato dal sistema BCLC, proposto per la prima volta nel 1999, che è stato originariamente creato come un vero e proprio algoritmo terapeutico. Questo sistema prende in considerazione tutti i principali parametri prognostici dei pazienti con HCC:

1) caratteristiche della neoplasia: numero delle lesioni (singolo, < 3, multinodulare), dimensioni (</> 5 cm se singolo, </> 3 cm se multiplo e con < 3 noduli), invasione vascolare e metastasi a distanza.

2) funzionalità epatica residua: classe Child-Pugh, bilirubina totale, ipertensione portale. Come precedentemente ricordato, la presenza di ipertensione portale e i livelli di bilirubina sono dei parametri fondamentali per identificare i pazienti con

prognosi migliore. In Giappone, un metodo alternativo utilizzato a questo scopo è il calcolo della clearance del verde di indocianina a 15 minuti (ottimale se < 20%)

3) sintomatologia correlata alla neoplasia: questa viene valutata attraverso il performance status, che a sua volta identifica 5 livelli possibili: 0, 1, 2, 3 e 4.

Gli autori che finora hanno validato il sistema BCLC, hanno dimostrato come questo abbia una maggiore capacità di identificare i pazienti negli stadi più precoci di malattia, suscettibili di un trattamento curativo.

Gli autori del BCLC hanno identificato 5 stadi diversi nella storia naturale dell'epatocarcinoma:

- 1) carcinoma in situ (very early HCC);
- 2) HCC precoce (early HCC o stadio BCLC A);
- 3) HCC intermedio (intermediate HCC o stadio BCLC B);
- 4) HCC avanzato (advanced HCC o stadio BCLC-C);
- 5) HCC terminale (end-stage HCC o stadio BCLC D).

L'HCC molto precoce è considerato un sottotipo a prognosi ottima dell'HCC precoce (il vero stadio BCLC A); esso è definito dalle seguenti caratteristiche:

- 1) funzionalità epatica ben conservata;
- 2) HCC in situ: è una neoplasia ben differenziata (G1), contenente dotti biliari e vasi portali, con aspetto nodulare mal definito, senza invasione vascolare micro-/macroscopica e con un diametro < 2 cm; per essere definito tale, tutte le caratteristiche devono essere presenti. L'aspetto di nodulo mal definito è apparsa una caratteristica prognosticamente importante: uno studio eseguito da Kojiro et al., ha infatti valutato il comportamento clinico dei noduli di HCC ben differenziati con diametro < 2 cm in base all'aspetto macroscopico distinto o indistinto; il tipo distinto ha dimostrato chiaramente una maggiore aggressività e un maggiore rischio di invasione vascolare.

Altri parametri importanti nel definire questo stadio sono il grading, il tipo di trattamento curativo e il diametro della lesione, che deve essere < 2 cm.

- 3) Nodulo asintomatico.

In conclusione, l'HCC very early rappresenta lo stadio più precoce conosciuto della neoplasia, che presenta di conseguenza i migliori risultati in termini di sopravvivenza e di ricorrenza di malattia.

L' HCC early (stadio BCLC A) è definito dalle seguenti caratteristiche:

- 1) caratteristiche del tumore: nodulo singolo di diametro < 5 cm, o massimo 3 noduli con diametro < 3 cm, Okuda I-II;
- 2) funzionalità epatica: conservata (Child A-B), con IPP assente o presente e bilirubina $\leq 17,1 \mu\text{mol/L}$;
- 3) malattia asintomatica (PST 0).

In questo gruppo di pazienti sono stati identificati altri 4 sottogruppi (A1-A4) che stratificano meglio la sopravvivenza dei pazienti.

Lo stadio early è quello in cui maggiormente il trattamento modifica pesantemente la prognosi del paziente: da qui deriva l'importanza di avere un sistema di stadiazione che identifichi i pazienti nello stadio più precoce.

Lo stadio intermedio (BCLC-B) è caratterizzato da una sopravvivenza mediana di 40 mesi; è definito da queste caratteristiche:

- 1) paziente asintomatico: PST 0;
- 2) HCC singolo > 5 cm, o multinodulare (< 3 cm), ma senza invasione o metastasi; Okuda I o II;
- 3) funzionalità epatica: Child A-B.

Questo rappresenta, secondo gli autori del BCLC (35), uno stadio in cui i trattamenti applicabili sono solamente quelli palliativi, cioè TACE e chemioterapia sistemica.

Lo stadio avanzato (BCLC-C) è definito dalle seguenti caratteristiche:

- 1) paziente sintomatico: PST 1-2;
- 2) HCC con invasione vascolare e/o metastasi a distanza, Okuda I-II;
- 3) funzionalità epatica: Child A-B.

Questi pazienti presentano una malattia troppo avanzata per un trattamento curativo; tuttavia la relativamente buona funzionalità epatica permette di utilizzare trattamenti palliativi, e in particolar modo la TACE.

Lo stadio a prognosi peggiore dell'HCC, con una sopravvivenza inferiore ai 6 mesi, è l'HCC terminale, definito dalle seguenti caratteristiche:

- 1) paziente sintomatico: PST 3-4
- 2) neoplasia in qualsiasi stadio con Okuda III;
- 3) funzionalità epatica: Child C in pazienti non candidabili al trapianto.

E' evidente che questi pazienti non possono beneficiare di alcun trattamento mirato, neppure palliativo, e questo o per il grave scompenso epatico, o per l'avanzato stato della neoplasia: la presenza di una grave sintomatologia correlata alla neoplasia corrisponde da un punto di vista prognostico ad una neoplasia metastatizzata.

Nelle tabelle che seguono riassumiamo quanto detto.

Stadio	PST	HCC	Okuda	Funzione epatica	
Stadio A	A1	0	1 < 5 cm	I	No IPP e Bil N
	A2	0	1 < 5 cm	I	IPP e Bil N
	A3	0	1 < 5 cm	I	IPP e Bil > 1
	A4	0	3 < 3 cm	I-II	Child A-B
Stadio B	0	Multinodulare	I-II	Child A-B	
Stadio C	1-2	Inv. Vasc o Meta	I-II	Child A-B	
Stadio D	3-4	(Qualsiasi)	III	Child C	

	Sopravvivenza		
	1 anno	2 anni	3 anni
BCLC B	80%	65%	50%
BCLC C	29%	16%	8%

Terapia come indice prognostico dell'HCC (stratificazione in base al BCLC).

	Pazienti trattati con terapia chirurgica				Pazienti non trattati con terapia chirurgica			
	Sopravvivenza				Sopravvivenza			
	1 anno	2 anni	3 anni	4 anni	1 anno	2 anni	3 anni	4 anni
BCLC A	88%	81%	81%	81%	81%	62%	51%	34%
BCLC B	77%	55%	55%	55%	43%	26%	13%	13%
BCLC C/D	54%	43%	43%		23%	3%		

Bibliografia

- 1: Eisele RM, Schumacher G, Jonas S, Neuhaus P.
Radiofrequency ablation prior to liver transplantation: focus on complications and on a rare but severe case.
Clin Transplant. 2008 Jan-Feb;22(1):20-8.
- 2: Giorgio A, De Stefano G, Coppola C, Ferraioli G, Esposito V, Di Sarno A, Giorgio V, De Stefano M, Sangiovanni V, Liorre G, Del Viscovo L.
Contrast-enhanced sonography in the characterization of small hepatocellular carcinomas in cirrhotic patients: comparison with contrast-enhanced ultrafast magnetic resonance imaging.
Anticancer Res. 2007 Nov-Dec;27(6C):4263-9.
- 3: Ramacciato G, Mercantini P, Nigri G, Giaccaglia V, Dente M, Del Gaudio M, Lauro A, Ercolani G, Pinna AD.
Hepatic resections for hepatocarcinoma in the XXI century.
Minerva Chir. 2008 Feb;63(1):45-60.
- 4: Xiong ZP, Zhang YD, Huang F, Liang ZY.
[Transhepatic arterial chemoembolization with gemcitabine and carboplatin for the treatment of stage III hepatocellular carcinoma]
Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2007 Aug;29(8):623-5. Chinese.
- 5: Luo JJ, Yan ZP, Wang JH, Liu QX, Chen Y.
[Transhepatic arterial chemoembolization by epirubicin mixed with microspheres for hepatocellular carcinoma]
Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2007 Aug;29(8):619-22. Chinese.
- 6: Ng KK, Lo CM, Liu CL, Poon RT, Chan SC, Fan ST.
Survival analysis of patients with transplantable recurrent hepatocellular carcinoma: implications for salvage liver transplant.
Arch Surg. 2008 Jan;143(1):68-74; discussion 74.
- 7: Yamazaki S, Takayama T.
Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: Evidence-based outcomes.
World J Gastroenterol. 2008 Feb 7;14(5):685-92.
- 8: Wang XM, Yin ZY, Yu RX, Peng YY, Liu PG, Wu GY.
Preventive effect of regional radiotherapy with phosphorus-32 glass microspheres in hepatocellular carcinoma recurrence after hepatectomy.
World J Gastroenterol. 2008 Jan 28;14(4):518-23.
- 9: Hasegawa K, Imamura H, Ijichi M, Matsuyama Y, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M.
Inclusion of Tumor Markers Improves the Correlation of the Milan Criteria with Vascular Invasion and Tumor Cell Differentiation in Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Liver Resection (#JGSU-D-07-00462).
J Gastrointest Surg. 2008 Jan 18; [Epub ahead of print]
- 10: Somura H, Iizuka N, Tamesa T, Sakamoto K, Hamaguchi T, Tsunedomi R, Yamada-Okabe H, Sawamura M, Eramoto M, Miyamoto T, Hamamoto Y, Oka M.
A three-gene predictor for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy.
Oncol Rep. 2008 Feb;19(2):489-95.
- 11: Herber S, Biesterfeld S, Franz U, Schneider J, Thies J, Schuchmann M, Düber C, Pitton MB, Otto G.
Correlation of Multislice CT and Histomorphology in HCC Following TACE: Predictors of Outcome.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2008 Jan 15; [Epub ahead of print]

12: Knox JJ, Gill S, Synold TW, Biagi JJ, Major P, Feld R, Cripps C, Wainman N, Eisenhauer E, Seymour L. A phase II and pharmacokinetic study of SB-715992, in patients with metastatic hepatocellular carcinoma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG IND.168). Invest New Drugs. 2008 Jan 15; [Epub ahead of print]

13: Brodsky SV, Mendeleev N, Melamed M, Ramaswamy G. Vascular density and VEGF expression in hepatic lesions. J Gastrointest Liver Dis. 2007 Dec;16(4):373-7.

14: Yu SC, Hui EP, Wong J, Wong H, Mo F, Ho SS, Wong YY, Yeo W, Lai PB, Chan AT, Mok TS. Transarterial Ethanol Ablation of Hepatocellular Carcinoma with Lipiodol Ethanol Mixture: Phase II Study. J Vasc Interv Radiol. 2008 Jan;19(1):95-103.

15: Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T. Role of a hepatectomy for the treatment of large hepatocellular carcinomas measuring 10 cm or larger in diameter. Langenbecks Arch Surg. 2008 Jan 5; [Epub ahead of print]

16: Xuan SY, Xin YN, Chen AJ, Dong QJ, Qiang X, Li N, Zheng MH, Guan HS. Association between the presence of H pylori in the liver and hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2008 Jan 14;14(2):307-12.

17: Nanashima A, Masuda J, Miuma S, Sumida Y, Nonaka T, Tanaka K, Hidaka S, Sawai T, Nagayasu T. Selection of treatment modality for hepatocellular carcinoma according to the modified Japan Integrated Staging score. World J Gastroenterol. 2008 Jan 7;14(1):58-63.

18: Huang YS, Dai Y, Yu XF, Bao SY, Yin YB, Tang M, Hu CX. Microarray analysis of microRNA expression in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues without viral hepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2008 Jan;23(1):87-94.

19: Chen J, Xu X, Ling Q, Wu J, Zheng SS. Role of Pittsburgh modified TNM criteria in prognosis prediction of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Chin Med J (Engl). 2007 Dec 20;120(24):2200-3.

20: Hsieh CB, Chou SJ, Shih ML, Chu HC, Chu CH, Yu JC, Yao NS. Preliminary experience with gemcitabine and cisplatin adjuvant chemotherapy after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2007 Dec 29; [Epub ahead of print]

21: Chen HY, Juan CC, Ker CG. Laparoscopic Liver Surgery for Patients with Hepatocellular Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2007 Dec 29; [Epub ahead of print]

22: Kobayashi A, Pulitanò C. Treatment of Huge HCC: Extending the Indications for Liver Resection. Ann Surg Oncol. 2007 Dec 29; [Epub ahead of print] No abstract available.

23: Schlaeger C, Longerich T, Schiller C, Bewerunge P, Mehrabi A, Toedt G, Kleeff J, Ehemann V, Eils R, Lichter P, Schirmacher P, Radlwimmer B. Etiology-dependent molecular mechanisms in human hepatocarcinogenesis. Hepatology. 2007 Dec 26; [Epub ahead of print]

- 24: Weng DS, Zhou J, Zhou QM, Zhao M, Wang QJ, Huang LX, Li YQ, Chen SP, Wu PH, Xia JC. Minimally invasive treatment combined with cytokine-induced killer cells therapy lower the short-term recurrence rates of hepatocellular carcinomas. *J Immunother* (1997). 2008 Jan;31(1):63-71.
- 25: Lau WY, Lai EC, Leung TW, Yu SC. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial-update on 5-year and 10-year survival. *Ann Surg*. 2008 Jan;247(1):43-8.
- 26: Liang P, Wang Y. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2007;72 Suppl 1:124-31. Epub 2007 Dec 13. Review.
- 27: Pang RW, Poon RT. From molecular biology to targeted therapies for hepatocellular carcinoma: the future is now. *Oncology*. 2007;72 Suppl 1:30-44. Epub 2007 Dec 13. Review.
- 28: Kim BK, Han KH, Park YN, Park MS, Kim KS, Choi JS, Moon BS, Chon CY, Moon YM, Ahn SH. Prediction of microvascular invasion before curative resection of hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2007 Dec 19; [Epub ahead of print]
- 29: Lam VW, Ng KK, Chok KS, Cheung TT, Yuen J, Tung H, Tso WK, Fan ST, Poon RT. Incomplete Ablation After Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: Analysis of Risk Factors and Prognostic Factors. *Ann Surg Oncol*. 2007 Dec 20; [Epub ahead of print]
- 30: Asayama Y, Yoshimitsu K, Nishihara Y, Irie H, Aishima S, Taketomi A, Honda H. Arterial blood supply of hepatocellular carcinoma and histologic grading: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Jan;190(1):W28-34.
- 31: Xu HX, Xie XY, Lu MD, Liu GJ, Xu ZF, Zheng YL, Liang JY, Chen LD. Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma \leq 2 cm. *J Clin Ultrasound*. 2007 Dec 18; [Epub ahead of print]
- 32: Khan MR, Poon RT, Ng KK, Chan AC, Yuen J, Tung H, Tsang J, Fan ST. Comparison of percutaneous and surgical approaches for radiofrequency ablation of small and medium hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*. 2007 Dec;142(12):1136-43; discussion 1143.
- 33: Yamagiwa K, Shiraki K, Yamakado K, Mizuno S, Hori T, Yagi S, Hamada T, Iida T, Nakamura I, Fujii K, Usui M, Isaji S, Ito K, Tagawa S, Takeda K, Yokoi H, Noguchi T. Survival rates according to the Cancer of the Liver Italian Program scores of 345 hepatocellular carcinoma patients after multimodality treatments during a 10-year period in a retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec 13; [Epub ahead of print]
- 34: Sotiropoulos GC, Radtke A, Schmitz KJ, Molmenti EP, Schroeder T, Saner FH, Baba HA, Fouzas I, Broelsch CE, Malagó M, Lang H. Liver Transplantation in the Setting of Hepatocellular Carcinoma and Portal Vein Thrombosis: A Challenging Dilemma? *Dig Dis Sci*. 2007 Dec 14; [Epub ahead of print]
- 35: Farinati F, Cardin R, Bortolami M, Burra P, Russo FP, Rugge M, Guido M, Sergio A, Naccarato R. Hepatitis C virus: from oxygen free radicals to hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat*. 2007 Dec;14(12):821-9.

- 36: Wong CM, Ng IO.
Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma.
Liver Int. 2007 Dec 6; [Epub ahead of print]
- 37: Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, Boix L, Sala M, Varela M, Llovet JM, Brú C, Bruix J.
Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma.
Hepatology. 2008 Jan;47(1):97-104.
- 38: Kothary N, Weintraub JL, Susman J, Rundback JH.
Transarterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma in patients at high risk.
J Vasc Interv Radiol. 2007 Dec;18(12):1517-26; quiz 1527.
- 39: de Villa V, Lo CM.
Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Asia.
Oncologist. 2007 Nov;12(11):1321-31.
- 40: Amesur NB, Zajko AB, Carr BI.
Chemo-embolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Different Sizes of Embolization Particles.
Dig Dis Sci. 2007 Nov 29; [Epub ahead of print]
- 41: Connolly GC, Chen R, Hyrien O, Mantry P, Bozorgzadeh A, Abt P, Khorana AA.
Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma.
Thromb Res. 2007 Nov 26; [Epub ahead of print]
- 42: Chattopadhyay D, Manas DM, Reeves HL.
The development of targeted therapies for hepatocellular cancer.
Curr Pharm Des. 2007;13(32):3292-300.
- 43: Koller FL, Geevarghese SK, Gorden DL.
Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: current role and future opportunities.
Curr Pharm Des. 2007;13(32):3265-73.
- 44: Ito T, Takada Y, Ueda M, Haga H, Maetani Y, Oike F, Ogawa K, Sakamoto S, Ogura Y, Egawa H, Tanaka K, Uemoto S.
Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation.
Liver Transpl. 2007 Dec;13(12):1637-44.
- 45: Obed A, Tsui TY, Schnitzbauer AA, Obed M, Schlitt HJ, Becker H, Lorf T.
Liver transplantation as curative approach for advanced hepatocellular carcinoma: is it justified?
Langenbecks Arch Surg. 2007 Nov 28; [Epub ahead of print]
- 46: Zhu AX.
Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma.
Cancer. 2008 Jan 15;112(2):250-9.
- 47: Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, Matsuyama Y, Okazaki M, Okita K, Omata M, Saida Y, Takayama T, Yamaoka Y.
Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan.
Hepatol Res. 2008 Jan;38(1):37-51.
- 48: Yamashiki N, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Yoshida H, Kondo Y, Oki T, Kawabe T, Omata M.

Recurrent hepatocellular carcinoma has an increased risk of subsequent recurrence after curative treatment.

J Gastroenterol Hepatol. 2007 Dec;22(12):2155-60.

49: Schwartz ME, D'Amico F, Vitale A, Emre S, Cillo U.

Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Are the Milan criteria still valid?

Eur J Surg Oncol. 2007 Oct 26; [Epub ahead of print]

50: Baccarani U, Isola M, Adani GL, Benzoni E, Avellini C, Lorenzin D, Bresadola F, Uzzau A, Risaliti A, Beltrami AP, Soldano F, De Anna D, Bresadola V.

Superiority of transplantation versus resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma.

Transpl Int. 2007 Nov 20; [Epub ahead of print]

51: Lubrano J, Huet E, Tsilividis B, François A, Gorla O, Riachi G, Scotté M.

Long-term outcome of liver resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic nonfibrotic liver with no viral hepatitis or alcohol abuse.

World J Surg. 2008 Jan;32(1):104-9.

52: Hubert C, Sempoux C, Rahier J, Horsmans Y, Geubel A, Van Beers BE, Annet L, Zech F, Leonard D, Gigot JF.

Prognostic risk factors of survival after resection of hepatocellular carcinoma.

Hepatogastroenterology. 2007 Sep;54(78):1791-7.

53: Ho CK, Chapman WC, Brown DB.

Radiofrequency ablation of recurrent hepatocellular carcinoma in a patient after liver transplantation: two-year follow-up.

J Vasc Interv Radiol. 2007 Nov;18(11):1451-3.

54: Guglielmi A, Ruzzenente A, Valdegamberi A, Pachera S, Campagnaro T, D'Onofrio M, Martone E, Nicoli P, Iacono C.

Radiofrequency ablation versus surgical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis.

J Gastrointest Surg. 2008 Jan;12(1):192-8. Epub 2007 Nov 13.

55: Hytiroglou P, Park YN, Krinsky G, Theise ND.

Hepatic precancerous lesions and small hepatocellular carcinoma.

Gastroenterol Clin North Am. 2007 Dec;36(4):867-87, vii. Review.

56: Wakamatsu T, Nakahashi Y, Hachimine D, Seki T, Okazaki K.

The combination of glycyrrhizin and lamivudine can reverse the cisplatin resistance in hepatocellular carcinoma cells through inhibition of multidrug resistance-associated proteins.

Int J Oncol. 2007 Dec;31(6):1465-72.

57: Sherman M.

Surveillance for hepatocellular carcinoma and early diagnosis.

Clin Liver Dis. 2007 Nov;11(4):817-37.

58: Taura K, Ikai I, Hatano E, Yasuchika K, Nakajima A, Tada M, Seo S, Machimoto T, Uemoto S.

Influence of coexisting cirrhosis on outcomes after partial hepatic resection for hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria: an analysis of 293 patients.

Surgery. 2007 Nov;142(5):685-94.

59: Clark TW.

Chemical ablation of liver cancer.

Tech Vasc Interv Radiol. 2007 Mar;10(1):58-63.

60: Hinshaw JL, Lee FT Jr.

Cryoablation for liver cancer.

- Tech Vasc Interv Radiol. 2007 Mar;10(1):47-57.
- 61: Lencioni R, Crocetti L.
Radiofrequency ablation of liver cancer.
Tech Vasc Interv Radiol. 2007 Mar;10(1):38-46.
- 62: Perkins JD.
Seeding risk following percutaneous approach to hepatocellular carcinoma.
Liver Transpl. 2007 Nov;13(11):1603.
- 63: Durand F, Belghiti J, Paradis V.
Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: role of biopsy.
Liver Transpl. 2007 Nov;13(11 Suppl 2):S17-23.
- 64: The problem of HCC and liver transplantation.
Liver Transpl. 2007 Nov;13(11 Suppl 2):S1. No abstract available.
- 65: Roayaie K, Feng S.
Allocation policy for hepatocellular carcinoma in the MELD era: room for improvement?
Liver Transpl. 2007 Nov;13(11 Suppl 2):S36-43.
- 66: Suh KS, Cho EH, Lee HW, Shin WY, Yi NJ, Lee KU.
Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients who do not meet the Milan criteria.
Dig Dis. 2007;25(4):329-33.
- 67: Kwon CH, Kim DJ, Han YS, Park JB, Choi GS, Kim SJ, Joh JW, Lee SK.
HCC in living donor liver transplantation: can we expand the Milan criteria?
Dig Dis. 2007;25(4):313-9.
- 68: Takahashi S, Kudo M, Chung H, Inoue T, Nagashima M, Kitai S, Tatsumi C, Minami Y, Ueshima K, Fukunaga T, Haji S.
Outcomes of nontransplant potentially curative therapy for early-stage hepatocellular carcinoma in Child-Pugh stage A cirrhosis is comparable with liver transplantation.
Dig Dis. 2007;25(4):303-9.
- 69: Lee HS.
Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: the controversies continue.
Dig Dis. 2007;25(4):296-8.
- 70: Furuse J, Ishii H, Nakachi K, Suzuki E, Shimizu S, Nakajima K.
Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma.
Cancer Sci. 2008 Jan;99(1):159-65. Epub 2007 Oct 22.
- 71: Zieniewicz K, Patkowski W, Nyckowski P, Alsharabi A, Michałowicz B, Pawlak J, Paluszkiewicz R, Wróblewski T, Najnigier B, Smoter P, Hevelke P, Skwarek A, Remiszewski P, Kotulski M, Skalski M, Paczek L, Krawczyk M.
Results of liver transplantation for hepatocellular cancer.
Ann Transplant. 2007;12(1):11-4.
- 72: Snowberger N, Chinnakotla S, Lepe RM, Peattie J, Goldstein R, Klintmalm GB, Davis GL.
Alpha fetoprotein, ultrasound, computerized tomography and magnetic resonance imaging for detection of hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis.
Aliment Pharmacol Ther. 2007 Nov 1;26(9):1187-94.
- 73: Wang ZL, Liang P, Dong BW, Yu XL, Yu DJ.
Prognostic Factors and Recurrence of Small Hepatocellular Carcinoma after Hepatic Resection or Microwave Ablation: A Retrospective Study.

J Gastrointest Surg. 2008 Feb;12(2):327-337. Epub 2007 Oct 18.

74: Lee CF, Yu MC, Kuo LM, Chan KM, Jan YY, Chen MF, Lee WC.
Using indocyanine green test to avoid post-hepatectomy liver dysfunction.
Chang Gung Med J. 2007 Jul-Aug;30(4):333-8.

Anatomia funzionale del fegato e concetto di resezione epatica

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

La principale differenza tra le due concezioni anatomiche, classica e chirurgica, riguarda l'approccio classificativo che è passato da uno 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.

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 Spigelio, possiede un drenaggio venoso a sé stante direttamente nella vena cava.

E' stato calcolato il volume medio di ogni segmento; 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 pianificare la quantità di parenchima residua dopo intervento resettivo.

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; 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.

Si distinguono pertanto:

- 1) Epatectomie Tipiche, interventi che comportano l'exeresi di una porzione di parenchima epatico limitato dai piani anatomico-funzionali definiti e che quindi sono costituite dalla asportazione di uno o più segmenti in toto.
- 2) 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 si 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 possono quindi essere rappresentati da epatectomie, lobectomie e segmentectomie (come dalle diverse classificazioni proposte).

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

In tabella classificazione delle resezioni epatiche più eseguite.

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	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	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%

Insufficienza epatica post-resettiva

L'insufficienza epatica post-resettiva è strettamente correlata con la quota di parenchima residuo e la sua funzionalità.

La disfunzione d'organo è "globale" e si verifica con impairment sia delle capacità di sintesi che metaboliche.

Il quadro clinico che evolve dal "liver failure" si caratterizza per un progressivo scadimento delle funzionalità di altri organi, soprattutto per accumulo di metaboliti (Bilirubina), per l'insorgenza di complicanze (emorragia, infezioni ad evoluzione settica, insufficienza renale) tanto che la patologia di un organo diviene causa di letale patologia dell'organismo.

Anche se molti autori hanno proposto molti caratteri clinici e biochimici per definire questo complesso sindromico, manca una definizione standardizzata.

Recentemente è stato proposto il cosiddetto "Criterio 50-50" che prevede il controllo in 5^a giornata post-operatoria dei valori di PT e Bilirubina Totale, quale indice della funzione epatica residua. Un PT inferiore al 50% e Bilirubina superiore a 50 µmol/L sono considerati criteri di alto rischio per lo sviluppo di insufficienza irreversibile. Alcuni autori hanno però suggerito come tali valori possano essere falsati da alterazioni ematiche secondarie ad emotrasfusioni; per tale motivo è stato proposto di elevare i valori a INR>2 e Bilirubina Totale > 7 mg/dL (circa 120 µmol/L. (mullen).

Fisiopatologia dell'insufficienza epatica post-resettiva

Nel corso degli anni è stata avvalorata l'ipotesi che l'incapacità funzionale dell'organo residuo dopo epatectomia possa essere in una qualche misura inficiata da alterazioni del microcircolo epatico.

Un ruolo fondamentale è attribuito alla pressione di incuneamento a livello sinusoidale. Nel fegato cirrotico, in particolare, i meccanismi di controllo del flusso sinusoidale sono compromessi e quindi l'iperperfusionione portale relativa, presente come epifenomeno della cirrosi ed inoltre accentuato dalla diminuzione del letto vascolare totale, si traduce in barotrauma a livello di microcircolo parenchimale ed in ultima analisi in inibizione funzionale dell'organo.

Se da un lato vi sono studi sperimentali che dimostrano che un certo grado di iperperfusionione portale funge da trigger per l'innescio della rigenerazione epatica, un incremento eccessivo di tale valore sembra essere associato a danno epatocellulare per i meccanismi di cui abbiamo detto.

Il valore del flusso epatico e la sua composizione qualitativa in termini di rapporto tra sangue venoso ed arterioso, sono cruciali per i ruoli omeostatici dell'organo; esistono meccanismi che agiscono di concerto per mantenere tale valore ad un livello costante (tali meccanismi sono stati identificati con l'acronimo HABR - hepatic arterial buffer response).

Il meccanismo fisiologico alla base di tale buffer è stato studiato a fondo ed oggi si ritiene che la variazione della qualità del flusso osservata sia attribuibile al grado di clearance dell'adenosina che è stato dimostrato essere un potente vasodilatatore, in particolar modo nei confronti dell'arteria epatica. La diminuzione del flusso portale comporta un aumento della concentrazione intraepatica di adenosina (secreta a velocità costante nello spazio di Mall) per diminuzione dell'effetto di wash-out e quindi un incremento del flusso arterioso epatico, con mantenimento del flusso ematico totale diretto verso l'organo; viceversa, l'incremento del flusso portale, con meccanismo opposto, andrà a ridurre l'apporto arterioso.

L'incremento del flusso portale conseguente alla rimozione di parenchima provoca, secondo la teoria suddetta, un importante decremento nell'apporto arterioso all'organo; le conseguenze di questa alterazione comportano a loro volta sofferenza del polo biliare (l'irrorazione delle vie biliari infatti è di pertinenza arteriosa) e diminuzione delle capacità rigenerative del fegato.

Dal punto di vista microscopico sono state descritte gravi alterazioni a carico dell'endotelio sia portale che dei sinusoidi con presenza di emorragie focali. Gli epatociti vanno incontro a degenerazione balloniforme e a livello subcellulare si assiste ad un enorme rigonfiamento mitocondriale.

In fase tardiva sono evidenziabili fenomeni trombotici a carico dei piccoli rami portali con occasionali principi di ricanalizzazione, fenomeni di iperplasia rigenerativa e stenosi biliari.

Analogie tra insufficienza epatica post-resettiva e small for size syndrome

In trapiantologia epatica è stata recentemente individuata una evenienza clinica definita “small for size sindrome” (SFSS), una forma di insufficienza d’organo che si manifesta nel post-operatorio di trapianti di fegato eseguiti con organi sottodimensionati o parziali.

Il match di taglia fra graft e ricevente è critico per l’outcome; si considerano inadeguati organi che hanno un peso inferiore allo 0,8% del peso corporeo (GWBW <0,8%) o inferiore al 40% delle dimensioni del fegato nativo (GWRLW <40%).

Un fegato sottodimensionato non riesce a soddisfare le richieste metaboliche dell’organismo del periodo post-operatorio e si assiste a mancata ripresa funzionale dell’organo con un quadro sistemico associato a:

1. scarsa o nulla produzione di bile e grave iperbilirubinemia;
2. severa coagulopatia;
3. versamento ascitico refrattario.

Questi fenomeni clinici si associano frequentemente a complicanze settiche ed elevata mortalità. Anche se lo sviluppo di questa condizione appare essere multifattoriale, i fattori implicati sono da ascrivere tanto all’organo quanto al ricevente. In particolare la persistenza di elevate pressioni di perfusione e di ipertensione portale dopo il declampaggio degli elementi ilari sono state suggerite essere importanti meccanismi del danno d’organo nella SFSS.

Meccanismi coinvolti nello sviluppo di Small For Size Syndrome

La letteratura è ormai concorde nell’attribuire all’iperafflusso portale la causa di questa sindrome.

Molteplici sono i meccanismi attraverso i quali si esplica l’effetto lesivo:

- Shear-stress: il trauma meccanico a livello endoteliale secondario all’incremento della pressione portale nel fegato ridotto; si possono dimostrare esteso danno a livello sinusoidale con distruzione delle cellule endoteliali e microemorragie a livello delle triadi portalì.

- Diminuzione relativa nell'apporto di sangue arterioso rispetto a quello portale che compromette la rigenerazione epatocitaria; la rigenerazione richiede infatti un aumentato apporto di ossigeno per favorire il metabolismo ossidativo degli epatociti.

Ito et al. ha dimostrato che nel trapianto da donatore vivente (LRLT metodica che prevede l'utilizzo di parte del fegato prelevato da un congiunto) vi è una incidenza significativa di SFSS e che essa è correlata alla pressione portale, Ito ha infatti dimostrato che una pressione (PVP) superiore a 20 mmHg nell'immediato periodo post LRLT si associa con morbilità elevata e la scarsa ripresa funzionale dell'organo.

Trattamento Small For Size Syndrome

Glanemann et al. ha sperimentalmente dimostrato che la diversione del flusso portale migliora decisamente l'outcome nel modello animale sottoposto a resezione del 90% del parenchima epatico; in particolare, a conferma del minor danno subito dagli epatociti, nei ratti sottoposti a resezione con associata splenectomia il livello di transaminasi risultava inferiore di almeno tre volte rispetto ai controlli; questo in conseguenza del ridotto iperafflusso portale, che già 15 minuti dopo l'intervento, risultava ridotto rispetto ai ratti che non avevano subito splenectomia (3,5 +/- 0,4 ml/min nei casi contro 5,4 +/- 0,4 ml/min nei controlli);

Si è inoltre visto che la diversione portale provoca un aumento del flusso ematico proveniente dall'arteria epatica tramite attivazione del meccanismo intrinseco di regolazione del flusso (HABR); si assiste quindi ad un'arterializzazione del flusso ematico diretto al fegato.

Il trattamento della SFSS deve quindi mirare a ridurre la sindrome da iperafflusso e tale risultato può essere raggiunto attraverso varie metodiche di diversione portale.

Diversione portale. Definizione e tipologie di intervento

Per diversione portale si intendono quegli interventi che sono in grado di deviare una percentuale variabile del flusso della vena porta verso il circolo sistemico; gli interventi derivativi quindi mirano a migliorare in modo diretto la condizione di ipertensione portale.

Essi sono:

- Legatura o embolizzazione dell'arteria splenica.
- Splenectomia.
- Arterializzazione della vena porta.
- Legatura preventiva di ramo portale prima dell'intervento chirurgico (per promuovere l'ipetrofia compensatoria aumentando così la potenziale riserva funzionale).
- Calibratura della vena porta.
- Shunt porto-sistemici: porto-cavali e spleno-renali.

Esistono principalmente due tipi di target in interventi di questo tipo: il primo mira a ridurre l'inflow portale mediante interventi di embolizzazione o legatura dell'arteria lienale; la componente splenica all'ipertensione portale è significativa ma variabile; dopo tale intervento sono riportate diminuzioni del flusso splenico fino al 52%.

Alternativamente esistono interventi di shunt porto-sistemico che consentono a parte del sangue portale di bypassare il fegato diminuendo così sia il flusso che la pressione portale.

Uno shunt intraepatico denominato TIPPS, acronimo utilizzato per Transjugular-Intrahepatic-Porto-Sistemic-Shunt, collega una vena sovraepatica con un ramo intraepatico della vena porta; tale dispositivo viene posizionato con tecniche di radiologia interventistica

Lo sviluppo di tale metodica ha portato a una diminuzione dell'interesse nei confronti dello shunt chirurgico, ritenuto equivalente dal punto di vista dell'effetto terapeutico ma decisamente più invasivo.

L'alto tasso di occlusione, la frequente necessità di un reintervento per ricanalizzare lo stent e l'ostacolo che tale dispositivo viene a creare in caso di eventuali interventi sul fegato ha contribuito a mantenere ancora attuali gli shunt chirurgici.

Shunt chirurgici

L'anastomosi porto-cavale è l'intervento più utilizzato ed indubbiamente è quello che realizza in modo più immediato la decompressione del territorio portale.

Varie sono le tipologie di shunt porto-sistemico descritte in letteratura; la connessione tra il sistema portale e quello cavale può essere attuata confezionando anastomosi tra vasi tributari dei due sistemi senza o con interposizione di graft umano omogruppo o di materiale protesico in Dacron, Goretex o PTFE (PoliTetraFluoroEtilene).

Si distinguono:

- Shunt porto-cavali termino-laterali.
- Shunt porto-cavali latero-laterali con o senza interposizione di un innesto.
- Shunt porto-cavali mesenterico-cavali tramite interposizione protesica.
- Shunt porto-cavali spleno-renali centrali e distali (es. intervento di Warren).

Tutte queste metodiche hanno effetto sull'emodinamica portale con abbassamento dei gradienti pressori porto-cavali ma frequentemente una inversione del flusso portale.

Lo shunt termino-laterale è associato alla persistenza di una ipertensione intra-sinusoidale e nel 5% dei casi si associa a sviluppo di ascite refrattaria.

Se il sanguinamento da rottura di varici esofagee ed esofagogastriche si riduce al 5% dopo tali interventi risultano invece abbastanza elevati i tassi di encefalopatia (che possono raggiungere il 28%) e l'alterazione della funzionalità epatica e cardiaca (con possibile sviluppo di scompensi cardiaco ad alta portata).

Sia lo shunt mesocavale che quello spleno-renale centrale rappresentano una seconda scelta dato che le anastomosi vengono eseguite su vasi di minor calibro e sono dunque più soggette ad ostruzione e trombosi.

Lo shunt secondo Warren, oltre a rappresentare un intervento decisamente complesso, agisce selettivamente sulle varici esofagee lasciando virtualmente inalterato il flusso portale.

Lo shunt porto-cavale latero-laterale ad H con interposizione protesica o graft risulta essere la metodica più facilmente attuabile e che più rapidamente decomprime il

territorio portale; inoltre se eseguito in modo calibrato riduce l'incidenza e l'intensità di encefalopatia senza compromettere l'efficacia.

Conseguenze fisiopatologiche dello shunt porto-cavale

Lo shunt porto-cavale presenta degli incovenienti, per la sua efficacia e la rapidità di modificazione emodinamica.

La competizione per il flusso portale fra l'organo e lo shunt può causare un'insufficienza d'organo secondaria all'ipoperfusione; la sua presenza fa cioè in modo che una quota anche importante del flusso ematico diretta al fegato venga deviata nel circolo sistemico diminuendo così la pressione a livello sinusoidale, nella vena porta e nei circoli collaterali. D'altro canto però a questi benefici talvolta si associa lo sviluppo di una serie di complicanze di cui la più temibile è il peggioramento della funzionalità epatica.

Lo shunt porto-cavale inoltre è solitamente associato ad un aumento dell'encefalopatia epatica.

In caso di encefalopatia persistente non controllata dal trattamento medico si potrà procedere alla chiusura della shunt una volta che la rigenerazione epatica è ultimata.

Bibliografia

- 1: Gold JS, Are C, Kornprat P, Jarnagin WR, Gönen M, Fong Y, DeMatteo RP, Blumgart LH, D'Angelica M. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg.* 2008 Jan;247(1):109-17.
- 2: Navarra G, Bartolotta M, Scisca C, Barbera A, Venneri A. Ultrasound-guided radiofrequency-assisted segmental arteriportal vascular occlusion in laparoscopic segmental liver resection. *Surg Endosc.* 2007 Dec 11;
- 3: Sano T, Shimada K, Nara S, Esaki M, Sakamoto Y, Kosuge T. Hepatobiliary resection with inferior vena cava resection and reconstruction using an autologous patch graft for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* 2007 Nov 28;
- 4: Shindoh J, Kokudo N, Miura Y, Satoh S, Matsukura A, Imamura H, Makuuchi M. In situ hepatic vein graft: a simple new technique for hepatic venous reconstruction. *Hepatogastroenterology.* 2007 Sep;54(78):1748-51.
- 5: Chun YS, Vauthey JN. Extending the frontiers of resectability in advanced colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007 Dec;33 Suppl 2:S52-8. Epub 2007 Nov 19. Review.
- 6: Endo I, Shimada H, Sugita M, Fujii Y, Morioka D, Takeda K, Sugae S, Tanaka K, Togo S, Bourquain H, Peitgen HO. Role of three-dimensional imaging in operative planning for hilar cholangiocarcinoma. *Surgery.* 2007 Nov;142(5):666-75.
- 7: Chen XP, Qiu FZ. A simple technique ligating the corresponding inflow and outflow vessels during anatomical left hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2007 Nov 3;
- 8: van der Bilt JD, Livestro DP, Borren A, van Hillegersberg R, Borel Rinkes IH. European survey on the application of vascular clamping in liver surgery. *Dig Surg.* 2007;24(6):423-35. Epub 2007 Sep 13.
- 9: Tepetes K, Christodoulidis G, Spyridakis EM, Chatzitheofilou C. Tissue preserving hepatectomy by a vessel sealing device. *J Surg Oncol.* 2008 Feb 1;97(2):165-8.
- 10: Zhou W, Li A, Pan Z, Fu S, Yang Y, Tang L, Hou Z, Wu M. Selective hepatic vascular exclusion and Pringle maneuver: a comparative study in liver resection. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Jan;34(1):49-54. Epub 2007 Aug 20.
- 11: Torzilli G, Donadon M, Palmisano A, Del Fabbro D, Spinelli A, Makuuchi M, Montorsi M. Back-flow bleeding control during resection of right-sided liver tumors by means of ultrasound-guided finger compression of the right hepatic vein at its caval confluence. *Hepatogastroenterology.* 2007 Jul-Aug;54(77):1364-7.
- 12: Balaa FK, Gamblin TC, Tsung A, Marsh JW, Geller DA. Right hepatic lobectomy using the staple technique in 101 patients. *J Gastrointest Surg.* 2008 Feb;12(2):338-43. Epub 2007 Aug 15.

- 13: Fan ST.
Precise hepatectomy guided by the middle hepatic vein.
Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2007 Aug;6(4):430-4.
- 14: Lang H.
Liver resection: Part I. Anatomy and operative planning
Chirurg. 2007 Aug;78(8):761-73; quiz 774. German.
- 15: Smyrniotis V, Arkadopoulos N, Theodosopoulos T, Theodoraki K, Dafnios N, Kannas D, Dimakakos P.
Transdiaphragmatic approach facilitates resection of large (>12 cm) liver tumors.
J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(4):383-6. Epub 2007 Jul 30.
- 16: Khan AZ, Bann SD, Pitsinis V, McCall J, Mudan SS.
Refining the technique of hepatic parenchymal transection: combined saline-linked radiofrequency precoagulation and ultrasonic aspiration.
Hepatogastroenterology. 2007 Jun;54(76):1167-9.
- 17: de Santibañes E, Sánchez Clariá R, Palavecino M, Beskow A, Pekolj J.
Liver metastasis resection: a simple technique that makes it easier.
J Gastrointest Surg. 2007 Sep;11(9):1183-7. Epub 2007 Jul 11.
- 18: Wu TC, Lee RC, Chau GY, Chiang JH, Chang CY.
Reappraisal of right portal segmental ramification based on 3-dimensional volume rendering of computed tomography during arterial portography.
J Comput Assist Tomogr. 2007 May-Jun;31(3):475-80.
- 19: Königsrainer I, Steurer W, Witte M, Königsrainer A.
Liver resection without hilus preparation and with selective intrahepatic hilus stapling for benign tumors and liver metastasis.
Langenbecks Arch Surg. 2007 Jul;392(4):485-8. Epub 2007 May 26.
- 20: Tsujita E, Taketomi A, Kitagawa D, Itoh S, Harimoto N, Gion T, Kohnoe S, Maehara Y.
Selective hepatic vascular exclusion for the hepatic resection of HCC.
Hepatogastroenterology. 2007 Mar;54(74):527-30.
- 21: Poultsides G, Brown M, Orlando R 3rd.
Hand-assisted laparoscopic management of liver tumors.
Surg Endosc. 2007 Aug;21(8):1275-9. Epub 2007 May 4.
- 22: Ou JR, Chen W, Lau WY.
A new technique of hepatic segmentectomy by selective portal venous occlusion using a balloon catheter through a branch of the superior mesenteric vein.
World J Surg. 2007 Jun;31(6):1240-2.
- 23: Arita J, Kokudo N, Zhang K, Makuuchi M.T
Three-dimensional visualization of liver segments on contrast-enhanced intraoperative sonography.
AJR Am J Roentgenol. 2007 May;188(5):W464-6.
- 24: Rossi P, De Majo A, Mauti A, Mauti P, Quattrini V, Mattei M, Tognoni V, Cenci L, Manzelli A, Lorenzo ND, Gaspari AL.
Bloodless hepatic resection with automatic bipolar radiofrequency generator and multielectrode device.
Minim Invasive Ther Allied Technol. 2007;16(1):66-72.
- 25: Zacharoulis D, Tzovaras G, Rountas C, Poultsidis A, Katsogridakis E, Sioka E, Hatzitheofilou C.
Modified radiofrequency-assisted liver resection: a new device.
J Surg Oncol. 2007 Sep 1;96(3):254-7.

- 26: Kim SH, Park SJ, Lee SA, Lee WJ, Park JW, Hong EK, Kim CM.
Various liver resections using hanging maneuver by three glisson's pedicles and three hepatic veins.
Ann Surg. 2007 Feb;245(2):201-5.
- 27: Chik BH, Liu CL, Fan ST, Lo CM, Poon RT, Lam CM, Wong J.
Tumor size and operative risks of extended right-sided hepatic resection for hepatocellular carcinoma:
implication for preoperative portal vein embolization.
Arch Surg. 2007 Jan;142(1):63-9; discussion 69.
- 28: Takahashi M, Nomura S, Jindai M, Shibata S, Zhu X, Watanabe Y, Kawachi K, Okabe N.
Development of reformative surgery method using partial freezing for the liver.
J Biomech Eng. 2006 Dec;128(6):862-6.
- 29: Felekouras E, Prassas E, Kontos M, Papaconstantinou I, Pikoulis E, Giannopoulos A, Tsigris C,
Tzivras M, Bakogiannis C, Safioleas M, Papalambros E, Bastounis E.
Liver tissue dissection: ultrasonic or RFA energy?
World J Surg. 2006 Dec;30(12):2210-6.
- 30: Takatsuki M, Chiang YC, Lin TS, Wang CC, Concejero A, Lin CC, Huang TL, Cheng YF, Chen CL.
Anatomical and technical aspects of hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation.
Surgery. 2006 Nov;140(5):824-8; discussion 829.
- 31: Ferko A, Lesko M, Subrt Z, Melichar B, Hoffman P, Dvorák P, Vacek Z, Liao LR, Habib NA, Kocí J,
Motycka P.
A modified radiofrequency-assisted approach to right hemihepatectomy.
Eur J Surg Oncol. 2006 Dec;32(10):1209-11. Epub 2006 Sep 6.
- 32: Lang H, Sotiropoulos GC, Brokalaki EI, Radtke A, Frilling A, Molmenti EP, Malagó M, Broelsch CE.
Left hepatic trisectionectomy for hepatobiliary malignancies.
J Am Coll Surg. 2006 Sep;203(3):311-21. Epub 2006 Jul 13.
- 33: Liu CL, Fan ST, Cheung ST, Lo CM, Ng IO, Wong J.
Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular
carcinoma: a prospective randomized controlled study.
Ann Surg. 2006 Aug;244(2):194-203.
- 34: Aldrighetti L, Pulitanò C, Arru M, Catena M, Finazzi R, Ferla G.
"Technological" approach versus clamp crushing technique for hepatic parenchymal transection: a
comparative study.
J Gastrointest Surg. 2006 Jul-Aug;10(7):974-9.
- 35: Machado MA, Herman P, Makdissi FF, Figueira ER, Bacchella T, Machado MC.
Feasibility of bisegmentectomy 7-8 is independent of the presence of a large
inferior right hepatic vein.
J Surg Oncol. 2006 Mar 15;93(4):338-42.
- 36: Schemmer P, Friess H, Hinz U, Mehrabi A, Kraus TW, Z'graggen K, Schmidt J, Uhl W, Büchler MW.
Stapler hepatectomy is a safe dissection technique: analysis of 300 patients.
World J Surg. 2006 Mar;30(3):419-30.
- 37: Lu L, Sun HC, Qin LX, Wang L, Ye QH, Ren N, Fan J, Tang ZY.
Abdominal drainage was unnecessary after hepatectomy using the conventional clamp crushing
technique.
J Gastrointest Surg. 2006 Feb;10(2):302-8.
- 38: Eid EA, Sheta SA, Mansour E.
Low central venous pressure anesthesia in major hepatic resection.

- Middle East J Anesthesiol. 2005 Jun;18(2):367-77.
- 39: Hu JX, Miao XY, Zhong DW, Dai WD, Liu W.
Anterior approach for complete isolated caudate lobectomy.
Hepatogastroenterology. 2005 Nov-Dec;52(66):1641-4.
- 40: Fan ST, Liu CL.
Anterior approach for major right hepatic resection.
J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005;12(5):356-61.
- 41: Aloia TA, Zorzi D, Abdalla EK, Vauthey JN.
Two-surgeon technique for hepatic parenchymal transection of the noncirrhotic liver using saline-linked cautery and ultrasonic dissection.
Ann Surg. 2005 Aug;242(2):172-7.
- 42: van Gulik T, Lang H.
Isolated resection of segment 1 of the liver.
Dig Surg. 2005;22(3):143-6; discussion 146-8. Epub 2005 Jul 20.
- 43: Smith DL, Arens JF, Barnett CC Jr, Izzo F, Curley SA.
A prospective evaluation of ultrasound-directed transparenchymal vascular control with linear cutting staplers in major hepatic resections.
Am J Surg. 2005 Jul;190(1):23-9.
- 44: Nagano Y, Matsuo K, Kunisaki C, Ike H, Imada T, Tanaka K, Togo S, Shimada H.
Practical usefulness of ultrasonic surgical aspirator with argon beam coagulation for hepatic parenchymal transection.
World J Surg. 2005 Jul;29(7):899-902.
- 45: Numminen K, Sipilä O, Mäkisalo H.
Preoperative hepatic 3D models: virtual liver resection using three-dimensional imaging technique.
Eur J Radiol. 2005 Nov;56(2):179-84.
- 46: MacKenzie S, Dixon E, Bathe O, Sutherland F.
Intermittent hepatic vein--total vascular exclusion during liver resection: anatomic and clinical studies.
J Gastrointest Surg. 2005 May-Jun;9(5):658-66.
- 47: Radtke A, Schroeder T, Molmenti EP, Sotiropoulos GC, Schenk A, Paul A, Frilling A, Lang H, Nadalin S, Peitgen HO, Broelsch CE, Malagó M.
Anatomical and physiological comparison of liver volumes among three frequent types of parenchyma transection in live donor liver transplantation.
Hepatogastroenterology. 2005 Mar-Apr;52(62):333-8.
- 48: Coelho JC, Claus CM, Machuca TN, Sobottka WH, Gonçalves CG.
Liver resection: 10-year experience from a single institution.
Arq Gastroenterol. 2004 Oct-Dec;41(4):229-33. Epub 2005 Mar 29.
- 49: Figueras J, Llado L, Ruiz D, Ramos E, Busquets J, Rafecas A, Torras J, Fabregat J.
Complete versus selective portal triad clamping for minor liver resections: a prospective randomized trial.
Ann Surg. 2005 Apr;241(4):582-90.
- 50: Sugo H, Matsumoto K, Kojima K, Fukasawa M, Beppu T.
Role of ultrasonically activated scalpel in hepatic resection: a comparison with conventional blunt dissection.
Hepatogastroenterology. 2005 Jan-Feb;52(61):173-5.
- 51: Smyrniotis V, Arkadopoulos N, Kostopanagiotou G, Farantos C, Vassiliou J, Contis J, Karvouni E.

- Sharp liver transection versus clamp crushing technique in liver resections: a prospective study.
Surgery. 2005 Mar;137(3):306-11.
- 52: Pellicci R, Percivale A, Pittaluga M, Pasqualini M, Habib N.
How I do it: Habib's technique for hepatic resection.
J Chir (Paris). 2004 Nov;141(6):371-6. French.
- 53: Emond JC, Samstein B, Renz JF.
A critical evaluation of hepatic resection in cirrhosis: optimizing patient selection and outcomes.
World J Surg. 2005 Feb;29(2):124-30.
- 54: Machado MA, Herman P, Machado MC.
Anatomical resection of left liver segments.
Arch Surg. 2004 Dec;139(12):1346-9.
- 55: Romano F, Franciosi C, Caprotti R, Uggeri F, Uggeri F.
Hepatic surgery using the Ligasure vessel sealing system.
World J Surg. 2005 Jan;29(1):110-2.
- 56: Di Stefano DR, de Baere T, Denys A, Hakime A, Gorin G, Gillet M, Saric J, Trillaud H, Petit P, Bartoli JM, Elias D, Delpero JR.
Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients.
Radiology. 2005 Feb;234(2):625-30. Epub 2004 Dec 10.
- 57: Gruttadauria S, Doria C, Vitale CH, Cintonino D, Foglieni CS, Fung JJ, Marino IR.
Preliminary report on surgical technique in hepatic parenchymal transection for liver tumors in the elderly: a lesson learned from living-related liver transplantation.
J Surg Oncol. 2004 Dec 15;88(4):229-33.
- 58: Sahani D, Mehta A, Blake M, Prasad S, Harris G, Saini S.
Preoperative hepatic vascular evaluation with CT and MR angiography: implications for surgery.
Radiographics. 2004 Sep-Oct;24(5):1367-80. Review.
- 59: Kim YI, Hwang YJ, Lee JW, Chun BY, Kawano K, Kitano S.
101 hepatectomies under continuous inflow occlusion following simple in-situ liver cooling in patients with chronic liver diseases.
Hepatogastroenterology. 2004 Jul-Aug;51(58):1093-8.
- 60: Bennink RJ, Dinant S, Erdogan D, Heijnen BH, Straatsburg IH, van Vliet AK, van Gulik TM.
Preoperative assessment of postoperative remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy.
J Nucl Med. 2004 Jun;45(6):965-71.
- 61: Abdalla EK, Noun R, Belghiti J.
Hepatic vascular occlusion: which technique?
Surg Clin North Am. 2004 Apr;84(2):563-85.
- 62: Liau KH, Blumgart LH, DeMatteo RP.
Segment-oriented approach to liver resection.
Surg Clin North Am. 2004 Apr;84(2):543-61.
- 63: O'Rourke N, Fielding G.
Laparoscopic right hepatectomy: surgical technique.
J Gastrointest Surg. 2004 Feb;8(2):213-6.
- 64: Lodge JP.
Hemostasis in liver resection surgery.
Semin Hematol. 2004 Jan;41(1 Suppl 1):70-5.

- 65: Kaneko H, Otsuka Y, Takagi S, Tsuchiya M, Tamura A, Shiba T.
Hepatic resection using stapling devices.
Am J Surg. 2004 Feb;187(2):280-4.
- 66: Nuzzo G, Giuliani F, Vellone M, De Cosmo G, Ardito F, Murazio M, D'Acapito F, Giovannini I.
Pedicle clamping with ischemic preconditioning in liver resection.
Liver Transpl. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S53-7.
- 67: Chaib E, Saad WA, Fujimura I, Saad WA Jr, Gama-Rodrigues J.
The main indications and techniques for vascular exclusion of the liver.
Arq Gastroenterol. 2003 Apr-Jun;40(2):131-6.
- 68: Sakamoto Y, Yamamoto J, Kokudo N, Seki M, Kosuge T, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M.
Bloodless liver resection using the monopolar floating ball plus ligasure diathermy: preliminary results of 16 liver resections.
World J Surg. 2004 Feb;28(2):166-72.
- 69: Asanuma Y, Sato T, Yasui O, Kurokawa T, Koyama K.
Treatment for postoperative liver failure after major hepatectomy under hepatic total vascular exclusion.
J Artif Organs. 2003;6(2):152-6.
- 70: Ding YT, Sun XT, Xu QX.
Non-bleeding technique in resection of hepatoma: report of 49 cases.
Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2002 Feb;1(1):52-6.
- 71: Nakayama H, Masuda H, Shibata M, Amano S, Fukuzawa M.
Incidence of bile leakage after three types of hepatic parenchymal transection.
Hepatogastroenterology. 2003 Sep-Oct;50(53):1517-20.
- 72: Stella M, Percivale A, Pasqualini M, Profeti A, Gandolfo N, Serafini G, Pellicci R.
Radiofrequency-assisted liver resection.
J Gastrointest Surg. 2003 Sep-Oct;7(6):797-801.
- 73: Allen PJ, Jarnagin WR.
Current status of hepatic resection.
Adv Surg. 2003;37:29-49.
- 74: Machado MA, Herman P, Machado MC.
A standardized technique for right segmental liver resections.
Arch Surg. 2003 Aug;138(8):918-20.
- 75: Capussotti L, Nuzzo G, Polastri R, Giuliani F, Muratore A, Giovannini I.
Continuous versus intermittent portal triad clamping during hepatectomy in cirrhosis. Results of a prospective, randomized clinical trial.
Hepatogastroenterology. 2003 Jul-Aug;50(52):1073-7.

Chirurgia epatica laparoscopica

La prima colecistectomia laparoscopica venne eseguita da Mühe nel 1985 e fu presentata al Congresso della Società Tedesca di Chirurgia nel 1986. L'anno successivo, Mouret mostrò a Dubois un videonastro della sua tecnica di colecistectomia laparoscopica a Parigi e poco dopo, la prima colecistectomia per via laparoscopica venne eseguita negli Stati Uniti. Fin dall'inizio di queste esperienze vi fu un'incredibile espansione nell'area della chirurgia laparoscopica sia da un punto di vista accademico che industriale. Sono state eseguite diverse ricerche al fine di chiarire alcuni degli aspetti fisiologici legati all'induzione del pneumoperitoneo e di migliorare in modo appropriato la strumentazione endochirurgica. Con lo sviluppo della chirurgia laparoscopica furono successivamente eseguite diverse altre procedure chirurgiche con successo differente a seconda del tipo di tecnica. Semm eseguì la prima appendicectomia laparoscopica nel 1983, mentre la funduplicatio laparoscopica fu introdotta da Geagea nel 1991. Il successo sia tecnico che clinico di queste ed altre procedure portò allo sviluppo ed al miglioramento dell'equipaggiamento della strumentazione laparoscopica e toracoscopica. Numerose industrie produttrici di equipaggiamento endoscopico vennero gradualmente coinvolte anche in progetti di ricerca e di insegnamento delle nuove tecniche endoscopiche. Tuttavia vi è ancora molto da chiarire nella fisiologia della chirurgia endoscopica; inoltre vi è ancora molto spazio al fine di soddisfare le richieste relative a trattamenti clinici potenzialmente eseguibili mediante chirurgia mini-invasiva. Attualmente diverse procedure di tipo mini-invasivo sono in continua evoluzione e tra queste la chirurgia epatica laparoscopica rappresenta sicuramente un campo applicativo di recente e stimolante indagine, infatti è solo nei primi anni novanta che si descrivono episodi di intervento resettivo minore a carico del fegato e solo dopo il 1995 si sono iniziate ad esplorare le prime indicazioni operative alla chirurgia resettiva maggiore.

L'utilizzo di queste diverse modalità sta rapidamente cambiando la chirurgia generale e le varie specialità chirurgiche. I vantaggi ormai provati di numerose procedure chirurgiche ed endoscopiche sono rappresentati da un più breve decorso postoperatorio e da un buon gradimento da parte del paziente. Questi parametri, che sono diventati indice del successo chirurgico, sono motivo d'interesse anche a scopo

di ricerca. Tuttavia sia svantaggi che vantaggi si associano al progresso; il risultato è stato quindi l'insorgenza di complicanze strettamente legate a terapie endoscopiche chirurgiche. A turno diversi Autori hanno descritto metodi diversi al fine di identificare ed evitare queste complicanze che risultano a volte serie. La chirurgia endoscopica richiede un bagaglio culturale diverso se comparato alla chirurgia aperta ed organizzazioni chirurgiche internazionali hanno aperto un serio dibattito che ha come scopo quello di individuare l'iter più adeguato nell'addestramento in chirurgia mini-invasiva.

La chirurgia epatica laparoscopica in letteratura

Se, come abbiamo visto, per alcuni approcci laparoscopici è possibile dare una paternità ed una collocazione cronologica precisa, per la chirurgia resettiva epatica laparoscopica questo non è altrettanto facile e solo una rapida disamina della letteratura può far luce sulla evoluzione di questa metodica, chiarendo quelli che oggi sono i presupposti razionali per una chirurgia tutt'altro che codificata.

Già dalla seconda metà degli anni '70 il fegato è stato oggetto di attenzione della laparoscopia diagnostica, l'esplorazione del fegato rappresentava una tappa fondamentale dell'esplorazione endoperitoneale e l'organo era oggetto di biopsie in caso di segnale di patologia.

I primi interventi di chirurgia laparoscopica descritti a carico del fegato riguardano il trattamento di cisti, inizialmente con approccio di tipo evacuativo e solo successivamente enucleativo.

La prima resezione epatica a la demande riportata in letteratura si deve a Wayand nel 1993, che utilizzando le primitive attrezzature allora disponibili ha eseguito una resezione wedge per metastasi a carico del fegato di sinistra.

A partire da quell'anno sono divenute sempre più numerose le citazioni di interventi resettivi laparoscopici. Tutti i lavori della prima metà degli anni '90 sono però case reports e mancano del tutto casistiche che permettano di caratterizzare maggiormente questo tipo di chirurgia nascente.

Dal 1995 ad oggi abbiamo assistito alla raccolta di esperienze più numerose, alcune delle quali riassumiamo nella tabella che segue, che hanno permesso di comprendere meglio come questa branca applicativa abbia sia caratteri in comune con le altre

discipline laparoscopiche, che del tutto peculiari e propri della chirurgia epatica aperta.

Appare subito evidente come, anche nel caso del fegato, il metodo laparoscopico guadagni in termini di giorni di degenza e di stress post-operatorio a scapito di un maggior durata operatoria e con pari chiarezza si sono individuati problemi peculiari come la necessità di un attento controllo della trancia di sezione, l'importanza del planning preoperatorio e l'impatto della tecnologia su questo tipo di chirurgia.

Le casistiche ricordate sono estremamente eterogenee ed ogni autore propone un personale criterio nell'affrontare la selezione del malato e l'atto operatorio, a sottolineare il momento pionieristico della metodica.

Nei primi anni duemila Cherqui, Gigot e Rau presentano i risultati preliminari dei primi studi multicentrici (Studio Multicentrico Europeo) e dei primi studi di confronto con la metodica open, anche se retrospettivi.

Si delinea un quadro assolutamente positivo in merito alla metodica, che si dimostra fattibile e sicura a patto di essere eseguita in centri di provata esperienza in chirurgia epatica e laparoscopica ed in presenza di adeguati presidi tecnologici.

Il tema è tutt'altro che esaurito e gli interrogativi a cui dare risposta superano di gran lunga i quesiti risolti. Manca un accordo sulla correttezza delle attuali indicazioni e sulla possibilità di indicazioni future, mancano linee guida operative ben codificate ed è ancora da dimostrare il reale guadagno nei confronti della tecnica open, soprattutto in termini di efficacia terapeutica, di radicalità oncologica, di morbidità e di costi per le strutture.

Ad oggi sono descritte in letteratura oltre 800 procedure epatiche laparoscopiche, di cui il 70 % per patologia benigna (35 % di queste ultime per trattamento di cisti) con una morbidità che si attesta sul 12 % ed una conversion rate dell' 11 %.

Fisiopatologia

La fisiologia della laparoscopia si deve differenziare dalla fisiologia del pneumoperitoneo.

Gli accessi alla cavità peritoneale durante la laparoscopia sono ottenuti mediante piccole incisioni anziché mediante un'unica ampia incisione laparotomica. È generalmente accettato che il grado di trauma o di insulto chirurgico è direttamente proporzionale al grado della risposta infiammatoria postoperatoria e di immunosoppressione postoperatoria.

Il pneumoperitoneo indotto dalla CO₂ in chirurgia laparoscopica è in parte responsabile delle differenze nei parametri fisiologici ottenibili in laparoscopia rispetto alle procedure in chirurgia ad addome aperto. Gli effetti fisiologici del pneumoperitoneo possono essere divisi in effetti di aumento della pressione intra-addominale ed in effetti legati all'insufflazione intra-operatoria di CO₂ e al suo conseguente assorbimento sistemico.

Durante il pneumoperitoneo indotto vi è un assorbimento transperitoneale e conseguentemente un rialzo, a livello plasmatico, dei livelli di CO₂ (Pco₂). Questo è il risultato della alta diffusibilità della CO₂. Una volta assorbita la CO₂ viene tamponata dai sistemi di tamponamento del pH ($CO_2 \leftrightarrow H_2O \leftrightarrow H_2CO \leftrightarrow H^+ \leftrightarrow HCO_3^-$). Il pH plasmatico viene inoltre mantenuto mediante l'espiazione di questa CO₂ in eccesso a livello polmonare. Qualora la CO₂ non venga adeguatamente espirata, gli H⁺ aumentano nel torrente circolatorio causando quindi un'acidosi sistemica. Qualora questa ipercapnia non venga tenuta sotto controllo si può verificare un'alterazione della funzionalità di diversi organi.

Dal punto di vista fisiologico gli interventi eseguiti in laparoscopia hanno conseguenze diverse dalla chirurgia aperta sia durante l'intervento che nel decorso postoperatorio. Per questi motivi un laparoscopista deve prendere in considerazione non solamente le risposte fisiologiche da parte del paziente durante l'intervento chirurgico, ma anche i frequenti vantaggi dei quali il paziente può fruire durante il decorso postoperatorio.

Durante la selezione del paziente per una procedura di tipo laparoscopico è essenziale identificare e valutare con attenzione non solo il problema chirurgico bensì anche le eventuali condizioni e le eventuali patologie associate in quanto queste

possono influire sia sul trattamento chirurgico intraoperatorio che sul decorso postoperatorio.

I risultati fisiologici della chirurgia laparoscopica possono quindi teoricamente alterare la funzione di qualsiasi sistema dell'organismo. Vediamo brevemente gli effetti sui vari distretti.

Funzione circolatoria

Durante la laparoscopia gli effetti sul sistema cardiovascolare sono sia di tipo meccanico che chimico. I parametri cardiovascolari che rivelano un'adeguata perfusione tissutale sono rappresentati dalla pressione arteriosa e dalla portata cardiaca. La pressione arteriosa è il prodotto della gittata cardiaca e delle resistenze vascolari sistemiche. La portata cardiaca è definita invece come il prodotto della frequenza cardiaca e della gittata cardiaca. I parametri che determinano la portata cardiaca sono influenzati dal precarico cardiaco (riempimento cardiaco) e dal postcarico (pressione arteriosa). Il pneumoperitoneo indotto dalla anidride carbonica ha effetti specifici sia sul precarico che sul postcarico cardiaco.

Durante il pneumoperitoneo vi è un aumento delle pressioni venose misurate a livello centrale. Allo stesso modo vi è anche un aumento della pressione di incuneamento a livello capillare polmonare. Entrambi questi parametri sono gli indicatori tradizionali del precarico cardiaco. Tuttavia, nonostante un incremento numerico di questi parametri, le misurazioni dirette hanno dimostrato un decremento (forse paradossale) del riempimento delle camere cardiache. Per esempio non vi è alcuna differenza o forse solo una lieve diminuzione nella gittata cardiaca.

Quindi durante il pneumoperitoneo vi è un aumento dei parametri che sono generalmente utilizzati quali indice dell'aumento del riempimento cardiaco, ma in realtà vi è una diminuzione del ritorno venoso.

Contemporaneamente, come risultato del modesto aumento della pressione intra-addominale causata dal pneumoperitoneo, vi è un aumento della pressione arteriosa media e delle resistenze vascolari sistemiche periferiche. Questo aumento del precarico è il risultato del rilascio di fattori umorali (vasopressina e catecolamina) e della compressione aortica diretta causata dalla insufflazione di gas. A causa di questo

rilascio di catecolamine la frequenza cardiaca può inizialmente aumentare lievemente ma rimane poi generalmente stabile durante il pneumoperitoneo.

Questi effetti fisiologici sull'attività cardiovascolare possono influenzare direttamente la portata cardiaca. In soggetti sani la maggior parte degli studi non evidenzia alcuna differenza nella portata cardiaca qualora vengano utilizzate le pressioni di insufflazione generalmente utilizzate tra i 10 e 15 mmHg. Tuttavia nei pazienti con una riserva cardiaca limitata la diminuzione del riempimento cardiaco, associata ad un aumento del precarico, può sfociare in una diminuzione della portata cardiaca soprattutto se questi pazienti non vengono adeguatamente assistiti durante l'intervento. Per esempio le elevate pressioni di insufflazioni possono essere tollerate male in questi pazienti. Molti studi prospettici sulle risposte emodinamiche alla induzione di pneumoperitoneo con CO₂ in pazienti adulti con malattie cardio-polmonari hanno dimostrato che vi è una diminuzione della portata cardiaca. Tuttavia la maggior parte degli Autori ha concluso che la laparoscopia può essere condotta in maniera del tutto priva di rischi, anche in questi pazienti, qualora essi vengano attentamente gestiti durante l'intervento.

Non vi è alcun dubbio sul fatto che i pazienti con malattia cardio-polmonare possono essere normalmente avvantaggiati dalla metodica laparoscopica nel periodo postoperatorio grazie al diminuito dolore e alla minore difficoltà respiratoria rispetto ai pazienti sottoposti ad interventi ad addome aperto.

Allo stesso modo la posizione del paziente durante la laparoscopia ha effetti sulle funzioni circolatorie. La posizione di Trendelenburg (a testa in giù) durante il pneumoperitoneo causa un aumento ancor più ampio a livello venoso centrale e a livello della pressione di incuneamento polmonare capillare se comparata alla posizione supina. La posizione di anti-Trendelenburg (a testa in su), che viene utilizzata durante la colicistectomia laparoscopica, può ridurre il ritorno venoso. Tuttavia sequele cliniche rilevanti dovute al diverso posizionamento del malato sono abbastanza rare qualora la gestione anestesiológica sia appropriata.

L'irrorazione mesenterica è anche essa diminuita durante il pneumoperitoneo. In studi condotti su animali, il flusso ematico è stato misurato a livello di diversi vasi e ne è stata dimostrata una diminuzione, durante il pneumoperitoneo, a livello dell'arteria mesenterica superiore, dell'arteria epatica e dell'arteria renale. Le implicazioni cliniche più importanti riguardano la perfusione renale. Nei pazienti sottoposti a

colecistectomia laparoscopica (nei quali si verifica una pressione intra addominale di 12 mmHg), se comparati al gruppo di pazienti sottoposto a mini laparotomia, è stata riportata una riduzione della diuresi, di un flusso plasmatico renale effettivo e di una diminuzione della percentuale di filtrazione glomerulare se paragonati ai pazienti sottoposti a colecistectomia aperta. Nei pazienti in buona salute sembra che non vi sia una risposta clinica particolarmente negativa a questa riduzione della perfusione renale; tuttavia mancano ancora studi prospettici randomizzati tra trattamento laparoscopico e trattamento chirurgico aperto eseguiti in pazienti con alterazione della funzione renale.

Funzionalità polmonare

Intraoperatoriamente, il pneumoperitoneo ha conseguenze a livello dell'apparato respiratorio sia di tipo meccanico che clinico. In primo luogo l'aumento della pressione intra-addominale dovuta all'insufflazione provoca un innalzamento del diaframma. Questo innalzamento del diaframma a sua volta provoca un aumento della pressione intratoracica ed aumenta quindi il lavoro respiratorio e conseguentemente un collasso a livello alveolare. Durante la chirurgia tradizionale la pressione positiva di fine espirazione viene sommata alla ventilazione assistita al fine di reclutare o espandere gli alveoli collabiti. Durante la laparoscopia gli effetti della pressione positiva addizionale di fine espirazione sono complicati e spesso conducono ad una instabilità emodinamica. Gli effetti della ipercapnia conducono tipicamente ad un aumento della frequenza respiratoria. Durante le procedure laparoscopiche, la CO_2 di fine escursione ($FeCO_2$) riflette accuratamente la pCO_2 sistemica e conseguentemente il pH. Nel paziente intubato la frequenza di ventilazione deve essere accuratamente regolata al fine di evitare una acidosi sistemica.

Nei pazienti con riserva cardiopolmonare limitata, nei quali anche una lieve acidosi sistemica può causare effetti clinici rilevanti, il monitoraggio della $FeCO_2$ può essere insufficiente ed il pH sistemico dovrebbe essere monitorato in maniera invasiva mediante emogas analisi. Gli effetti fisiologici a livello polmonare della laparoscopia devono essere monitorizzati e minimizzati mediante una adeguata gestione anestesiológica. Nel postoperatorio le difficoltà respiratorie sono meno evidenti dopo procedura laparoscopica che dopo procedura laparotomica.

I test di funzionalità respiratoria, capacità vitale forzata, volume espiratorio sotto sforzo nel primo secondo e il picco del tasso di flusso espiratorio, quando misurati in seconda giornata postoperatoria, rivelano un minor impegno respiratorio nei pazienti sottoposti a colecistectomia laparoscopica piuttosto che nei pazienti sottoposti a colecistectomia tradizionale mediante laparotomia. Nella maggior parte degli studi non vi è tuttavia una differenza nella concentrazione di ossigeno a livello ematico (PO₂) e non vi sono fenomeni atelectasici dopo laparoscopia.

Funzionalità immunitaria

Le risposte immunologiche sistemiche e locali che si verificano dopo procedura laparoscopica devono essere considerate separatamente. L'immunità sistemica cellulo-mediata è solitamente meglio conservata dopo procedure laparoscopiche ma l'immunità cellulo-mediata intraperitoneale sembra essere diminuita dopo l'induzione di pneumoperitoneo. Bessler et al. hanno paragonato le colectomie eseguite a cielo aperto con quelle eseguite per via laparoscopica e hanno rilevato che la ipersensibilità di tipo ritardato sembra essere meglio conservata dopo procedura laparoscopica.

L'immunità intraperitoneale è il risultato di un sistema di liberazione e rimozione di tipo meccanico (formazione di ascessi, cellule Natural Killer e macrofagi neutrofili polimorfonucleati); tale sistema è combinato con un sistema immunitario specifico mediato sia dai linfociti di tipo T che B. Sebbene la natura esatta dell'immunosoppressione intraperitoneale rimanga tuttora ignota vi sono diversi studi condotti sia in vitro che in vivo che implicano la CO₂ nel deterioramento della immunità cellulo-mediata. Nel modello in vitro, West et al. hanno dimostrato che macrofagi incubati in CO₂ producono significativamente meno fattore di necrosi tumorale e interleuchina-1 in risposta ai lipopolisaccaridi rispetto a quelli incubati in aria o in elio. Risultati analoghi implicanti la CO₂ sono stati notati in modelli animali ove si è avuto, utilizzando cellule neoplastiche, la disseminazione in sede dei trocar. In modo analogo i topi preventivamente infettati con dosi subletali di *Listeria Monocitogenes* (viene rimossa dai processi immunitari cellulo-mediati) venivano rimossi più velocemente in caso di insufflazione di elio piuttosto che con CO₂.

Le segnalazioni iniziali di recidive neoplastiche lungo porte cutanee dopo colectomia laparoscopica per carcinomi del colon hanno portato rapidamente allo studio dell'interazione del pneumoperitoneo con le funzioni immunitarie. Vi sono numerosi studi animali che hanno dimostrato una incidenza maggiore di disseminazione neoplastica dopo l'induzione di pneumoperitoneo con CO₂. E' comunque interessante notare che tutti gli studi clinici eseguiti su pazienti sottoposti a resezione colica laparoscopica per carcinomi del colon non hanno evidenziato un rischio aumentato di recidiva lungo le brecce cutanee dopo un follow-up di 5 anni. Sembra che l'intervento chirurgico, se condotto con attenzione, possa evitare anche quei minimi rischi e probabilmente irrilevanti di questa "alterata risposta immunitaria" intraperitoneale che è stata documentata a livello sperimentale dopo induzione di pneumoperitoneo con CO₂.

Funzione metabolica ed infiammazione

I marker plasmatici specifici dell'infiammazione sono rappresentati dal fattore di necrosi tumorale, dalla interleuchina-6, dalla proteina C reattiva, dalla velocità di eritrosedimentazione e dalla conta dei globuli bianchi. È stato dimostrato che ognuno di questi marcatori di risposta alla fase acuta è solo lievemente aumentato dopo laparoscopia, se confrontato alle procedure a cielo aperto. I processi infiammatori dopo intervento chirurgico sono spesso sorgente di depositi di fibrina e conseguentemente di aderenze. Dopo la laparoscopia vi è una reazione infiammatoria minore e vi è quindi una minore formazione di aderenze. In maniera analoga vi è anche un minor catabolismo (come dimostrato dall'*Insuline Like Growth Factor*) dopo laparoscopia se paragonato alla chirurgia aperta in modelli animali. Schauer e Sirinek hanno dimostrato che pazienti sottoposti a colecistectomia laparoscopica andavano incontro a un aumento di ormoni contro regolatori minore se paragonato all'aumento che si verificava nei pazienti sottoposti a colecistectomia aperta. I pazienti sottoposti a colecistectomia laparoscopica raggiungono un minor picco di secrezione di cortisolo a livello plasmatico ed un minor picco di risposta dei livelli della catecolamine totali. I livelli di glucosio sono inoltre più bassi in laparoscopia piuttosto che in laparotomia.

Funzioni coagulative

Un aumento della pressione intra-addominale durante il pneumoperitoneo causa una compressione a livello della vena cava, conseguentemente si ha un diminuito ritorno venoso. Jorgesen et al. hanno misurato il flusso venoso femorale mediante ultrasuonografia nei maiali e hanno evidenziato una riduzione del flusso in seguito ad un aumento della pressione di insufflazione variabile dai 10 ai 20 mm di mercurio. Inoltre la posizione di anti-Trendelenburg che viene utilizzata durante diverse procedure laparoscopiche addominali è un altro fattore che può contribuire alla stasi a livello degli arti inferiori. Come in tutte le procedure chirurgiche vi è uno stato indotto di ipercoagulabilità dopo colecistectomia per via laparoscopica. La laparoscopia quindi provoca una situazione ove i pazienti sono esposti a un rischio di sviluppo di trombosi venosa profonda (TVP) e conseguentemente di embolia polmonare. Le stesse procedure profilattiche deputate alla prevenzione della TVP che sono vivamente raccomandate per le procedure di chirurgia aperta devono essere quindi seguite anche per le procedure laparoscopiche. L'incidenza di trombosi venosa profonda, e conseguentemente di embolia polmonare, dopo colecistectomia laparoscopica non è stata tuttavia ancora stabilita. Tuttavia, in una serie di 77.404 pazienti sottoposti a colecistectomia laparoscopica soltanto 3 decessi furono attribuiti ad embolia polmonare. Questa bassa incidenza di embolia polmonare è verosimilmente dovuta all'attenta profilassi per la TVP. Mezzi di compressione progressiva sembrano essere efficaci nella prevenzione della TVP nei pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica.

Funzionalità intestinale

È stato dimostrato che l'attività intestinale riprende più precocemente dopo laparoscopia piuttosto che dopo chirurgia aperta. La canalizzazione ai gas e la ripresa della peristalsi iniziano prima dopo la colecistectomia laparoscopica piuttosto che dopo colecistectomia (10-36 ore contro 60-96 ore rispettivamente). Le funzioni intestinali sembrano iniziare più precocemente anche dopo resezioni coliche laparoscopiche. Tuttavia gli studi che hanno valutato l'attività mioelettrica hanno dato risultati controversi.

Note di fisiopatologia epatica laparoscopica

Variazioni del circolo epatico, in particolare del flusso portale, indotte dalla insufflazione di gas in cavità peritoneale sono state documentate da diversi studi clinici e sperimentali. Si è registrata, a seconda delle casistiche, una riduzione media fino al 35 % del flusso portale in corso di insufflazione con CO₂. Tale riduzione è probabilmente da ascrivere alla compressione diretta sulla parete della vena porta e alla vasocostrizione indotta dalla ipercapnia che si verifica durante queste procedure. Il flusso in arteria epatica sembra meno suscettibile di variazioni indotte.

Recenti studi hanno dimostrato un effetto della variazione di vascolarizzazione epatica sulla funzione del reticolo endoteliale epatico; se questo possa avere effetti sulla diffusione di cellule tumorali rimane da chiarire.

In generale il flusso portale ritorna alla normalità dopo un breve periodo dalla sospensione del pneumoperitoneo. Questa evidenza sperimentale deve essere nota al chirurgo che affronta la chirurgia resettiva epatica laparoscopica, perché in corso di intervento un sanguinamento può essere sottostimato, in quanto alimentato da un minore flusso ematico, e quindi non controllato adeguatamente; nel post operatorio il ritorno ad una situazione emodinamica epatica normale, con aumento del flusso portale, potrebbe portare ad emorragia nell'immediato postoperatorio. Il trattamento dei sanguinamenti in questo tipo di chirurgia deve essere pertanto sempre efficace e completo.

Per quanto riguarda il problema dell'embolia gassosa è pur vero che le condizioni operative proprie della laparoscopia sono favorevoli ma, anche se in letteratura vi sono diverse evidenze sperimentali di tale evenienza, sul piano clinico si descrivono solo alcuni casi, legati all'utilizzo di elevate pressioni intraperitoneali e del coagulatore ad argon sulla trancia.

Indicazioni

Da una disamina della letteratura, la maggior parte degli autori è concorde nel ritenere quali indicazioni corrette all'approccio resettivo laparoscopico le seguenti:

- lesioni benigne solide e cistiche, meglio se solitarie

- lesioni maligne primitive o secondarie di piccole dimensioni, ben individuate
- localizzazione ai segmenti di sinistra o anteriori
- localizzazione superficiale nel contesto del parenchima

Rimangono discusse indicazioni più “spinte” come le lesioni localizzate ai segmenti di destra o posteriori (Rau, Husher, Lesurtel, Ming-Te Huang), le lesioni, soprattutto maligne, di grandi dimensioni e le localizzazioni profonde (Hashizume, Shimada).

Per quanto concerne il trattamento di pazienti cirrotici, vi sono alcuni autori, in particolare Cherqui, che ritengono che la metodica laparoscopica possa aumentare le indicazioni resettive per i pazienti con epatopatie cronica, riportando casistiche iniziali confortanti in termini di morbilità post operatoria. La letteratura è concorde nel ritenere necessari ulteriori studi per approfondire le indicazioni in tali pazienti.

L'applicazione della metodica minivasiva nel cirrotico trova razionale, come abbiamo accennato, nel minore impatto che questo tipo di metodica comporta.

In particolare l'approccio laparoscopico sembra rivelarsi vantaggioso in termini di:

- conservazione dei circoli collaterali di parete
- riduzione delle perdite ematiche ed idroelettriche
- maggior accuratezza diagnostica per la possibilità di ecografia intraoperatoria
- rispetto della cavità peritoneale con ridotta incidenza di aderenze (in vista di possibile nuova resezione o trapianto)
- rapida ripresa post operatoria
- ridotta immunodeficienza chirurgica

In questo contesto il nostro studio cerca di chiarire la valenza di alcuni di questi aspetti.

Episodici sono tutt'ora case reports di resezioni epatiche destre o destre allargate (O'Rourke, Huscher, Kaneko).

Tecnologia

Cavitatore ad ultrasuoni

Il dissettore ad ultrasuoni rappresenta una valida alternativa ai sistemi tradizionali per la demolizione controllata dei parenchimi. Nato in ambito neurochirurgico ha presto trovato applicazione anche in chirurgia ginecologica ed addominale per la selettività con cui riesce a lisare i tessuti parenchimali rispettando le strutture vascolari. Semplificando si tratta di un trasduttore che, vibrando a frequenza ultrasonica, trasmette una forza meccanica regolata ai tessuti i quali reagiscono con scioglimento dei legami intercellulari più deboli. Le strutture ricche di collagene sono invece caratterizzate da una maggiore resistenza meccanica e pertanto risultano rispettate dallo strumento.

I moderni cavitatori sono dotati inoltre di un sistema di lavaggio continuo e di aspirazione che favorisce il mantenimento di un sito chirurgico pulito e ben leggibile.

Ultracision™

Una famiglia di prodotti per il taglio ed il coagulo che utilizza l'energia meccanica degli ultrasuoni per denaturare le strutture proteiche ottenendo dissezione dei tessuti e coagulazione delle piccole strutture vascolari. Trova applicazioni sia in chirurgia aperta che in chirurgia laparoscopica e per molti autori è lo strumento di scelta per la transezione epatica. Non ha una elevata selettività tissutale.

Ligasure™

Si tratta di un dispositivo a corrente bipolare che esercita un preciso controllo sulla erogazione della stessa. Si è dimostrato particolarmente efficace nella chiusura, per colliquazione delle fibre collagene, delle strutture vascolari. Molti autori riportano alta efficacia e buoni margini di sicurezza nell'utilizzo di tale strumento in chirurgia epatica per il controllo delle strutture vascolari di trancia.

TissueLink™

E' un sistema di coagulazione che sfrutta una soluzione salina come medium per trasferire energia sotto forma di onde a radio frequenza ai tessuti, provocandone un rapido innalzamento della temperatura attorno ai 100° C e quindi una fusione delle

fibre collagene con conseguente chiusura dei vasi e controllo dell'emorragia. Non vi è creazione di escara e quindi viene meno il rischio di caduta della stessa con ripresa del sanguinamento.

Inoltre, caratteristica molto importante in chirurgia laparoscopica, non vi è produzione di fumo con conseguente mantenimento di una ottima visibilità intraoperatoria.

Ecografia laparoscopica

Rappresenta una metodica diagnostica intraoperatoria di grande valore sia in termini di stadiazione che di planning operatorio. Numerosi sono i lavori in letteratura che dimostrano come l'ecografia epatica laparoscopica goda di elevata sensibilità e specificità, superiori anche alla TAC. Il limite della metodica è rappresentato dalla necessità di operatori esperti e dalla ridotta manovrabilità all'interno della cavità addominale. Negli ultimi anni sono comparse sul mercato sonde ad elevato grado di libertà che hanno consentito di migliorare ulteriormente la gestione dell'esame. Secondo tutti gli autori è un momento fondamentale che deve precedere la chirurgia epatica laparoscopica.

Stapler laparoscopiche

Sono suturatici laparoscopiche articolate, caricate con punti a maglia stretta e a più file sfasate che consentono di ottenere una chiusura sicura di strutture vascolari di grosso calibro. L'articolazione consente di posizionare la testina in modo perpendicolare al lume del vaso così da ottenere una azione ottimale. Sono molto efficaci nella sezione dei tronchi portali e sovraepatici.

LapDisc™ e simili

Sono dispositivi che permettono di mantenere il pneumoperitoneo chiudendo la mini laparotomia in corso di interventi hand assisted. Un meccanismo a diaframma consente l'introduzione della mano con o senza strumenti in cavità addominale.

Colle biocompatibili

La colla di fibrina umana è un collante biologico termotrattato, atossico e ben tollerato, costituito da tissucol liofilizzato e da trombina bovina. Il tissucol, contiene

fibrinogeno e fattore XIII (ricostituito a 37° con una soluzione di aprotinina, che ha la funzione di determinare un più lento riassorbimento inibendo la fibrinolisi locale). La trombina bovina viene ricostituita in una soluzione di cloruro di calcio alla concentrazione di 4 U.I./ml o di 500 U.I./ml. La diversa concentrazione si traduce in un diverso tempo di solidificazione, che è rispettivamente di circa un minuto alla concentrazione più bassa e pressoché nullo alla concentrazione più alta, permettendo anche di ottenere un miglior effetto emostatico. Le due soluzioni di tissucol e di trombina, mantenute a 37°, si uniscono per formare la colla di fibrina all'atto dell'impiego. Per unire le due sostanze viene utilizzata una siringa a due vie, detta duploject, che consente alle due soluzioni di reagire solo al momento della fuoriuscita dall'ago.

Il FloSeal™ è stato studiato per uso emostatico durante la chirurgia in applicazioni in cui vi è sanguinamento attivo, quando i comuni sistemi di emostasi risultino inefficaci. La particolare struttura a matrice tridimensionale ne favorisce l'adesione ai tessuti e la formazione di un "tappo" sulla fonte del sanguinamento.

Bibliografia

- 1: Gumbs AA, Bar-Zakai B, Gayet B.
Totally Laparoscopic Extended Left Hepatectomy.
J Gastrointest Surg. 2008 Jan 18; [Epub ahead of print]
- 2: Chen HY, Juan CC, Ker CG.
Laparoscopic Liver Surgery for Patients with Hepatocellular Carcinoma.
Ann Surg Oncol. 2007 Dec 29; [Epub ahead of print]
- 3: Ardito F, Tayar C, Laurent A, Karoui M, Loriau J, Cherqui D.
Laparoscopic liver resection for benign disease.
Arch Surg. 2007 Dec;142(12):1188-93; discussion 1193.
- 4: Dagher I, Franco D.
Left hepatectomy: laparoscopic technique
J Chir (Paris). 2007 Sep-Oct;144(5):432-3. French. No abstract available.
- 5: Lee KF, Cheung YS, Chong CN, Tsang YY, Ng WW, Ling E, Wong J, Lai PB.
Laparoscopic versus open hepatectomy for liver tumours: a case control study.
Hong Kong Med J. 2007 Dec;13(6):442-8.
- 6: Cai XJ, Liang X, Wang YF, Yu H, Zheng XY, Huang DY, Peng SY.
Laparoscopic hepatectomy by curettage and aspiration: a new technique.
Chin Med J (Engl). 2007 Oct 20;120(20):1773-6.
- 7: Nissen NN, Grewal N, Lee J, Nawabi A, Korman J.
Completely laparoscopic nonanatomic hepatic resection using saline-cooled cautery and hydrodissection.
Am Surg. 2007 Oct;73(10):987-90.
- 8: Gumbs AA, Gayet B.
Totally Laparoscopic Central Hepatectomy.
J Gastrointest Surg. 2007 Oct 20; [Epub ahead of print]
- 9: Koffron AJ, Kung RD, Auffenberg GB, Abecassis MM.
Laparoscopic liver surgery for everyone: the hybrid method.
Surgery. 2007 Oct;142(4):463-8.
- 10: Gayet B, Cavaliere D, Vibert E, Perniceni T, Levard H, Denet C, Christidis C, Blain A, Mal F.
Totally laparoscopic right hepatectomy.
Am J Surg. 2007 Nov;194(5):685-9.
- 11: Laurence JM, Lam VW, Langcake ME, Hollands MJ, Crawford MD, Pleass HC.
Laparoscopic hepatectomy, a systematic review.
ANZ J Surg. 2007 Nov;77(11):948-53. Review.
- 12: Koea JB.
Laparoscopic hepatectomy: fad, foolhardy or future.
ANZ J Surg. 2007 Nov;77(11):921. No abstract available.
- 13: Koffron AJ, Auffenberg G, Kung R, Abecassis M.
Evaluation of 300 minimally invasive liver resections at a single institution: less is more.
Ann Surg. 2007 Sep;246(3):385-92; discussion 392-4.
- 14: Belli G, D'Agostino A, Fantini C, Cioffi L, Belli A, Russolillo N, Langella S.

Laparoscopic radiofrequency ablation combined with laparoscopic liver resection for more than one HCC on cirrhosis.

Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2007 Aug;17(4):331-4.

15: Belli G, Fantini C, D'Agostino A, Cioffi L, Langella S, Russolillo N, Belli A.

Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with histologically proven cirrhosis: short- and middle-term results.

Surg Endosc. 2007 Nov;21(11):2004-11. Epub 2007 Aug 19.

16: Dagher I, Lainas P, Carloni A, Caillard C, Champault A, Smadja C, Franco D.

Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma.

Surg Endosc. 2007 Aug 18; [Epub ahead of print]

17: Lai PB, Lee KF, Wong J, Li AK.

Techniques for liver resection: a review.

Surgeon. 2007 Jun;5(3):166-74. Review.

18: Mamada Y, Yoshida H, Taniai N, Mizuguchi Y, Kakinuma D, Ishikawa Y, Yokomuro S, Arima Y, Akimaru K, Tajiri T.

Usefulness of laparoscopic hepatectomy.

J Nippon Med Sch. 2007 Apr;74(2):158-62.

19: Yao P, Gunasegaram A, Ladd LA, Chu F, Morris DL.

InLine radiofrequency ablation-assisted laparoscopic liver resection: first experiment with stapling device.

ANZ J Surg. 2007 Jun;77(6):480-4.

20: Poultsides G, Brown M, Orlando R 3rd.

Hand-assisted laparoscopic management of liver tumors.

Surg Endosc. 2007 Aug;21(8):1275-9. Epub 2007 May 4.

21: Gumbs AA, Gayet B.

Totally laparoscopic left hepatectomy.

Surg Endosc. 2007 Jul;21(7):1221. Epub 2007 May 4. No abstract available.

22: Poon RT.

Current role of laparoscopic surgery for liver malignancies.

Surg Technol Int. 2007;16:73-81.

23: Dagher I, Franco D.

Right Hepatectomy by laparoscopic approach

J Chir (Paris). 2007 Jan-Feb;144(1):47-51. French. No abstract available.

24: Bachellier P, Ayav A, Pai M, Weber JC, Rosso E, Jaeck D, Habib NA, Jiao LR.

Laparoscopic liver resection assisted with radiofrequency.

Am J Surg. 2007 Apr;193(4):427-30.

25: Dagher I, Proske JM, Carloni A, Richa H, Tranchart H, Franco D.

Laparoscopic liver resection: results for 70 patients.

Surg Endosc. 2007 Apr;21(4):619-24. Epub 2007 Feb 8.

26: Simillis C, Constantinides VA, Tekkis PP, Darzi A, Lovegrove R, Jiao L, Antoniou A.

Laparoscopic versus open hepatic resections for benign and malignant neoplasms--a meta-analysis.

Surgery. 2007 Feb;141(2):203-211. Epub 2006 Sep 25.

27: Koffron A, Geller D, Gamblin TC, Abecassis M.

Laparoscopic liver surgery: Shifting the management of liver tumors.

Hepatology. 2006 Dec;44(6):1694-700.

- 28: Chang S, Laurent A, Tayar C, Karoui M, Cherqui D.
Laparoscopy as a routine approach for left lateral sectionectomy.
Br J Surg. 2007 Jan;94(1):58-63.
- 29: Schumacher G, Eisele R, Spinelli A, Neuhaus P.
The surgical approach for radiofrequency ablation of liver tumors.
Recent Results Cancer Res. 2006;167:53-68. Review.
- 30: Gagandeep S, Selby R.
Laparoscopic liver resections: extent of resection defines length of stay.
J Gastrointest Surg. 2006 Sep-Oct;10(8):1188; author reply 1188-9. No abstract available.
- 31: Santambrogio R, Bianchi P, Palmisano A, Donadon M, Moroni E, Montorsi M.
Radiofrequency of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis: a critical appraisal of the laparoscopic approach.
J Exp Clin Cancer Res. 2003 Dec;22(4 Suppl):251-5. Review.
- 32: Dulucq JL, Wintringer P, Stabilini C, Mahajna A.
Isolated laparoscopic resection of the hepatic caudate lobe: surgical technique and a report of 2 cases.
Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2006 Feb;16(1):32-5.
- 33: Cherqui D, Laurent A, Tayar C, Chang S, Van Nhieu JT, Loriau J, Karoui M, Duvoux C, Dhumeaux D, Fagniez PL.
Laparoscopic liver resection for peripheral hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: midterm results and perspectives.
Ann Surg. 2006 Apr;243(4):499-506.
- 34: Belli G, Fantini C, D'Agostino A, Belli A, Cioffi L, Russolillo N.
Laparoscopic left lateral hepatic lobectomy: a safer and faster technique.
J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006;13(2):149-54.
- 35: Lai EC, Lau WY.
Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a systematic review.
Arch Surg. 2006 Feb;141(2):191-8. Review.
- 36: Champault A, Dagher I, Vons C, Franco D.
Laparoscopic hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Retrospective study of 12 patients.
Gastroenterol Clin Biol. 2005 Oct;29(10):969-73.
- 37: Chiriva-Internati M, Grizzi F, Jumper CA, Cobos E, Hermonat PL, Frezza EE.
Immunological treatment of liver tumors.
World J Gastroenterol. 2005 Nov 14;11(42):6571-6. Review.
- 38: Belli G, Fantini C, D'Agostino A, Belli A, Langella S.
Laparoscopic hepatic resection for completely exophytic hepatocellular carcinoma on cirrhosis.
J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005;12(6):488-93.
- 39: Kaneko H.
Laparoscopic hepatectomy: indications and outcomes.
J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005;12(6):438-43.
- 40: Helling TS.
Advances in liver surgery.
Mo Med. 2005 Nov-Dec;102(6):560-4. Review.

- 41: Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, Davern TJ 3rd, Bass NM, Kerlan RK Jr, Merriman R, Feng S, Freise CE, Ascher NL, Roberts JP.
A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation.
Liver Transpl. 2005 Dec;11(12):1505-14.
- 42: Vibert E, Perniceni T, Levard H, Denet C, Shahri NK, Gayet B.
Laparoscopic liver resection.
Br J Surg. 2006 Jan;93(1):67-72.
- 43: Are C, Fong Y, Geller DA.
Laparoscopic liver resections.
Adv Surg. 2005;39:57-75. Review. No abstract available.
- 44: Smyrniotis V, Farantos C, Kostopanagiotou G, Arkadopoulos N.
Vascular control during hepatectomy: review of methods and results.
World J Surg. 2005 Nov;29(11):1384-96. Review.
- 45: Mala T, Edwin B, Rosseland AR, Gladhaug I, Fosse E, Mathisen O.
Laparoscopic liver resection: experience of 53 procedures at a single center.
J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005;12(4):298-303.
- 46: Fujita F, Fujita R, Kanematsu T.
New approaches to the minimally invasive treatment of liver cancer.
Cancer J. 2005 Jan-Feb;11(1):52-6. Review.
- 47: Teramoto K, Kawamura T, Takamatsu S, Nakamura N, Kudo A, Noguchi N, Irie T, Aarii S.
Laparoscopic and thoracoscopic approaches for the treatment of hepatocellular carcinoma.
Am J Surg. 2005 Apr;189(4):474-8.
- 48: Constant DL, Slakey DP, Campeau RJ, Dunne JB.
Laparoscopic nonanatomic hepatic resection employing the LigaSure device.
JLS. 2005 Jan-Mar;9(1):35-8.
- 49: Weber JC, Navarra G, Habib NA, Bachellier P, Jaeck D.
Laparoscopic radiofrequency-assisted liver resection.
Surg Endosc. 2003 May;17(5):834.
- 50: Berber E, Rogers S, Siperstein A.
Predictors of survival after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatocellular cancer: a prospective study.
Surg Endosc. 2005 May;19(5):710-4. Epub 2005 Mar 11.
- 51: Kamiyama T, Kurauchi N, Nakagawa T, Nakanishi K, Kamachi H, Matsushita M, Todo S.
Laparoscopic hepatectomy with the hook blade of ultrasonic coagulating shears and bipolar cautery with a saline irrigation system.
J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005;12(1):49-54.
- 52: Poon RT, Fan ST.
Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it.
J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2005;12(1):31-7.
- 53: Consten EC, Gagner M.
Perioperative outcome of laparoscopic left lateral liver resection is improved by using staple line reinforcement technique: a case report.
J Gastrointest Surg. 2005 Mar;9(3):360-4.

- 54: Poon RT.
Recent advances in techniques of liver resection.
Surg Technol Int. 2004;13:71-7. Review.
- 55: Katkhouda N.
New hemostatic agents in general open and laparoscopic surgery.
Surg Technol Int. 2004;13:65-70. Review.
- 56: Koea J, Gane E, McCall J.
Laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a caution.
ANZ J Surg. 2005 Jan-Feb;75(1-2):86-8. No abstract available.
- 57: Buell JF, Koffron AJ, Thomas MJ, Rudich S, Abecassis M, Woodle ES.
Laparoscopic liver resection.
J Am Coll Surg. 2005 Mar;200(3):472-80. No abstract available.
- 58: Santambrogio R, Opocher E, Costa M, Cappellani A, Montorsi M.
Survival and intra-hepatic recurrences after laparoscopic radiofrequency of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis.
J Surg Oncol. 2005 Mar 15;89(4):218-25; discussion 225-6.
- 59: Kaneko H, Takagi S, Otsuka Y, Tsuchiya M, Tamura A, Katagiri T, Maeda T, Shiba T.
Laparoscopic liver resection of hepatocellular carcinoma.
Am J Surg. 2005 Feb;189(2):190-4.
- 60: Schmandra TC, Mierdl S, Hollander D, Hanisch E, Gutt C.
Risk of gas embolism in hand-assisted versus total laparoscopic hepatic resection.
Surg Technol Int. 2004;12:137-43.

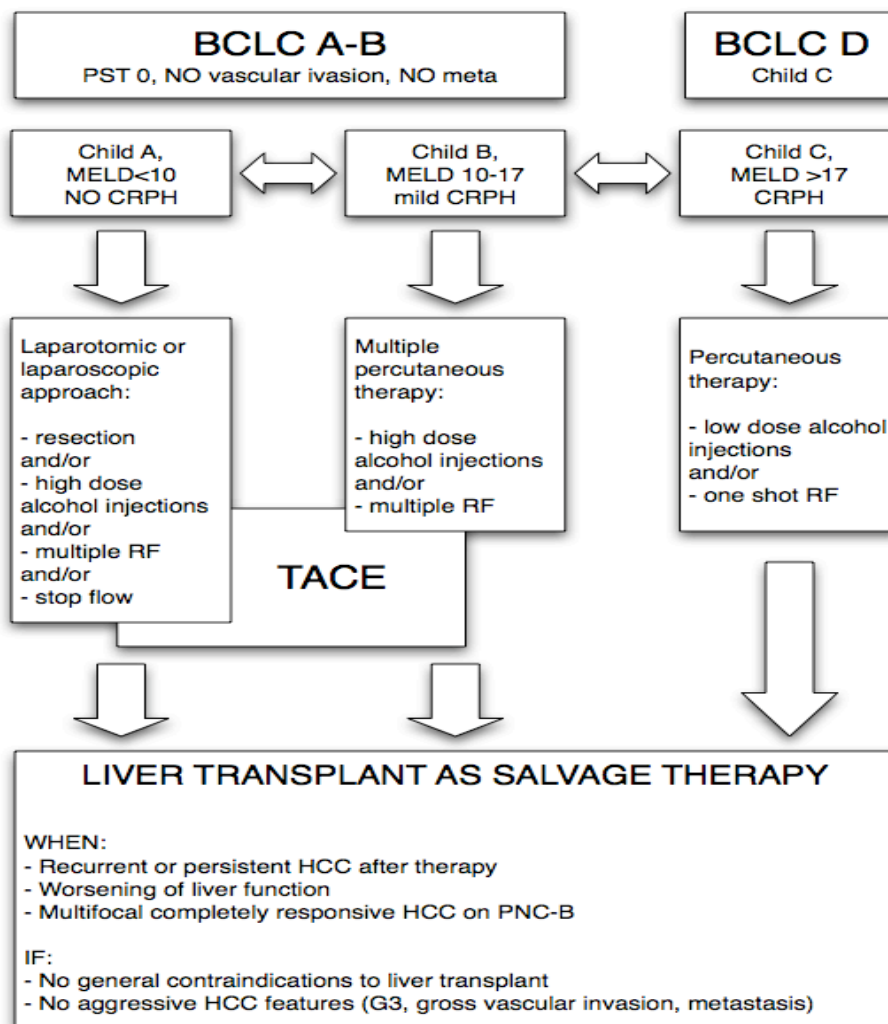
**PARTE SECONDA.
PRESENTAZIONE E RAZIONALE DELLA RICERCA.**

Presentazione della ricerca e razionale

Come abbiamo detto nelle pagine precedenti, attualmente il sistema prognostico-classificativo più promettente per l'HCC è rappresentato dal sistema BCLC.

Cillo et al. hanno dimostrato la validità predittiva del sistema BCLC e hanno proposto un flow-chart terapeutico basato su di esso (vd. figura sotto).

Come si evince dalla figura che segue soltanto una parte dei pazienti (30-40% in letteratura) sono suscettibili di trattamenti potenzialmente curativi, trattamenti che possono essere tali di per se o che possono fungere da "ponte" verso il down-staging e il controllo efficace della malattia neoplastica e quindi verso il trapianto di fegato (che come abbiamo visto è la migliore terapia possibile per l'HCC).



Il rimanente 60-70% dei pazienti è trattabile soltanto con terapia palliativa o di supporto, per lo stadio troppo avanzato della malattia neoplastica o per le scadute condizioni generali in seguito alla malattia cirrotica.

Sarebbe auspicabile l'introduzione di nuove metodiche, tecniche e tecnologiche, che permettano di recuperare una quota di pazienti da quest'ultimo gruppo, da avviare verso programmi curativi.

Alcuni fattori limitanti per l'indicazione chirurgica resettiva o trapiantologica nei pazienti in stadio BCLC B e C sono:

- l'estensione dell'epatocarcinoma (morfologia, grading);
- la severità della cirrosi (Child e MELD elevati, elevata incidenza di complicanze severe dopo chirurgia);
- la riserva di funzionalità epatica ridotta nel fegato cirrotico.

Presso l'Unità Operativa di Chirurgia Epatobiliare e dei Trapianti Epatici di Padova abbiamo rivolto l'attenzione negli ultimi anni a questi aspetti critici e i risultati presentati in questa tesi di dottorato rappresentano un primo indirizzo, individuato dal gruppo di ricerca del prof. Umberto Cillo, che forse in un futuro prossimo permetterà ad un numero maggiore di pazienti affetti da epatocarcinoma di essere sottoposti a terapie chirurgiche potenzialmente curative.

PARTE TERZA.
SHUNT PORTO-CAVA CALIBRATO NELLE RESEZIONI EPATICHE ESTREME
SU FEGATO CIRROTICO. PRIMA ESPERIENZA CLINICA.

Scopo dello studio

L'esperienza maturata in ambito di chirurgia resettiva e trapiantologia e le forti analogie esistenti nella fisiopatologia come nelle modalità di presentazione dell'insufficienza epatica dopo interventi di resezione e della Small For Size Syndrome ci hanno spinto ad esplorare la possibilità di allargare i criteri di resecabilità anche ai pazienti ad alto rischio di sviluppare insufficienza epatica post-resettiva e di superare così gli attuali limiti che precludono la possibilità di trattamento dell'HCC nel paziente cirrotico.

Lo scopo principale del presente studio è stato quello di valutare fattibilità e sicurezza in termini di mortalità perioperatoria (entro un mese dall'intervento) dei pazienti sottoposti a resezione epatica previa diversione portale regolata.

Come end-point secondario ci siamo proposti di valutare funzionalità residua del fegato nel post-operatorio e le complicanze correlate all'intervento.

In ultima analisi abbiamo voluto valutare la sopravvivenza a tre mesi dai pazienti arruolati nello studio.

Abbiamo quindi ipotizzato sia possibile estendere i criteri di resecabilità a pazienti che attualmente non possono beneficiare di tale opportunità a condizione che:

- sia possibile eseguire tecnicamente l'intervento
- vi sia rispetto dei criteri oncologici
- sia possibile ridurre le complicanze dell'ipertensione portale
- non venga modificata in senso peggiorativo la prognosi senza chirurgia

Secondo la nostra ipotesi, nata anche dallo studio di numerosi dati presenti in letteratura e pocanzi esposti, la deviazione del flusso portale comporterebbe una riduzione dello stress di incuneamento a livello sinusoidale che si verifica dopo resezione, favorendo il rispetto della funzione d'organo residua e migliorando l'indice rigenerativo dello stesso; la detensione del territorio portale ridurrebbe inoltre l'incidenza di morbidità operatoria, quale ad esempio il sanguinamento, e post operatoria, ad esempio sanguinamento gastro-intestinale e l'ascite difficilmente trattabile.

Riteniamo importante la possibilità di avviare alla resezione pazienti che attualmente non trovano indicazioni terapeutiche potenzialmente curative, anche alla luce della

possibilità di accedere a programmi di tipo trapiantologico che allo stato attuale sono preclusi.

Materiali e metodi

Nel periodo tra Settembre 2006 e Maggio 2007, a 16 pazienti affetti da epatocarcinoma, non resecabili secondo i criteri maggiormente adottati dagli autori, è stata prospettata la possibilità di sottoporsi ad un intervento resettivo maggiore con intento curativo in alternativa a trattamenti solo palliativi.

I pazienti sono stati adeguatamente informati sui rischi, complicanze ed eventuali benefici di tale trattamento chirurgico. 12 dei 16 pazienti cui era stato proposto tale trattamento hanno accettato e sono stati trattati presso l'Unità Operativa di Chirurgia Epatobiliare e Trapianti della nostra Università.

Per l'analisi sono state raccolte le seguenti variabili:

1. età e sesso dei pazienti
2. eziologia della cirrosi
3. condizioni generali del paziente: queste sono state valutate registrando sintomi correlati alla neoplasia riportati dai pazienti e i segni di scompenso epatico nei pazienti cirrotici (versamento ascitico, encefalopatia epatica, emorragia digestiva, sindrome epato-renale, sindrome epato-polmonare); è stato calcolato il punteggio ASA per tutti i pazienti.
4. parametri sierologici: conta piastrinica, transaminasi, bilirubina totale e diretta, fosfatasi alcalina (ALP), γ -GlutamylTransferasi (γ -GT), albumina, tempo di protrombina (PT), tempo parziale di Tromboplastina (PTT), international normalized ratio (INR), parametri di funzionalità renale (Urea e creatininemia), livelli di alfa-fetoproteina (α FP)
5. Classe di compenso epatico (Child-Pugh e MELD)
6. caratteristiche del tumore: numero e dimensioni dei noduli, metastasi extraepatiche, invasione macroscopica vascolare, trombosi portale ed invasione biliare. Queste caratteristiche sono state valutate mediante tecniche di imaging radiologico.
7. l'ipertensione portale è stata quantificata con parametri clinici: varici

gastroesofagee o anamnesi positiva per pregressa emorragia digestiva per rottura di varici, splenomegalia con una conta piastrinica inferiore a 100,000/ml e versamento ascitico.

8. Sopravvivenza ed eventuale causa del decesso.

Il follow up di tali pazienti ha previsto l'esecuzione, a distanza di un mese dall'intervento, di:

1. esame endoscopico volto a verificare lo stato delle varici esofagee
2. test neuropsicologici per il monitoraggio dell'encefalopatia epatica.
3. Angio-RM dell'addome superiore per verificare lo stato di pervietà dello shunt.

In tabella riassumiamo le caratteristiche della popolazione oggetto di studio.

Caratteristiche della popolazione studiata.	
Variabile	Pazienti in studio (n = 12)
Età	63 (range 49-75)
Sesso	
Maschi	10 (83,3%)
Femmine	2 (16,6%)
Eziologia Cirrosi	
HBV	2 (16,6%)
HCV	4 (33,3%)
HBV+HCV	1 (8,3%)
Altra eziologia	5 (41,67%)
Classificazione sec. CPT	
CPT-A	-
CPT-B	10(83,3%)
CPT-C	2 (16,6%)
MELD score	12,25 (10-22)
Creatininemia (mmol/L)	84,8 (range 70-105)
Bilirubinemia (μ mol/L)	32,01 (range 12,1-98,1)
INR	1,33 (range 1,09-1,9)
Estensione Epatectomia	
Minore	4 (33,3%)
Maggiore	8 (66,6%)
Numero noduli	
Singolo	3 (25%)
Multifocale	9 (75%)
Dimensioni del nodulo	8,16 (4-16)

L'intervento

Previa incisione sottocostale destra prolungata sulla mediana, si esplora la cavità addominale e quindi il fegato al fine di verificare l'estensione della malattia neoplastica. Un'ecografia intraoperatoria consente di meglio definire i limiti del tumore, i rapporti con le strutture vascolari, e quindi mettere a punto la migliore strategia resettiva.

Verificata la possibilità tecnica e la correttezza dell'indicazione da un punto di vista oncologico, si procede ad isolamento delle strutture e degli elementi dell'ilo epatico. In particolare, individuata la via biliare e caricata su una fettuccia per agevolare l'esposizione, si individua il piano portale; una volta dipanato il tessuto lasso perivascolare, ed eventualmente sacrificato il linfonodo portale, si procede a completa esposizione del tratto ilare della vena porta.

Similmente si individua il tratto cavale sottoepatico sovra renale.

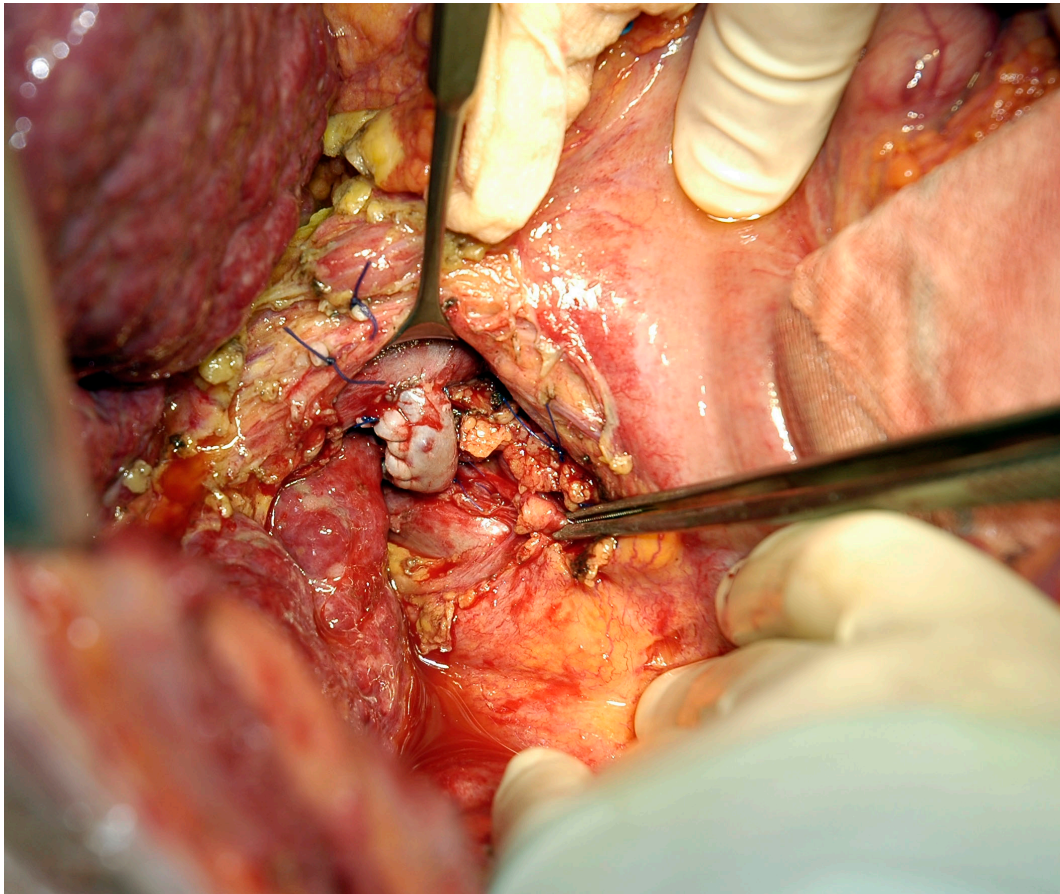
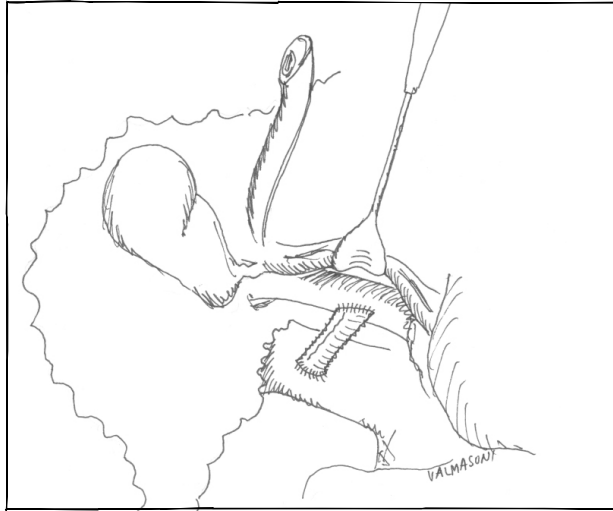
Previa apposizione di piccoli clamp vascolari tangenziali ad entrambi i vasi, si confeziona uno shunt ad H tra tratto clampato della vena porta e tratto clampato della vena cava. Lo shunt viene confezionato con una breve protesi vascolare in Goretex di 0.6 mm di diametro.

Dopo accurata emostasi dei tessuti cruentati l'intervento continua con il completo isolamento vascolare del territorio epatico che andrà resecato.

Inizia la fase resettiva che viene condotta con progressiva sezione del parenchima e con isolamento e legatura delle strutture parenchimali.

Il completamento di tale fase contempla l'estrazione del pezzo operatorio, una accurata verifica dei margini oncologici ed emostasi.

Nelle figure che seguono: schema dello shunt in sede e foto intraoperatoria.



Raccolta dati ed elaborazione statistica

I dati sono stati raccolti con Excel di Microsoft Corporation e sono stati elaborati e presentati per la pubblicazione con il software JMP 7.0.1 di SAS Institute.

Risultati

La coorte di pazienti presa in considerazione nel nostro studio includeva 10 maschi (83,3%) e 2 femmine (16,6%) per un totale di 12 casi.

L'età mediana era 64 anni, la media era 63 anni (range 49-75) (Tabella). L'eziologia della cirrosi era HCV per 4 pazienti (33,3%), HBV per 2 pazienti (16,6%), mista HBV +HCV per 1 paziente (8,3%), 5 avevano altra eziologia (41,6%) di cui esotossica 2 pazienti (16,6%), cirrosi biliare primitiva (8,3%), HCV + esotossica in 1 paziente(8,3%).

9 pazienti (75%) erano affetti da neoplasia multifocale, 3 da un nodulo singolo (25%); 11 erano HCC (91,6%) ed 1 paziente (8,4%) è risultato affetto da epatocolangiocarcinoma. Le dimensioni medie dei noduli erano di 8,16 cm con un range da 4 a 16 cm.

5 pazienti appartenevano alla classe A di Child-Pugh (41,6%), 5 alla classe B (41,6%) e 2 alla classe C (16,6%); il MELD medio prima dell'intervento chirurgico era 11,8 (range 8-22) quello mediano 10. I pazienti in classe A di CPT avevano un MELD medio pari a 8,6(7-10), quello dei pazienti in classe B era di 13,25 con un range da 10 a 20, mentre i pazienti in classe C avevano un MELD medio 17 (range 12-22).

8 pazienti sono stati sottoposti ad interventi di resezione maggiore (66,6%), 4 pazienti sono stati sottoposti a resezioni epatiche minori (33,3%); in particolare sono state eseguite 2 epatectomie destre (16,6%), 1 epatectomia destra allargata (16,6%), 1 epatectomia sinistra (8,3%), 1 epatectomia sinistra allargata (8,3%), 2 trisegmentectomie destre (16,6%), 1 bisegmentectomia (8,3%), 4 segmentectomie (33,3%).

Nessun paziente della nostra serie ha sviluppato un'insufficienza epatica irreversibile nel post-operatorio; 10 pazienti (83%) hanno presentato complicanze trattabili con terapia medica conservativa nel post-operatorio; versamento ascitico è stato

riscontrato in 5 pazienti (41,6%); ittero metabolico in 2 casi (16,6%), insufficienza renale in 1 paziente (8,3%). Inoltre ci sono stati 2 casi (16,6%) di transitoria encefalopatia porto-sistemica, 1 caso di peritonite batterica spontanea (8,3%), 1 caso (8,3%) di embolia gassosa, 1 di lieve anemizzazione (8,3%) ed 1 di sepsi (8,3%).

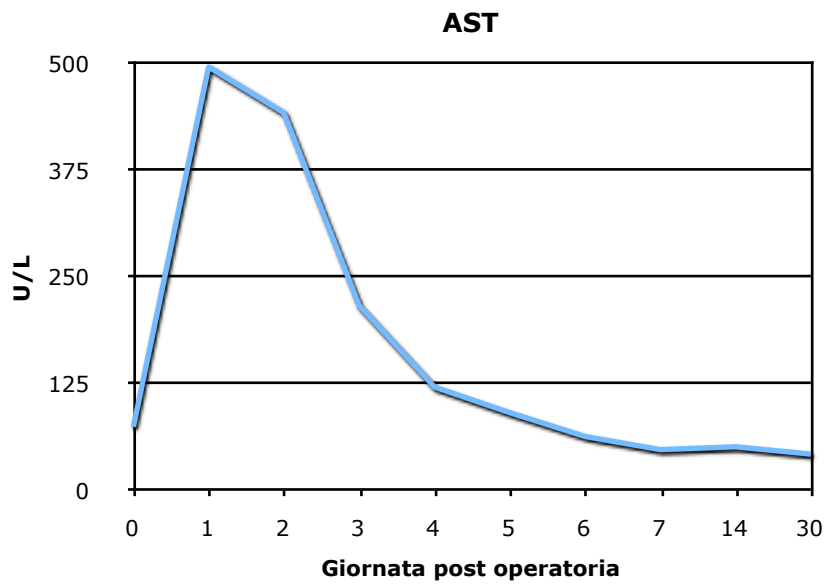
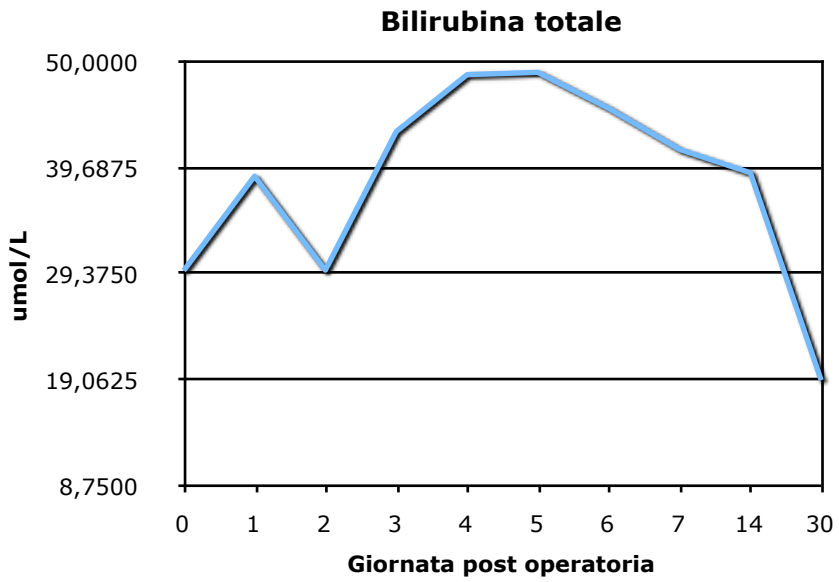
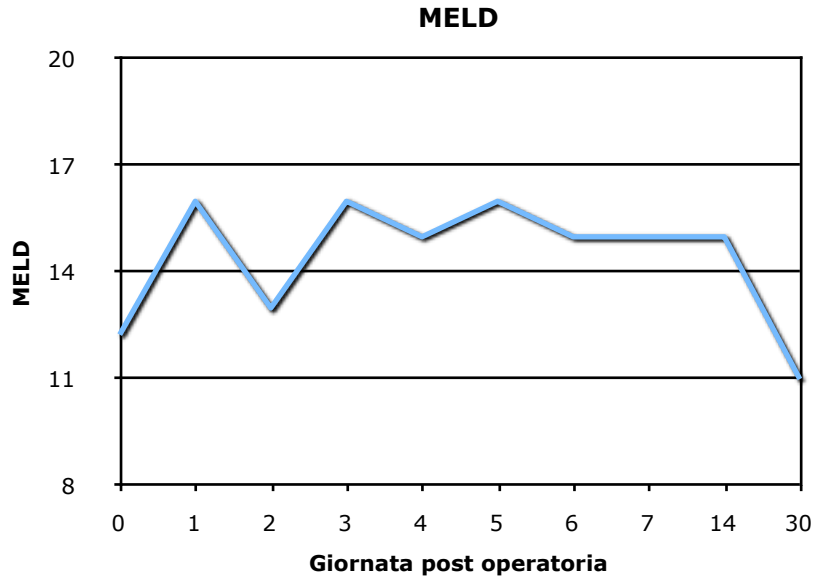
La permanenza media in terapia intensiva è stata di 1,9 giorni (range 1-3), la durata del ricovero è stata di 14 giorni con una range da 9 a 25, la mortalità operatoria è stata nulla e la mortalità registrata entro i 3 mesi è stata pari a 11,25%.

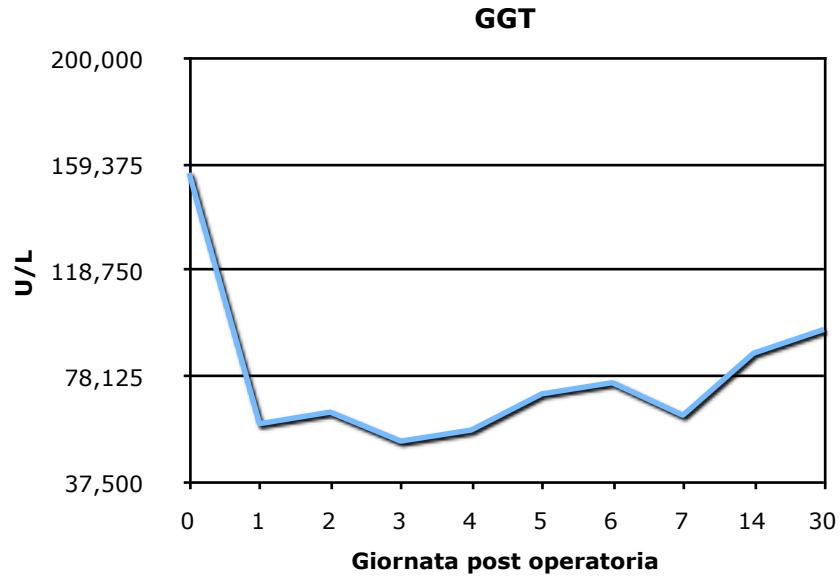
Il MELD mediano dei pazienti ad una settimana dell'intervento era di 14,5, quello medio di 15,25 (range 9-22) mentre al controllo mensile era sceso a 13,25 (range 7-23) con valore mediano di 12.

Al follow up ad un mese dall'intervento 7 pazienti (58,3%) mostravano miglioramento delle varici esofagge all'EGDS, 4 pazienti mostravano un quadro immutato (33,3%), 1 paziente (8,3%) era invece lievemente peggiorato (da F1 B ad F2); 6 pazienti mostravano segni lievi di encefalopatia porto-sistemica: in 4 era minima (33,3%), di I grado in 2 (16,6%); all'angio-RM di controllo lo shunt mostrava una pervietà nel 50% dei pazienti (6).

2 pazienti (16,6%) sono stati sottoposti a trapianto di fegato e sono ora in buone condizioni cliniche generali; 4 pazienti su 11 (36,3%) sono andati incontro a recidiva di malattia che è stata trattata con trattamenti percutanei.

Nei grafici che seguono l'andamento postoperatorio di alcuni degli indicatori bioumorali considerati.





MELD come fattore prognostico dell'outcome nella resezione epatica su fegato cirrotico. Confronto tra la nostra serie e la serie di Pinna et al.:

Relazione tra MELD score pre-resezione ed outcome del paziente		
Variabili	MELD \geq 9 (n = 80)	MELD \geq 10 (n=12)
Insufficienza Epatica post-operatoria	11 (13,75%)	0 (0%)
Complicanze post-operatorie	40 (50%)	10 (83,3%)
Ascite refrattaria	35 (43,75)	5 (41,6%)
Ittero	29 (36,25%)	2 (16,6%)
Alterazioni coagulative	31 (38,75)	-
Insufficienza Renale	10 (12,5%)	1 (8,3%)
Giorni degenza	17 (6-166)	14 (9-25)
Sopravvivenza ad 1 anno	88%	-

Discussione e conclusioni

Come abbiamo visto l'insufficienza epatica post-resettiva rappresenta una delle complicanze più temibili della resezione epatica, soprattutto in pazienti affetti da cirrosi.

La nostra esperienza, maturata nell'ambito della chirurgia dell'ipertensione portale e dei trapianti, ci ha fatto presupporre che il confezionamento di uno shunt porto-cavale potesse "proteggere" il paziente sia dall'evenienza di una grave insufficienza post-chirurgia che ridurre l'incidenza di pericolose complicanze post-operatorie.

Fra le tecniche disponibili, abbiamo preso in considerazione la diversione portale regolata attuata mediante il confezionamento di uno shunt porto-cavale latero-laterale ad H. Questa metodica, relativamente semplice nella sua esecuzione, agisce in maniera diretta e rapida sul flusso portale, portando ad una sensibile diminuzione dell'ipertensione, ma al tempo stesso riducendo gli effetti negativi di altri tipi di shunt. I pazienti che abbiamo sottoposto a una chirurgia così estrema, erano tutti pazienti già valutati e già scartati da programmi di tipo curativo; essi sono stati debitamente informati sui rischi di una tale chirurgia e a volte abbiamo ritenuto necessario interpellare il nostro comitato etico. Tale modo di procedere ha comportato una selezione della popolazione, e questo può rappresentare un bias. D'altro canto la nostra metodica trova indicazione solo in casi particolarmente selezionati, e non è pensabile, né etico, esplorarla con studi di tipo randomizzato. Ci siamo però proposti di comprendere meglio i meccanismi che sottendono ad un andamento post-operatorio così benigno e riteniamo, per il futuro, di integrare lo studio pre- e post-operatorio con un attento monitoraggio delle pressioni portali, sovra epatiche e sinusoidali.

Riteniamo molto incoraggianti i nostri risultati, anche se in una serie così limitata; in particolare il confronto con l'esperienza di Pinna ha mostrato come all'elevata incidenza di "liver failure" della sua casistica (13,7%), si contrapponga la nostra mortalità nulla, a rilevare come sia probabilmente valida la nostra intuizione di shunt porto-cavale come metodica per ottimizzare la riserva epatocitaria, favorire la rigenerazione epatica e ridurre al minimo le complicanze post operatorie.

L'analisi dei nostri risultati confrontata con quella del lavoro citato ci ha permesso di definire che i pazienti da noi operati hanno dimostrato un decorso post-operatorio ed

un profilo di complicanze sovrapponibile a quello di pazienti affetti da cirrosi di grado meno elevato (Child A) dimostrando la fattibilità e la sicurezza dell'intervento da noi eseguito per gli scopi proposti.

I nostri pazienti hanno sviluppato complicanze più frequentemente rispetto ai controlli (83,3% vs. 50%) tuttavia nessuna di queste ha costituito un serio pericolo per la vita dei pazienti. Tutte le complicanze insorte nel post-operatorio sono state trattate efficacemente con terapia medica. La maggior incidenza di complicanze post-operatorie è, a nostro parere, da ascrivere al maggior grado di compromissione generale dei pazienti inclusi nel nostro studio.

Nel post-operatorio non ci sono stati episodi di sanguinamento dalla trancia di resezione né emorragie digestive da rottura di varici esofagee ed esofago-gastriche. L'ascite, pur presente non ha compromesso le condizioni generali né il consolidamento della ferita chirurgica.

Non abbiamo riscontrato inoltre valori di bilirubina tali da rendere necessarie tecniche di depurazione extracorporea.

Rimane da valutare l'outcome a distanza, che non è stato oggetto di questo studio preliminare. Riteniamo che l'aspettativa di vita di questi pazienti dipenda dalla natura della neoplasia (grading, staging, invasione vascolare) e della malattia epatica di base; infatti la funzionalità epatica, che in un primo momento aveva subito un decadimento, al controllo ad un mese dall'intervento ha mostrato addirittura miglioramento, circostanza sottolineata anche dalla diminuzione del MELD medio che da 12,25 è passato ad 11.

Questa tecnica potrebbe trovare applicazione in tutti i casi in cui la necessità di resecare porzioni più o meno estese di parenchima epatico si scontri una possibile ridotta riserva funzionale dell'organo, qualunque ne sia la causa. La diversione del flusso portale e l'attivazione del meccanismo dell'HABR con incremento del flusso arterioso favoriscono il metabolismo cellulare ed i processi rigenerativi.

Il nostro Centro ha maturato una grande esperienza nel trattamento chirurgico dell'HCC, abbiamo quindi ravvisato in questo intervento combinato la possibilità di reclutare pazienti con HCC avanzato (BCLC B-C) a programmi potenzialmente curativi o di down-staging aggressivo al fine di poter far rientrare alcuni pazienti in una ipotesi trapiantologica.

E' la nostra un'esperienza assolutamente iniziale. Saranno necessarie ulteriori

verifiche, sarà necessario quantificare i range flussimetrici più efficaci e inoltre auspichiamo studi controllati su modelli animali, al fine di chiarire con rigore i meccanismi fisiopatologici che stanno alla base dei risultati ottenuti.

Finché non vi sarà sufficiente esperienza da parte nostra e di altri Centri e non sarà chiarito con significatività statistica il ruolo di un tale intervento, esso rimarrà nell'ambito delle opzioni terapeutiche estreme, e dovrà sempre vedere il paziente come diretto fautore di una scelta personale ed adeguatamente informata.

PARTE QUARTA.
RESEZIONE EPATICA LAPAROSCOPICA PER HCC.
STUDIO CASO CONTROLLO DI CONFRONTO CON L'APPROCCIO LAPAROTOMICO.

Disegno e scopo dello studio

È questo uno studio prospettico caso controllo che si prefigge di confrontare due tecniche chirurgiche: l'approccio laparoscopico e l'approccio laparotomico tradizionale nel trattamento con intento curativo dell'HCC su cirrosi.

Di seguito riportiamo i criteri di inclusione sia per la coorte di studio (approccio laparoscopico -LPS-) che per la coorte di controllo (approccio laparotomico - OPN-). La coorte di controllo è stata sottoposta a resezione epatica laparotomica secondo le tecniche accettate dalla comunità chirurgica internazionale e in uso presso la Chirurgia Epatobiliare di Padova.

End point primario è stato dimostrare la sicurezza della resezione epatica laparoscopica in pazienti affetti da HCC su cirrosi, valutando, in particolare, la morbilità post operatoria.

End point secondario è stato valutare l'efficacia di questa tecnica resettiva, in termini di:

- Ospedalizzazione e impatto del trauma chirurgico.
- Decorso post operatorio ed emodinamica (ripresa alvo, stop analgesici, perdite ematiche, perdite ascitiche).
- Costi (giorni degenza post operatori, costo tecnologia).
- Radicalità dell'intervento e recidiva.
- Sopravvivenza ad un anno.

Nelle tabelle che seguono i criteri di inclusione ed esclusione:

Coorte di studio LPS	
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none">- HCC- Cirrosi- Lesione localizzata ai segmenti da II a VI- Consenso del paziente
Exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none">- segmenti VII – VIII – I- controindicazioni alla laparoscopia

Coorte di studio OPN	
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> - periodo storico uguale - HCC - Cirrosi - Lesioni simili per dimensioni e localizzazioni

Materiali e metodi.

Dal gennaio 2004 al novembre 2007 i pazienti con HCC su cirrosi suscettibile di trattamento resettivo e che soddisfacevano i criteri di esclusione suddetti, sono stati sottoposti a trattamento laparoscopico.

Durante i 48 mesi di questo studio, sono stati prospetticamente arruolati 29 pazienti, 5 femmine (16.67%) e 25 maschi (83.3%), di età media 63.5 anni (range 41 – 79). I pazienti sono stati sottoposti a 30 interventi (un paziente è stato sottoposto a due interventi).

Variabili	LPS (n=30)	OPEN (n=28)	p
Eziologia			
- Virali (eziologia mista)	67 %	68 %	n.s.
- HCV +	3 %	0 %	n.s.
- Esotossica	23 %	12 %	n.s.
- Altro	7%	20%	n.s.

Abbiamo valutato inoltre il numero e le dimensioni dei noduli, nonché il grading alla istologia del pezzo operatorio.

Variabili	LPS (n=30)	OPEN (n=28)	p
Età	63.6 ± 9	66.0 ± 3.2	n.s
Sesso M/F	5	2 4/7	n.s.
Cirrosi	100%	100%	
MELD PRE	11.6 ± 4.0	9.7 ±2.7	P < 0.05
CHILD PUGH			
A	66 %	74 %	n.s.
B	24 %	26 %	
C	10 %	0 %	

Variabili	LPS (n=30)	OPEN (n=28)	p
HCC			
Massa	76 %	76 %	n.s.
Nodulo singolo	24 %	24 %	n.s.
Satellitosi			
Grading all'istologia			
G1	23%	18%	n.s.
G1/2	7%	0%	n.s.
G 2	46%	54%	n.s.
G 2/3	7%	9%	n.s.
G 3	15%	18%	n.s.
Diametro maggiore nodulo (cm)	3.6 ± 1.2	3.9 ± 0.9	n.s.

Per la valutazione della gravità dell'epatopatia, è stato preso in considerazione lo score MELD, pre e post operatorio, e gli indici secondari di ipertensione portale quali presenza e grado di varici esofagee ed eventuale splenomegalia.

Il tipo di resezione eseguita è stato classificato tenendo conto della segmentazione di Couinaud; queste sono state per lo più resezioni Wedge o lobectomie/epatectomie sinistre e laterali.

In tabella disamina dei segmenti interessati nei due gruppi:

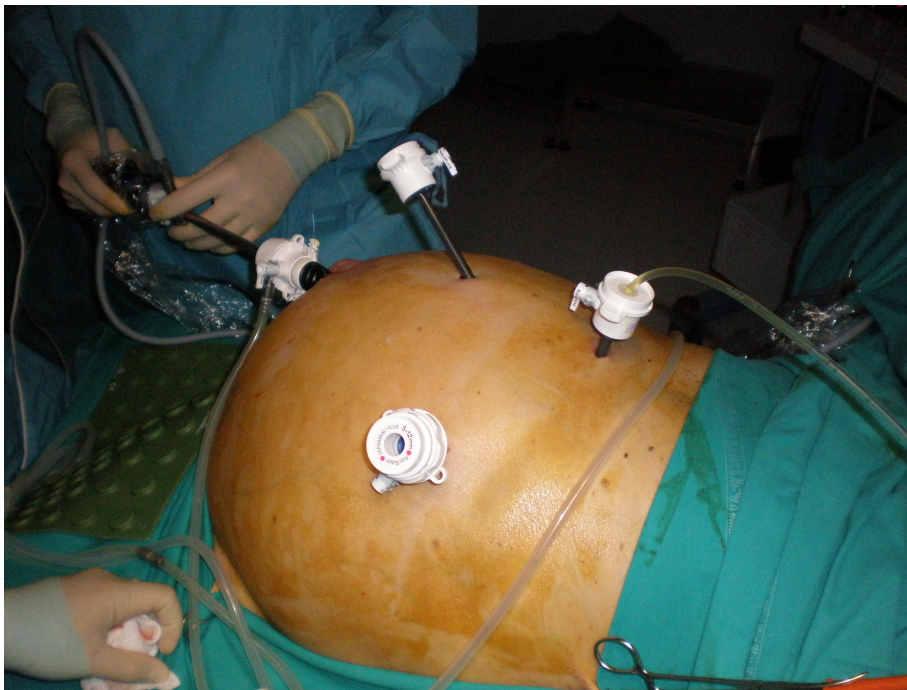
Segmenti	LPS (n=30)	OPEN (n=28)
II	23%	4%
III	20%	16%
IV	26%	20%
V	0%	16%
VI	30%	36%
VII	0%	8%

L'intervento

L'intervento viene condotto da un operatore e due assistenti. Per lesioni a carico dei segmenti dal II al V il paziente viene posizionato in posizione supina.

Per lesione dei segmenti di destra il paziente viene posizionato in decubito laterale sinistro. In entrambi i casi si assicura il malato al tavolo operatorio per consentire libertà di movimento del tavolo stesso durante l'intervento a scopo espositivo.

Il posizionamento dei Trocars non segue una regola fissa. I parametri che seguiamo nella scelta della posizione tengono presenti lo studio preoperatorio e, quindi, la



localizzazione della patologia nell'ambito del fegato ed il programmato piano di sezione. Per quanto riguarda i reperi anatomici, riteniamo utile, in accordo con altri autori, il riferimento a capi ossei palpabili (tifoide, pube, ed arcate costali) in quanto, l'origine embriologica sia del tessuto osseo sia delle strutture vascolari è da riferire al mesoderma e, pertanto, il rapporto tra essi è più costante. Il reperi ombelicale non viene tenuto in considerazione. Generalmente, il primo Trocar viene posizionato con tecnica aperta secondo Hasson, sulla linea mediana, a metà della distanza xifo-pubica (in corrispondenza dell'arteria mesenterica superiore). Viene indotto il pneumoperitoneo. Si introduce, quindi, la telecamera e si procede ad una prima

ispezione della cavità peritoneale, con eventuale svuotamento per aspirazione del versamento ascitico presente.

Il secondo Trocar viene posizionato, sotto visione, in regione sottopostale destra in modo che lo strumento formi un angolo di circa 45° con la linea mediana. Si procede ugualmente in posizione controlaterale per il terzo Trocar. Saranno queste le porte per gli strumenti atraumatici di trazione.



Attraverso il secondo accesso s'introduce la sonda ecografia laparoscopica per verificare i limiti della lesione e l'anatomia vascolare epatica e quindi confermare il piano di sezione parenchimale. Solo a questo punto si posiziona il quarto Trocar, che darà accesso al dissettore Ligasure Atlas ed il quinto per il coagulatore Bipolare o il TissueLink in modo che risultino complanari ed in linea con il piano di sezione. Se la resezione dovesse richiedere due piani resettivi, si dà preferenza al piano chirurgico più difficile.

La tecnica operatoria ricalca la tecnica seguita in chirurgia aperta. Concluso il posizionamento delle porte di accesso ed eseguita una puntuale ricognizione del cavo peritoneale e delle porte stesse (elevato il rischio nel paziente cirrotico di sanguinamento dagli accessi), si procede a lisi di eventuali aderenze e ad isolamento e

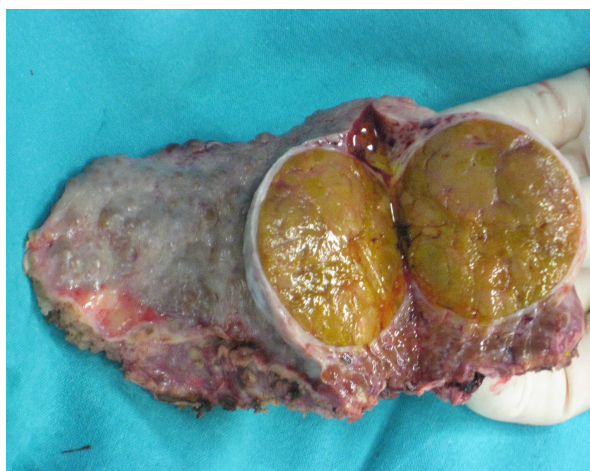
sezione dei legamenti epatici a carico della porzione epatica interessata dalla patologia.

Abbiamo trovato particolarmente utile l'apposizione di un punto trafisso sulla parete addominale che abbracci il legamento rotondo, al fine di esercitare una trazione sullo stesso e quindi sul fegato che risulta sospeso verso l'operatore. Interrotto il piccolo omento si passa una fettuccia in tessuto, con eventuale confezionamento di un tourniquet, ad isolare l'ilo epatico, in modo da accelerare l'eventuale clampaggio ilare in caso di necessità.

Dopo aver isolato, mobilizzato ed esposto correttamente la porzione epatica di interesse, si demarca al glissoniana con un coagulatore monopolare per individuare il piano di sezione e per interrompere la membrana peritoneale stessa ed esporre il parenchima sottostante.

Si inizia, quindi, la transezione parenchimale utilizzando il dissettore ad ultrasuoni Ligasure Atlas.

In modo del tutto sincrono e sinergico si procede l'altra mano a seguire il piano di sezione, creato con il Ligasure, con la pinza Bipolare (o il TissueLink), in modo da mantenere esangue la trancia di sezione. Nella nostra esperienza è sufficiente una breve applicazione per ottenere l'emostasi nella maggior parte dei casi. Talvolta si rende necessario applicare lo strumento più a lungo, ma, raramente, è necessario ricorrere ad altri sistemi di emostasi.



Procedendo in modo regolare, senza lasciare aree sanguinanti ed usando mutuamente i due strumenti, ora nella loro azione specifica ed ora come guida e divaricatore per l'altro, si riesce a procedere nella transezione in modo chiaro e pulito, favorendo

l'individuazione delle strutture vascolari più fini e l'isolamento preciso dei grossi vasi portali e sovraepatici.

Queste ultime vengono interrotte o per coagulazione diretta, nel caso di calibri esigui, o con apposizione di clip e taglio coagulato o ancora con stapler laparoscopiche vascolari in caso di grossi vasi.

Completata la transezione il pezzo operatorio viene prontamente riposto all'interno di un sacchetto sigillato in modo da evitare eventuali insemenzamenti della cavità peritoneale.

La tecnica operatoria descritta permette, come abbiamo visto, di completare la transezione parenchimale con il minimo sanguinamento, controllandolo di volta in volta; pertanto alla fine della sezione epatica si deve affrontare solo un controllo ed una ottimizzazione dell'emostasi già ottenuta. L'emostasi finale prevede un'accurata revisione della trancia ed in caso di una fonte di sanguinamento questa è solitamente modesta e ben controllabile con il coagulatore bipolare o con gli emostatici di contatto. Raramente è necessario ricorrere all'apposizione di punti e mai, nella nostra esperienza, si è dovuto ricorrere alla conversione per dominare una perdita ematica. Nelle nostre sale operatorie è disponibile, quale presidio di emergenza, il Floseal™, emostatico di contatto a matrice tridimensionale che si è rivelato fondamentale nel controllare grandi sanguinamenti intrattabili in chirurgia aperta. In questa fase avviene anche un attento controllo della trancia di sezione per la ricerca di perdite biliari, attraverso lavaggi e sampling con garza pulita o, eventualmente, se in presenza di un tutore biliare, con prove di insufflazione e/o colangiografiche. Le perdite individuate vengono chiuse con sutura in PDS. Nella nostra esperienza l'incidenza di fistole biliari è estremamente ridotta, grazie al buon controllo di transezione descritto, e le rare evenienze riscontrate sono costituite da piccole perdite a bassa portata che si risolvono con terapia conservativa.

Il pezzo chirurgico viene rimosso attraverso un'incisione secondo Pfannenstiell oppure dalla mini laparotomia già presente, in caso di approccio hand assisted.

La buona emostasi che si ottiene con il nostro approccio richiede solitamente il posizionamento cautelativo di un drenaggio a suzione (tipo Jackson-Pratt) sulla trancia, utile anche per monitorare eventuali spandimenti biliari e di un drenaggio

tubulare in silicone (Sylastic 24-28) per la raccolta delle perdite ascetiche che spesso caratterizzano il post operatorio di questi interventi.

Follow-up

Nel post operatorio il paziente viene trasferito in reparto, raramente è necessario il ricovero in terapia intensiva. La terapia farmacologia consta di soluzioni reidratanti, analgesici, copertura antibiotica ad ampio spettro ed antitrombogena. Il paziente viene mobilizzato il giorno stesso dell'intervento.

Solitamente, in prima giornata, la funzionalità intestinale riprende ed inizia l'alimentazione *per os* (dieta iposodica ed iperproteica) in seconda o in terza.

Le eventuali perdite ascetiche vengono compensate con l'idratazione, salvo poi, passare in terza giornata ad una terapia diuretica massimale ed eventuale terapia di supporto con albumina e plasma.

Il drenaggio tubulare, se non produttivo, viene rimosso in prima o secondo giornata ed il Jackson-Pratt subito prima della dimissione (viene mantenuto più a lungo per il rischio di fistole biliari) che di norma avviene in sesta o settima giornata. Il dolore chirurgico è moderato e ben controllato, ricorrendo il meno possibile all'uso di FANS; spesso dalla terza, seconda o addirittura prima giornata non vi è più necessità di copertura antidolorifica. I punti di sutura vengono rimossi dopo 10/15 giorni.

Il follow up del paziente prevede il seguente programma:

- Ad una settimana: visita di controllo con esami bioumorali di citolisi, colestasi, funzionalità epatica e AFP.
- Ad un mese: visita di controllo con esami bioumorali come sopra ed ecografia epatica e AFP.
- A tre mesi esami bioumorali, markers di malattia e TAC addome superiore o total body di restadiazione e per valutare eventuali recidive.

Risultati

Per brevità e chiarezza riportiamo in forma tabellare i risultati osservati e il confronto tra i due gruppi di studio:

Risultati	LPS (n=30)	OPEN (n = 28)	p
Giorni post operatori	6.2 ± 3.3	8.2 ± 2.3	p < 0.01
Tempo operatorio (min)	203.5 ± 53.0	165.3 ± 35.8	p < 0.01
Perdite (ml)	397.4 ± 739.6	910.0 ± 718.5	P < 0.05
Infusi (ml)	3215.8 ± 1080.8	5016.0 ± 1188.4	p < 0.01
Emazie concentrate (ml)	0.167 ± 0.514	0.7 ± 1.1	p < 0.05
Plasma fresco concentrato (ml)	55.5 ± 235.7	250.0 ± 452.4	p < 0.05
Emazie concentrate post operatorie (ml)	0.450 ± 2.0	0.280 ± 0.8	n.s.
Plasma fresco concentrato post operatorio (ml)	52.6 ± 229.4	235.7 ± 608.7	n.s.
Perdite non ematiche dai drenaggi (ml)	1130.0 ± 1112.3	2495.0 ± 2495.0	p < 0.05
Ripresa alvo (gg)	2.4 ± 0.9	3.1 ± 0.8	p < 0.05
Ripresa alimentazione (gg)	2.3 ± 0.8	3.6 ± 1.2	p < 0.01
Sospensione analgesici (gg)	2.2 ± 1.8	3.3 ± 1.1	p < 0.05
Δ MELD (post-pre)	3.3 ± 6.5	3.7 ± 5.9	n.ss
Margine libero	100%	100%	

Discussione

In questo lavoro presentiamo la nostra esperienza di confronto tra l'approccio laparoscopico e l'approccio tradizionale laparotomico nel trattamento resettivo dell'HCC su cirrosi.

Riteniamo, in accordo con altri autori, che costituiscano assunto fondamentale

1. La correttezza della indicazione e della localizzazione del tumore
2. La presenza di uno specifico assetto conoscitivo tecnico e tecnologico per l'esecuzione di questo tipo di intervento

La serie che abbiamo descritto mostra che la procedura laparoscopica, risultata fattibile anche in altre esperienze, è sicura in pazienti selezionati e dimostra efficacia

nel trattamento dell'HCC, soprattutto nella riduzione delle complicanze della chirurgia per epatocarcinoma su cirrosi.

La sicurezza della procedura è attestata dall'assenza di mortalità (0%) e dalla bassa incidenza di morbidità specifica.

I vantaggi della laparoscopia rispetto alla laparotomia, ormai universalmente accettati, includono la minore invasività, il minor dolore post operatorio (stop analgesici 2.2 ± 1.8 vs 3.3 ± 1.1) e la più rapida riabilitazione (giorni degenza 6.2 ± 3.3 vs 8.2 ± 2.3).

Nel periodo post operatorio tutti i pazienti operati con tecnica laparoscopica hanno dimostrato un più rapido recupero della funzione intestinale (2.4 ± 0.9 gg), della mobilizzazione (1 gg), dell'alimentazione per os (2.3 ± 0.8) rispetto ai pazienti sottoposti a laparotomia (3.1 ± 0.8 gg; 1 gg, 3.6 ± 1.2 gg rispettivamente). Questo aspetto è particolarmente importante per i pazienti cirrotici in quanto è dimostrato che la ripresa di una normale attività e di un'alimentazione iperproteica è importante per ridurre l'incidenza di scompenso epatico e di infezioni.

La chirurgia resettiva nel paziente cirrotico è spesso gravata da complicanze di pertinenza epatica, in particolare ascite ed insufficienza funzionale d'organo; nel gruppo che abbiamo studiato l'incidenza di tali complicanze è risultata significativamente inferiore rispetto al gruppo di controllo in particolare modeste o moderate sono state le perdite ascitiche (1130 ± 1112.3 vs 2495.0 ± 2495.0), non sono stati rilevati casi di peggioramento dell'encefalopatia e non vi sono stati episodi di insufficienza epatica prolungata.

Le complicanze non specifiche (infezioni, deiscenza di ferita e altro, ...) sono state trascurabili in entrambi i gruppi.

Nonostante la complessità delle procedure l'esperienza maturata nella laparoscopia tradizionale e nella chirurgia epatica laparotomica ci ha consentito di contenere i tempi operatori rientrando in medie accettabili dal punto di vista clinico e logistico (203.5 ± 53.0 min).

Solo in alcuni casi i tempi sono stati superiori alle 4 ore e ciò è da ascrivere per lo più a problemi logistici (problemi con la tecnologia nella fase iniziale della serie) che non a limitanti della tecnica chirurgica utilizzata. Ciò nonostante è fondamentale l'*expertise* del chirurgo al fine di render giustificabile l'impatto di tale chirurgia.

Abbiamo incluso nello studio pazienti con HCC localizzato nei segmenti di sinistra o anteriori (II-VI) (II 23%, III 20%, IV 26%, VI 30%) e i risultati che abbiamo visto confermano la validità della indicazione alla chirurgia laparoscopica per queste localizzazioni; riteniamo discutibile l'uso della laparoscopia per lesioni localizzate ai segmenti posteriori (nella nostra casistica le 4 conversioni sono da imputare ad una non corretta valutazione preoperatoria).

Il nostro rate di conversione (13.3%) è risultato più basso di quello riportato in letteratura (26%) (4), crediamo per l'accurato studio preoperatorio e la selezione dei pazienti da avviare a tale procedura. Nessuna delle conversioni è stata eseguita per emorragia intraoperatoria non controllabile a dimostrazione che la nostra metodica di transezione, se correttamente eseguita, consente una lettura ed un controllo ottimale del piano di sezione.

Sempre grazie alla corretta gestione del margine di sezione non abbiamo riscontrato invasione della trancia e validi, dal punto di vista oncologico, sono risultati i margini di sezione (100% margini liberi all'istologia).

Nel nostro studio non vi è differenza tra i due gruppi in termini di radicalità chirurgica, ricorrenza di malattia ad un anno, e recidiva di malattia.

I nostri pazienti sono stati sottoposti, in entrambi i gruppi, a resezioni epatiche *à la demande* al fine di garantire il massimo risparmio parenchimale possibile.

Non abbiamo trovato particolare difficoltà ad individuare il corretto piano di sezione in laparoscopia rispetto alla chirurgia aperta, c'è però da sottolineare come il nostro setting laparoscopico nasca da un periodo di apprendimento e messa a punto della tecnologia che sicuramente ha influito in maniera determinante su tali risultati.

Per quanto riguarda l'efficacia dal punto di vista oncologico è oggi suggerito da diversi studi sperimentali che l'approccio laparoscopico non comporta un rischio aumentato di disseminazione neoplastica, ammesso che venga seguita una corretta tecnica chirurgica.

Tra i pazienti sottoposti al trattamento laparoscopico l'efficacia della metodica ha consentito a due pazienti di poter accedere ad un programma trapiantologico e in quella sede è stato di grande importanza, in termini di sanguinamento intraoperatorio, l'assenza di tenaci aderenze rivascularizzate che sono tipiche del paziente cirrotico con storia di chirurgia.

Presso il nostro Centro riveste grande importanza l'algoritmo terapeutico del paziente con HCC per mettere a punto il miglior trattamento possibile e per la gestione ottimizzata della lista d'attesa per trapianto.

In questi pazienti riteniamo soprattutto importante l'impatto in termini di rispetto dei circoli collaterali di parete, che possono ridurre l'incidenza di ascite post operatoria, e di ridotta formazione di aderenze peritoneali, importante soprattutto per la possibilità di un nuovo intervento resettivo o ablativo o nel caso di un trapianto epatico.

La laparoscopia rappresenta uno strumento importante, che si cala perfettamente nell'idea di un down staging aggressivo, e che contempla nella multimodalità il suo punto di forza; ecco che allora l'accuratezza diagnostica dell'ecografia laparoscopica, e la possibilità di completare la resezione con procedure ablative ecoguidate, quali l'alcolizzazione (3.3 %) e la radiofrequenza (16.7 %), rappresentano la caratteristica di eccellenza della metodica laparoscopica.

Oggi i nostri pazienti in valutazione o in attesa di trapianto vengono avviati, quando possibile, ad un programma diagnostico e terapeutico laparoscopico.

Riteniamo quindi, in parziale disaccordo con alcuni autori, che la chirurgia resettiva epatica laparoscopica risulti non solo sicura ed efficace nel paziente cirrotico, ma anzi trovi in questi malati campo di applicazione preferenziale per la sua natura di metodica a bassa invasività e ad alta efficacia.

Conclusioni

La nostra esperienza ci ha portato a concludere che la chirurgia resettiva laparoscopica ha il potenziale per diventare il gold standard per il trattamento dell'HCC su cirrosi in casi adeguatamente selezionati. Riteniamo mandatoria l'esecuzione di un programma di questo tipo solo in Centri di Alta Specialità, in cui sia maturato il necessario expertise in chirurgia epatica, in chirurgia laparoscopica e nella gestione del paziente cirrotico.

L'approccio laparoscopico, per la superiorità dimostrata nel rispetto del paziente cirrotico e nella minore incidenza di complicanze post operatorie si candida come

importante metodica per reclutare a trattamenti potenzialmente curativi pazienti affetti da HCC in stadio avanzato (BCLC B-C).

Sicuramente sono necessari ulteriori studi prospettici e controllati per meglio definire le corrette indicazioni e i limiti di questa metodica altamente complessa e non ancora standardizzata.

Ringraziamenti

Dopo il diploma di Specialità in Chirurgia Generale ho raggiunto un altro importante traguardo nella mia crescita come chirurgo.

Ringrazio mia Madre e mio Padre che mi sono stati vicino con il loro affetto e mi hanno dato la possibilità di perseguire un sogno importante come la Chirurgia.

Ringrazio il prof. Umberto Cillo perché rappresenta il “come vorrei essere” nel suo entusiasmo per la nostra scienza-arte.

Grazie al Maestro, il prof. Davide F. D’Amico, che ha creduto e crede in me e che mi ha insegnato la differenza tra “fare il chirurgo” ed “essere un Chirurgo”.

Grazie a tutti i malati perché ogni giorno mi ricordano che il chirurgo è prima di tutto un uomo.