



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di *Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari*

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN : Scienze Mediche, Cliniche e Sperimentali
INDIRIZZO: **Epatologia e Chirurgia Epatobiliare e Trapiantologica**
CICLO XXVII

TITOLO TESI

NUOVA TECNICA DI AUTOTRAPIANTO DI FEGATO IN UN MODELLO SPERIMENTALE PORCINO CON PRESERVAZIONE DEL GRAFT IN MACHINE PERFUSION: APPLICAZIONE CLINICA PER NEOPLASIE EPATICHE NON RESECABILI TRAMITE CHIRURGIA CONVENZIONALE.

Direttore della Scuola : Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Angelo Gatta

Supervisore :Ch.mo Prof. Umberto Cillo

Dr. Enrico Gringeri

Dottorando : Dr. Michele Scopelliti

INDICE:

ABSTRACT (INGLESE).....	5
ABSTRACT (ITALIANO)	6
LA CHIRURGIA EPATICA RESETTIVA	7
CLASSIFICAZIONE DELLE RESEZIONI EPATICHE	13
CHIRURGIA EPATICA ESTREMA	29
IL DANNO DA ISCHEMIA – RIPERFUSIONE	39
RAZIONALE DELLO STUDIO	43
MATERIALI E METODI	43
RISULTATI	49
FASE SPERIMENTALE: DISCUSSIONE E PROSPETTIVE FUTURE	53
APPLICAZIONE CLINICA DELLA METODICA	59
RISULTATI DELLA CASISTICA DI CENTRO	68
APPLICAZIONE CLINICA DELLA METODICA: DISCUSSIONE	72

A NEW LIVER AUTOTRANSPLANTATION TECHNIQUE USING SUBNORMOTHERMIC MACHINE PERFUSION FOR ORGAN PRESERVATION IN A PORCINE MODEL: CLINICAL INDICATION FOR THE TREATMENT OF UNRESECTABLE HEPATIC LESIONS WITH CONVENTIONAL SURGERY

Abstract

BACKGROUND:

Hepatic resection is the gold standard of therapy for primary and secondary liver tumors, but few patients are eligible for this procedure because of the extent of their neoplasms. Improvements in surgical experience of liver transplantation (OLT), hepatic resection and preservation with sub-normothermic machine perfusion (MP) have prompted the development of a new model of large animal autotransplantation. This experimental model allowed the clinical application of Ex situ ex vivo liver surgery to treat otherwise unresectable liver tumors.

METHODS:

Landrace pigs were used in this experiment. After intubation, hepatectomy was performed according to the classic technique. The intrahepatic caval vein was replaced with a homologous tract of porcine thoracic aorta. The liver was perfused with hypothermic Celsior solution followed by MP at 20 °C with oxygenated Krebs solution. An hepatectomy was performed during the period of preservation, which lasted 120 minutes, then the liver was reimplanted into the same animal in a 90° counterclockwise rotated position. The anastomoses were performed in the classic sequence. Samples of intravascular fluid, blood and liver biopsies were obtained at the end of the period of preservation in MP and again at 1 and 3 hours after liver reperfusion to evaluate graft function and microscopic damage.

Then we report the clinical application of the model on 8 clinical cases described individually. After appropriate preoperative study and with the permission of the ethics committee, the patients underwent ex situ liver resection.

RESULTS:

All animals survived the procedure. The peak of aspartate aminotransferase was recorded 60 minutes after reperfusion and the peak of alanine aminotransferase and lactate dehydrogenase after 180 minutes. Histopathologic examination under the light microscope identified no necrosis or congestion. Intraoperative echo-color Doppler documented good patency of the anastomosis and normal venous drainage.

Among the patients who underwent surgical treatment the overall mortality during the mean follow-up of 493 days, was 25 % (12.5 % for sepsis and 12.5 % for recurrence of disease).

The 66.6 % of patients in life is alive and currently free of neoplastic disease, 33.3 % are alive with disease recurrence in chemotherapy and in good overall clinical condition.

CONCLUSION:

This system made it possible to perform hepatic resections and vascular reconstructions ex situ while preserving the organ with mechanical perfusion (ex vivo, ex situ surgery). Improving surgical techniques regarding autotransplantation and our understanding of ischemia-reperfusion damage may enable the development of interesting scenarios for aggressive surgical treatment (Ex situ, ex vivo liver surgery) or radiochemotherapy options to treat primary and secondary liver tumors unsuitable for conventional in situ surgery.

NUOVA TECNICA DI AUTOTRAPIANTO DI FEGATO IN UN MODELLO SPERIMENTALE PORCINO CON PRESERVAZIONE DEL GRAFT IN MACHINE PERFUSION: APPLICAZIONE CLINICA PER NEOPLASIE EPATICHE NON RESECABILI TRAMITE CHIRURGIA CONVENZIONALE.

INTRODUZIONE :

La resezione epatica rappresenta il gold standard per il trattamento dei tumori del fegato primitivi e secondari , tuttavia solo una minoranza di pazienti possono essere sottoposti a tale trattamento poichè spesso la diagnosi di neoplasia avviene in stadi di malattia neoplastica troppo avanzata.

L'esperienza tecnica del nostro Centro legata alla chirurgia epatica resettiva e sostitutiva, associata ai nostri studi sul danno da ischemia-riperfusione e sull'allestimento di nuove metodiche di preservazione del graft tramite l'utilizzo della Machine Perfusion (MP), ci ha permesso di sviluppare un sistema di perfusione meccanica sub-normotermica per preservare il fegato, che consente di eseguire resezioni epatiche e complesse ricostruzioni vascolari ex-situ durante la perfusione meccanica (chirurgia ex-vivo, ex-situ).

Questo modello sperimentale ha permesso l'applicazione clinica della chirurgia epatica ex vivo ex situ per il trattamento di tumori al fegato altrimenti non operabili .

METODI :

Per l'esecuzione dell'esperimento abbiamo utilizzato 5 maiali Landrace x Large White . Dopo l'intubazione è stata eseguita l'epatectomia secondo la tecnica classica . La vena cava intraepatica è stata sostituita con un omologo tratto di aorta toracica di suino.

Il fegato è stato perfuso con soluzione di preservazione ipotermica (Celsior solution 60 mL/kg in aorta e 30 mL/kg in vena porta) a 4°C. Quindi il fegato veniva posto in un sistema di perfusione ossigenato e continuamente perfuso per 120 minuti con soluzione di Krebs (MP).

Durante la preservazione in Machine Perfusion, veniva eseguita una epatectomia tramite dissezione a freddo con forbici. Dopo 120 minuti di preservazione in MP, il fegato veniva reimpiantato nello stesso animale (autotrapianto) ruotato di 90° in senso antiorario. Le anastomosi sono state eseguite nella sequenza classica . Campioni sia di sangue che di liquido di preservazione venivano prelevati per determinare i livelli di AST, ALT, LDH e lattati dopo il termine del periodo di preservazione con MP e nuovamente a un ora e a tre ore dalla riperfusione epatica.

Di seguito viene descritta l'applicazione clinica di questo modello sperimentale su 8 casi clinici descritti individualmente . Dopo adeguato studio preoperatorio e con il permesso del comitato etico , i pazienti sono stati sottoposti a resezione epatica ex situ.

RISULTATI:

Tutti gli animali sono sopravvissuti alla procedura . Il picco di aspartato aminotransferasi è stato registrato 60 minuti dopo la riperfusione e il picco di alanina aminotransferasi e lattico deidrogenasi dopo 180 minuti. L'indagine istopatologica alla microscopia ottica non ha documentato reperti significativi di necrosi e congestione all'analisi dei preparati esaminati. L'Eco color Doppler intraoperatorio ha documentato buona pervietà delle anastomosi e normale drenaggio venoso .

Tra i pazienti sottoposti a trattamento chirurgico la mortalità globale su un follow-up medio di 493 giorni , è stata del 25 % (12,5 % per sepsi e 12,5% per recidiva di malattia) .

Il 66,6 % dei pazienti in vita è vivo e attualmente libero da malattia , il 33,3 % sono vivi con recidiva di malattia in trattamento chemioterapico.

CONCLUSIONI :

Questo modello sperimentale ha consentito di effettuare resezioni epatiche e ricostruzioni vascolari ex situ preservando l'organo con la perfusione meccanica (chirurgia ex vivo-ex situ) . Il miglioramento delle tecniche chirurgiche relative all'autotrapianto e la miglior comprensione del danno da ischemia-riperfusione potrebbe rendere possibile lo sviluppo di scenari interessanti per il trattamento di tumori epatici primitivi e secondari non suscettibili di trattamento chirurgico convenzionale.

LA CHIRURGIA EPATICA RESETTIVA

L'evoluzione della pratica chirurgica da sempre è stata intimamente correlata con lo sviluppo di nuove tecniche operatorie e con l'ampliarsi delle conoscenze anatomiche; l'esplosione della chirurgia epatica resettiva negli ultimi trent'anni ne costituisce un ottimo esempio.

Dalla descrizione della prima resezione non anatomica di Luigi Berta a Padova nel 1716 fino ad arrivare ai nostri giorni, la chirurgia epatica ha raggiunto importanti sviluppi soprattutto in merito alle tecniche resettive come: il clampaggio intermittente dell'ilo epatico (manovra di Pringle), l'esclusione vascolare totale, l'embolizzazione portale preoperatoria seguita dalla two stage epatectomy e sofisticati metodi di transezione parenchimale. Il perfezionamento della tecnica chirurgica associato alle migliori conoscenze acquisite nella gestione perioperatoria del paziente presso i centri di riferimento di chirurgia epatica, hanno consentito di eseguire trattamenti chirurgici per patologie prima ritenute intrattabili.

Attualmente la resezione epatica rappresenta il miglior strumento potenzialmente curativo per il trattamento dei tumori epatici primitivi e metastatici; può essere dunque applicata ad un ampio spettro di patologie che includono: i tumori epatici benigni come l'adenoma epatico o l'emangioma; i tumori epatici maligni come l'epatocarcinoma o il colangiocarcinoma; i traumi epatici. L'applicazione più frequente rimane tuttavia per il trattamento delle metastasi - le più comuni quelle da carcinoma del colon retto. Il beneficio derivante dalla resezione sulle metastasi epatiche da carcinoma colon rettale è dimostrata essere del 38% a 5 anni dopo resezione epatica come confermato da diversi studi pubblicati.

Lo scopo della resezione è quello di garantire una radicalità oncologica RO con il minimo sanguinamento e lasciando un adeguata quota di parenchima epatico. E' cruciale infatti il mantenimento post resettiva di una quota di parenchima sano sufficiente a garantire una funzionalità epatica residua adeguata in modo da scongiurare l'insufficienza epatica postoperatoria. Questo è di particolare importanza nel paziente cirrotico in cui la funzionalità epatica è già compromessa ed anche in quei pazienti con malattia estesa dove il volume di fegato neoplastico da resecare è considerevole.

STORIA DELLA CHIRURGIA EPATICA

La Chirurgia del Fegato, intesa come chirurgia del parenchima epatico, è di epoca relativamente recente. L'evoluzione subita nel corso dei secoli si adatta ad una divisione in tre Epoche:

- Arcaica
- Pionieristica - Anatomica
- Contemporanea

L'Epoca Arcaica non può definirsi letteralmente come "Chirurgica" perché tale non era; tuttavia va sottolineato che il fegato dell'uomo fu uno dei primi e più studiati organi viscerali la cui conoscenza giunse già ad una notevole e coerente distinzione anatomica. Questa epoca, che durò per secoli, comprendendo anche gli studi Anatomici della Scuola Alessandrina del III° Secolo a.C. può essere virtualmente considerata la matrigna della anatomia epatica senza la quale non esisterebbe neppure l'arte chirurgia. Si fa risalire all'epoca Mesopotamica, dove la parola "fegato" era designata con il vocabolo "Ur" o "Har" ossia Indovino (aruspice) il quale durante il sacrificio dell'animale ispezionava accuratamente la superficie del fegato, i lobi, le vie biliari, la settorialità stessa e la pregnanza ematica che aveva un alto valore a tal punto che il centro della vita e dell'anima non era posto nel cuore né nel cervello ma bensì nel fegato. (Fig. 1)



Fig. 1 : Fegato in pietra risalente alla epoca babilonese

Dall'epoca Greca a tutto il Medio Evo la chirurgia generale ebbe uno scarso sviluppo, limitato quasi esclusivamente alla chirurgia di superficie sia per un motivo religioso che per un motivo laico : il primo era l'assoluto divieto alla dissezione dei cadaveri e quindi l'impossibilità di studiare il corpo umano dall'interno e il secondo motivo, quello laico, perché non esisteva ancora per il medico una tutela assicurativa.

Teodorico di Verona nel 5° secolo d.C. emanò un editto che stabiliva che qualora un paziente fosse deceduto in seguito ad un'operazione, il chirurgo sarebbe dovuto essere consegnato ai parenti del defunto, i quali potevano fare del chirurgo ciò che più desideravano.

Di conseguenza i più grandi e pochi chirurghi di quel tempo consigliavano saggiamente a tutti i loro confratelli di evitare o sfuggire i casi difficili.

Galeno, che fu per secoli il maestro indiscusso (l'ipse dixit della Medicina), non effettuò mai una dissezione su cadavere e in particolare per quanto riguarda il fegato sostenne sempre la concezione che questo fosse plurisegmentato come quello degli animali e formasse un sangue ricco di "spiriti

naturali”; per parecchi secoli si continuò a trasferire con disinvoltura all’Uomo ciò che si osservava nell’animale perpetuando macroscopici errori dell’anatomia umana.

L’Epoca Chirurgica Pionieristica - Anatomica invece può farsi iniziare dal XVI secolo con Leonardo da Vinci ma soprattutto con Andrea Vesalio che “scende dalla cattedra e affonda le mani tra i visceri per scoprire e insegnare i segreti del funzionamento della macchina umana” e nel 1538 pubblica a Venezia le *Tabulae Anatomice Sex* - dove, nella quarta tavola riporta il sistema della vena porta con il fegato e la milza e nella quinta l’intero sistema della cava con il fegato e il rene dx. (Figg. 2-3)



Fig2 Tabulae Anatomice Sex - tavola IV

Fig3 Tabulae Anatomice Sex – tavola V

Dopo poco Ambroise Paré edita il primo testo di Anatomia Chirurgica che darà il via anche alla chirurgia viscerale nei “Dix livres de chirurgie”. Tuttavia per lungo tempo ancora si ritenne che il fegato fosse da paragonare strutturalmente ad una spugna vascolare con affluenti ed effluenti troppo numerosi e capricciosamente disposti per cui se ne deduceva che le resezioni dovessero esporre l’ammalato ad un proibitivo rischio operatorio. Il concetto quindi ancora in *auge*, era il classico “Noli me tangere”.

La prima asportazione di una porzione parenchimale epatica viene riferita nel 1716 ed eseguita da Luigi Berta (allievo di Gianbattista Morgagni), che amputò “la parte protudente del fegato” in un paziente che si era inferto una ferita con un coltello.

Tuttavia è soltanto verso la fine del 1800 che si ha una documentazione di interventi chirurgici sistematici sul fegato seppure ancora in prevalenza per ferite belliche come quella segnalata da Vittorio Von Bruns nel 1870 per una resezione di una porzione di fegato in un soldato ferito durante la guerra Franco-Prussiana.

La prima “epatectomia parziale” in elezione fu praticata da Lins nel 1886 con la resezione cuneiforme di “una parte del fegato comprendente la colecisti”. I margini del letto epatico sezionati furono suturati preventivamente con la tecnica alla E. Burci. Ma il valore maggiore di Lins fu quello di dare inizio allo studio delle resezioni del fegato dal punto di vista sperimentale.

Seguito tre anni dopo, nel 1890 da Ponfick al XIX Congresso della Società Tedesca di Chirurgia di Berlino dove comunica i risultati, con le percentuali di sopravvivenza, dopo epatectomia in una serie di conigli. Inoltre Ponfick in una seconda serie di esperienze dimostrò che dopo la resezione, il tessuto epatico si era “rigenerato” e persino in un modo singolarmente rapido.

La migliore comprensione della funzione epatica e il riconoscimento dell'estrema potenzialità di rigenerazione del tessuto epatico furono fondamentali per spingere i chirurghi ad abbattere anche questa impegnativa barriera. Si ebbe così un progressivo e sempre maggiore interesse chirurgico anche verso il trattamento dei tumori epatici.

Nel 1889 Langenbuch asportava con successo un tumore peduncolato del lobo sinistro ma l'operazione presentò difficoltà per quanto riguarda l'emostasi e il paziente morì.

Nel frattempo sia in Europa che negli Stati Uniti si moltiplicavano le pubblicazioni dei casi chirurgici. In America Tyffany (1890) riporta un caso di resezione epatica per tumore delle dimensioni di una noce di cocco dalla superficie convessa del lobo sinistro usando le forbici e termocauterio.

Sempre negli Stati Uniti Keen nel 1892 reseca una lesione cistica marginale del lobo epatico dx, nel 1897 un angioma e nel 1899 un grosso carcinoma primitivo del lobo sinistro.

In Francia sempre Terrier e Auvray pubblicano i primi risultati su ben 52 osservazioni di resezioni tumorali eseguite tra il 1896 e 1901.

L'Italia è presente con Ernesto Tricomi (1859-1924) noto già come chirurgo epato-pancreatico, il quale per una maggiore garanzia emostatica adotta la procedura di legatura isolata dei vasi combinata con il tamponamento con epiploon o con garza, o con il metodo Giordano.

Il primo caso di lobectomia dx quasi totale si fa risalire al 1910 con Wendel per un tumore epatico primitivo: l'arteria ed il dotto epatico dx vengono legati all'ilo senza eseguire la legatura del ramo dx della vena porta nella sua posizione extra-epatica; il paziente sopravvisse nove anni.

Tuttavia la vera Chirurgia epatica, seppure a tentoni e a piccoli passi progredisce mediante:

- 1) una migliore cognizione della anatomia epatica con una migliore descrizione della distribuzione segmentaria dei vasi e dei dotti biliari
- 2) il miglioramento della tecnica chirurgica che permette di ridurre il rischio di emorragie incontrollabili.

Nel 1927 gli studi di Glisson e successivamente quelli di Huard e TonThat Tung nel 1937 scardinano alcuni pregiudizi ed errori dell'anatomia chirurgica del fegato anche se nell'immediato purtroppo non risultano ancora sufficienti ad attivare l'aggressività del chirurgo che, almeno in Occidente, conserva un sostanziale concetto di intoccabilità del fegato. In particolare Ton That Tung approfondisce l'anatomia del fegato iniziando lo studio della tecnica di dissezione con il "curretage" di fegati conservati in formalina e dopo oltre 300 dissezioni giunge a conoscenze fondamentali per la chirurgia d'exeresi quali ad esempio la distribuzione biliovascolare e il drenaggio delle vene sovra-epatiche. Tuttavia solo nel 1949 Wangenstein asporta l'intero lobo epatico dx per un carcinoma metastatico dello stomaco del quale non si conosce il risultato.

L'anno successivo (il 1950) può considerarsi l'anno di nascita della vera Chirurgia Epatica Anatomica durante il Congresso Internazionale di Anatomia di Oxford quando lo svedese Hjortsjo descrive con assoluta chiarezza, scissure, settori e segmenti giungendo a delle conoscenze poi riprese ed arricchite da Couinaud.

Il chirurgo francese nel 1957 descrive il fegato in 5 settori e 8 segmenti, gettando piena luce sulla "architettura anatomica e chirurgica del fegato" e in due parti destro e sinistro sicché le espressioni di epatectomia dx ed epatectomia sinistra diventano semanticamente corrette così come la "chirurgia regolata" del fegato.

Nella relazione del 1952 Lortat-Jacob e Robert descrivono un approccio epatico toracoaddominale (già proposto da Schwartz e Jean Quenu) seguito da epatectomia in 8 tempi mettendo a punto la tecnica che si articola sulla preparazione-legatura-sezione dei vasi e dei dotti biliari prima di eseguire la transezione e fuori del fegato a livello dell'ilo epatico e delle vene sovra-epatiche, al loro sbocco nella v. cava inferiore. Ottenuta l'emostasi preventivamente, la dissezione del parenchima è affidata al bisturi. Tecnica molto elegante che richiede però anche tempi molto lunghi. Nel 1953 Quattlebaum descrive tre casi di resezione epatica maggiore e in uno di questi la transezione parenchimale con il manico del bisturi con il clampaggio dei vasi incontrati lungo la trancia di sezione.

Verso la metà del secolo passato (nel 1958) Tien Yu Lin introduce una nuova tecnica così nominata “digitoclasia” che si esplica mediante “frantumazione” del tessuto epatico fra le dita, isolamento e legatura dei vasi e dei dotti a mano a mano che vengono incontrati.

Per 20 anni dagli anni '60 agli anni '80 Ton That Tung opera oltre 1000 casi con diverse indicazioni modificando solo nel 1963 la sua tecnica legando preventivamente il peduncolo portale prima della digitoclasia.

Nel tempo di una generazione la chirurgia del fegato ha conosciuto una prodigiosa evoluzione ed è ai più alti gradini di tutta la chirurgia addominale cosicché oggi non rappresenta più un tabù. Il noli me tangere del fegato è ormai dimenticato soprattutto per la padronanza che ogni chirurgo ha o deve avere della anatomia .

Così diceva Leriche: “L’anatomia è incontestabilmente il più antico strumento della conoscenza ed essa sta a fondamento della chirurgia. Si può pensare che essa abbia già detto tutto quello che aveva da dire dopo tutto il tempo che è stato trascorso sui cadaveri. Ma ogni volta che la chirurgia affronta un nuovo campo, l’anatomia deve essere ripresa perché l’esperienza insegna che essa porta comunque e sempre alcune precisazioni che mancavano”.

L’ Epoca Contemporanea racchiude l’evoluzione della chirurgia epatica stessa e a questo punto non è più oggetto di storia ma è attualità.

Riferimenti bibliografici

Ming-Hui Fan, Alfred E. Chang
Resection of liver tumors: technical aspects
Surgical Oncology 10 (2002) 139–152

Yuman Fong, Ruth L. Sun, William Jarnagin and Leslie H. Blumgart
An Analysis of 412 Cases of Hepatocellular Carcinoma at a Western Center
ANNALS OF SURGERY Vol. 229, No. 6, 790–800 © 1999

K.H. Liau¹, L.H. Blumgart, R.P. DeMatteo
Segment-oriented approach to liver resection
Surg Clin N Am 84 (2004) 543–561

CLASSIFICAZIONE DELLE RESEZIONI EPATICHE

CLASSIFICAZIONE SECONDO LA TECNICA CHIRURGICA.

Epatectomia con sezione vascolare immediata (fig. 5 A):

Gli elementi vascolari portal e sovra-epatici vengono legati e sezionati prima di qualsiasi sezione parenchimale. Questa tecnica è stata descritta nel 1952 per la prima volta da Lortat-Jacob e al per la realizzazione di un'epatectomia destra tipica. L'epatectomia inizia con la legatura e la sezione del peduncolo portale destro a livello dell'ilo, prosegue con la legatura e la sezione della vena sovra-epatica destra e si conclude con la trans-sezione parenchimale. La dissezione nel suo tratto extra-parenchimale della vena sovraepatica destra è una manovra spesso difficile. Essa comporta due rischi maggiori in caso di lacerazione della vena al momento della dissezione che sono l'emorragia massiva e l'embolia gassosa, anch'essa massiva. Per questi motivi, nella tecnica originale di Lortat-Jacob e al, viene suggerito di far precedere la dissezione della vena sovra-epatica dal controllo della vena cava inferiore sovra- e sotto-epatica. Questa tecnica comporta due vantaggi : il controllo vascolare immediato permette di veder comparire il limite della sezione tra il territorio sano e quello ischemico e di ridurre l'entità dell'emorragia al momento della sezione parenchimale.

Essa però ha due inconvenienti : da un lato il rischio di ledere la vena sovra-epatica che può mettere a repentaglio la prognosi quoad vitam in modo improvviso e dall'altro la possibilità di devascularizzare una porzione del fegato da conservare in caso di variazione anatomica. Nell'epatectomia destra, la legatura del peduncolo destro a livello extraepatico fa correre un rischio di legatura della convergenza biliare che è posta in corrispondenza del ramo destro della vena porta.

Epatectomia mediante sezione parenchimale immediata (fig. 5 B)

Il principio di questa tecnica, descritta inizialmente da Thon That Tung e Nguyen Diong Quang, è quello di iniziare l'epatectomia incidendo il parenchima lungo una proiezione scissurale. Gli elementi glissoniani vengono scoperti e legati con un approccio transparenchimale. Del pari, la sezione della vena sovra-epatica viene eseguita alla fine dell'epatectomia a livello della trancia di sezione parenchimale.

Questa tecnica ha due vantaggi : essa permette l'ablazione a richiesta del parenchima epatico adattato alla localizzazione della lesione e mette al riparo da eventuali variazioni anatomiche per le legature vascolari nella misura in cui ai vasi si accede al disopra dell'ilo.

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

Combinazione dei due metodi (fig. 5 C)

Questa tecnica di epatectomia, associa le due tecniche precedenti delle quali combina i vantaggi senza sommarne gli inconvenienti. Il suo principio è quello di iniziare con un tempo di dissezione ilare per il controllo degli elementi arterioso e portale che vengono clampati ma non legati, senza toccare il dotto biliare. La vena sovra-epatica destra può essere controllata se il suo accesso extra-epatico è agevole, ma ciò non è indispensabile. Essa non viene, comunque, legata. Il parenchima epatico viene poi sezionato secondo il piano scissurale e si accede agli elementi del peduncolo portale per via transparenchimale, nel fegato e vengono legati a tale livello e pertanto al disopra dei clamp. Solo alla fine della dissezione parenchimale la vena sovra-epatica viene legata, anch'essa, all'interno del fegato. Questa tecnica ha il vantaggio di far precedere la sezione parenchimale dal controllo vascolare artero-portale (come nella tecnica di Lortat-Jacob) e di legare i vasi nel parenchima epatico, al riparo dalle anomalie anatomiche (come nella tecnica di Ton That Tung).

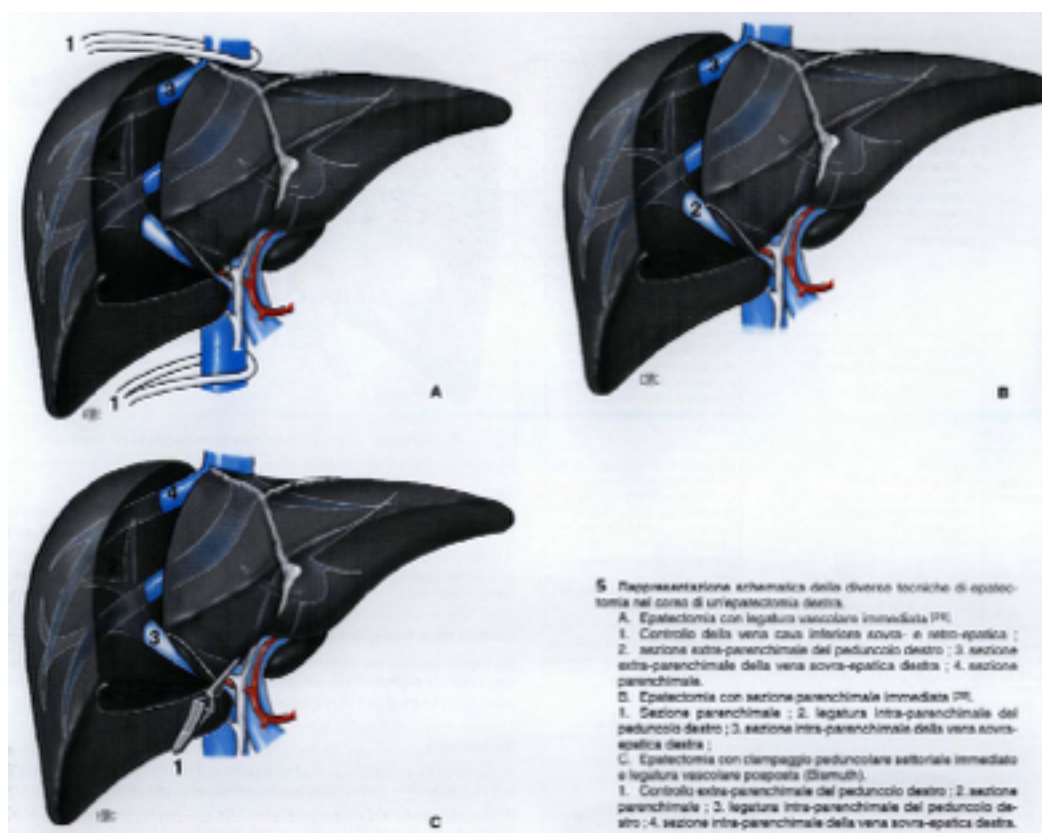


Figure 5 A-B-C

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

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

Questi parametri debbono essere considerati assieme ad altri fattori legati alla tecnica impiegata che fanno decidere la sede dove andrà eseguito il controllo vascolare : intra- o extra-parenchimale, il suo carattere continuo o intermittente ed infine le eventuali misure associate, destinate a favorire la tolleranza al clampaggio. Viene così messa apparentemente a disposizione del chirurgo una grande varietà di scelte nella strategia del controllo vascolare.

In modo schematico, i metodi di controllo vascolari possono essere divisi a seconda della sede dell'interruzione della vascolarizzazione. Si possono in tal modo descrivere, «attraversando» idealmente il fegato dal basso verso l'alto, il clampaggio peduncolare, quello selettivo ilare o selettivo sovra-ilare, quello intraparenchimale con palloncino ed infine quello peduncolare associato ad un clampaggio cavale sui due versanti del fegato nel corso di un'esclusione vascolare totale del fegato.

Clampaggio del peduncolo epatico

Si tratta della classica manovra di Pringle. Il clampaggio del peduncolo epatico viene eseguito clampando in blocco, con una pinza aortica rivestita, tutta la triade peduncolare. Ciò richiede l'apertura del piccolo epiploon. L'assenza di qualsiasi manovra dissettiva alla base del peduncolo permette di applicare la clamp su del tessuto cellulo-adiposo che protegge le pareti vascolari e biliari dalle lesioni traumatiche di un clampaggio diretto. Allo stesso fine la pinza viene, se possibile, applicata da sinistra verso destra piuttosto che da destra verso sinistra, in modo che la massima pressione venga applicata sull'arteria e non sulla via biliare (fig. 6). Bisogna ricordarsi, al momento dell'instaurazione di un clampaggio peduncolare, di cercare e clampare un'eventuale arteria epatica sinistra nel piccolo epiploon, talvolta responsabile di apparente inefficacia del clampaggio peduncolare nel controllo dell'emorragia.

Il clampaggio del peduncolo epatico può essere eseguito in modo continuo o intermittente. Nel primo caso, la clamp viene applicata dall'inizio alla fine della transezione parenchimale, mentre invece col

metodo intermittente, dei periodi di clampaggio di 10-15 minuti vengono intervallati da periodi di declampaggio di 5-10 minuti. Durante il declampaggio l'epatectomia viene di regola interrotta comprimendo la trancia di sezione con delle pezze laparotomiche in modo da assicurarne l'emostasi.

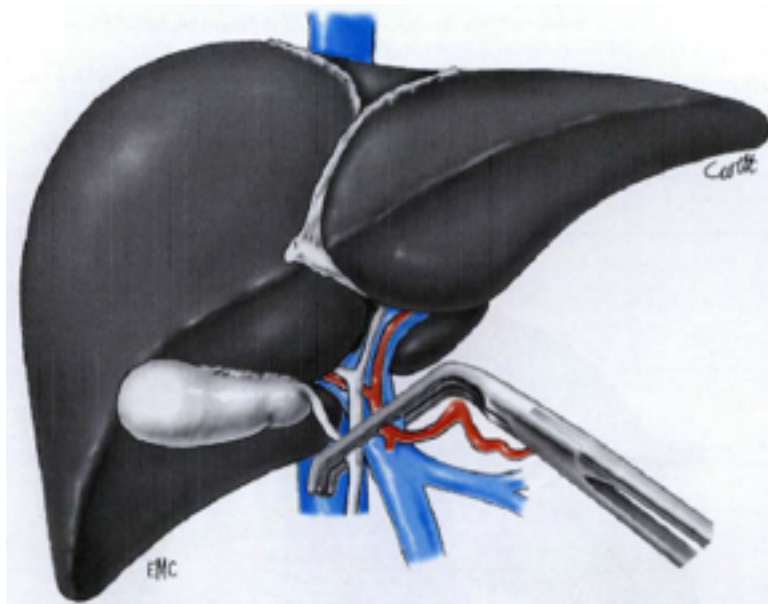


Fig 6 Manovra di Pringle

Durata massima di ischemia tollerata

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

Indicazioni

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

Clampaggi selettivi ilari e sovra-ilari

Il clampaggio selettivo può interessare un emifegato (clampaggio del peduncolo portale destro o sinistro) o di uno dei due settori del fegato destro (clampaggio dei rami settoriali). Nell'accesso ilare, i rami portale ed arterioso corrispondenti vengono dissecati nel peduncolo epatico, a livello dell'ilo all'altezza della loro biforcazione extra parenchimale (fig. 7). La via biliare non viene dissecata.

Nell'accesso sovra-ilare, la placca ilare viene abbassata e si penetra superficialmente nel parenchima epatico, al di sopra ed al di sotto del ramo portale, restandole a contatto, in modo da poter fare il giro

del peduncolo destro o ai suoi rami settoriali risalendo un po' nel parenchima epatico. Questo approccio può essere eseguito con un accesso posteriore.

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

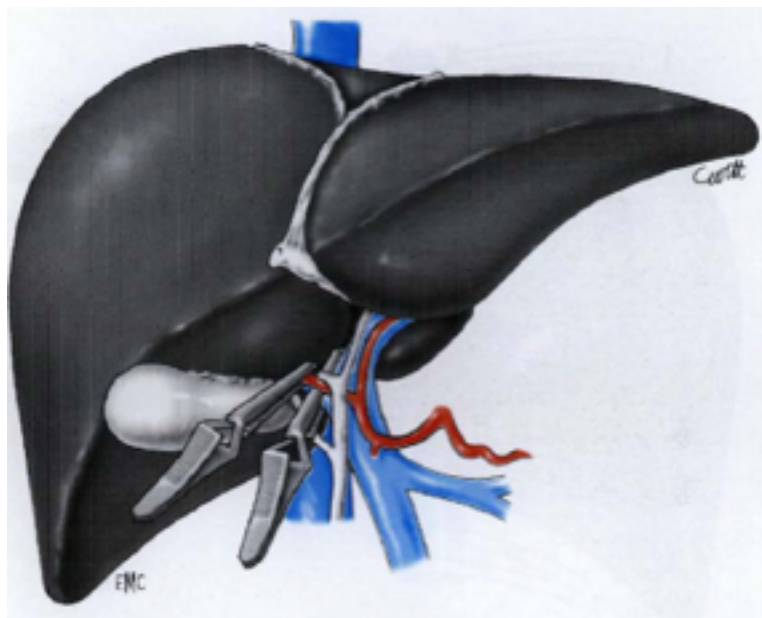


Fig 7 Clampaggio selettivo

Durata massima di ischemia tollerata

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

Indicazioni

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

Clampaggio intraparenchimale con palloncino intraportale

Il ramo portale corrispondente al segmento da resecare viene individuato con l'ecografia. Esso viene punto con un ago sottile, 22 Gauge, sotto controllo ecografico. L'aspirazione diretta del sangue serve a controllare la buona posizione dell'ago. Si introduce un filo guida metallico elastico attraverso l'ago nel lume vasale. Dopo aver rimosso l'ago, un introduttore ed un dilatatore con una valvola (onde evitare il reflusso ematico) (vascular introducer system, 7 French) vengono posizionati nel ramo portale. Attraverso l'introduttore si infila alla sua estremità un palloncino occludente. Si apre il peritoneo peduncolare anteriore del peduncolo epatico ed il ramo di divisione (extraparenchimale) dell'arteria epatica destinato alla porzione del fegato sede della lesione viene circondato da una fettuccia e clampato. Il ramo portale viene occluso mediante gonfiaggio del palloncino con 1 mL di soluzione fisiologica e viene posizionato con precisione (fig. 8). Il palloncino è facilmente individuabile con l'ecografia perché la soluzione fisiologica contiene delle micro-bolle d'aria iperecogene. Si inietta del blu di metilene nel territorio epatico da resecare attraverso un orifizio del catetere disposto a valle del palloncino, nel territorio escluso. I limiti di questo territorio appaiono bene alla superficie del fegato e vengono marcati col bisturi elettrico sulla capsula di Glisson. La sezione viene eseguita al confine «tra il blu ed il rosso» e cioè in zona devascularizzata.

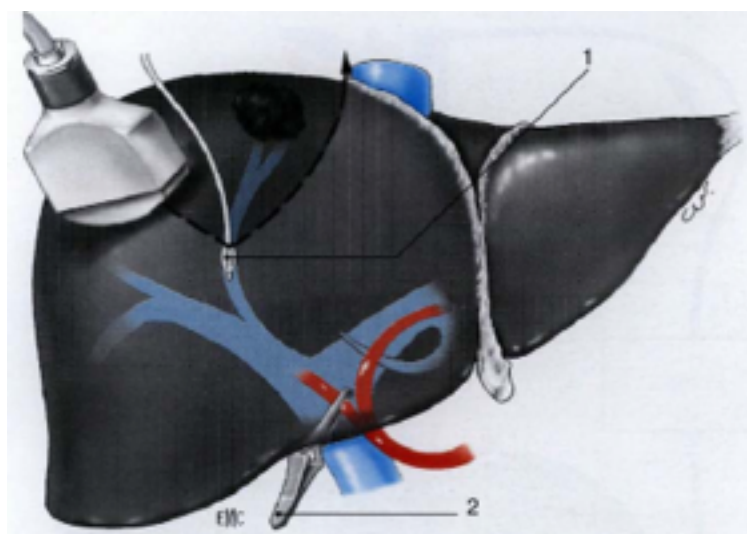


Fig 8

Durata massima di ischemia tollerata

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

Indicazioni

Le tecniche di clampaggio selettivo segmentario intraportale con palloncino sono state sviluppate nel quadro della chirurgia del carcinoma epatocellulare nel cirrotico grazie ai progressi nel campo dell'ecografia intra-operatoria. Nella nostra esperienza, il clampaggio selettivo intraportale con palloncino ha potuto essere impiegato in più del 90 % dei casi nei quali lo si è tentato. Esso ha permesso l'esecuzione di resezioni epatiche segmentarie o sub-segmentarie con buona conservazione del parenchima epatico restante.

Esclusione vascolare del fegato (figg 10 A-B)

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

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

Tecnica:

- Preparazione

La realizzazione di un'esclusione vascolare totale del fegato non deve essere una manovra imprevista, eseguita di necessità, d'urgenza, nel corso di un'epatectomia : l'analisi della documentazione pre-operatoria deve permettere di prevedere questa eventualità tecnica. Bisogna, in effetti, che la preparazione anestesiológica ne tenga conto (necessità del posizionamento di una sonda di Swan-Ganz con, se possibile misurazione della SV02 [saturazione in ossigeno del sangue venoso]), in modo da poter ben valutare le ripercussioni emodinamiche del clampaggio.

Bisogna altresì che le sedi degli accessi venosi (vena giugulare e vena ascellare) siano comprese nel campo operatorio, in caso si dimostrasse necessario istituire una circolazione venosa extra-corporea cavo-porto-giugulare. Infine, la stessa liberazione del fegato, indispensabile per un'esclusione completa, dura circa 30 minuti e deve, pertanto, essere stata eseguita prima dell'inizio dell'epatectomia .

Primo tempo dell'intervento : accessi ai diversi vasi.

Si passa una fettuccia attorno al peduncolo epatico senza dissezione preventiva dei diversi elementi. Il fegato deve essere totalmente mobilizzato con sezione del legamento falciforme e dei due legamenti triangolari di destra e di sinistra. La sezione del legamento coronario e del legamento triangolare destro porta al margine destro della vena cava. Il peritoneo anteriormente alla vena cava viene aperto e, per questa via si trova il piano di clivaggio laterale e poi posteriore della vena cava

inferiore retro-epatica. Questa preparazione è di solito facile, essendo molto lasse le aderenze con la vena cava.

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

La vena cava inferiore sovra-epatica viene circondata da sinistra verso destra con una dissezione manuale prudente che apre il panno di tessuto lasso retrocavale.

- Prova di clampaggio

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

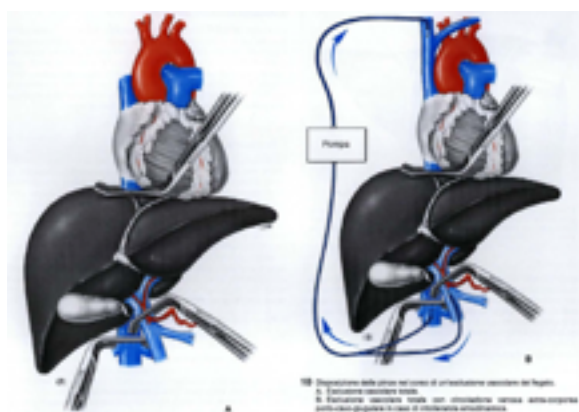


Fig9 A-B

- Circolazione extra-corporea

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

- Clampaggio

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

- Sezione parenchimale

La sezione viene eseguita secondo i piani scissurali individuati grazie all'ecografia. Viene eseguita in modo consueto, curando con attenzione l'emostasi con la coagulazione o con la legatura dei vasi incontrati.

Bisogna comunque legare solo i vasi di un certo calibro sul versante del fegato restante. I peduncoli glissoniani ilari e le vene sovra-epatiche vengono legati con un sopraggitto andata-e-ritorno in materiale non riassorbibile. Spesso si applica sulla trancia di sezione una pellicola di colla biologica di fibrina o si coagula superficialmente con un coagulatore ad argon in modo da perfezionare l'emostasi dei piccoli vasi che non era stato possibile controllare.

- Declampaggio

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

Durata massima di ischemia tollerata

Per definizione, l'esclusione vascolare del fegato comporta un'interruzione continua della vascolarizzazione epatica. Durate di ischemia in media di circa 45 minuti , che episodicamente sono arrivate sino a 90 minuti , sono state riportate su fegato sano. In caso di fegati cirrotici, sono state riportate durate medie di esclusione vascolare totale di 30 minuti, che hanno culminato raramente a

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

Indicazioni

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

Esclusione vascolare del fegato con perfusione refrigerata (fig. 10)

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

Nella tecnica di perfusione in situ descritta inizialmente da Fortner e al , dopo liberazione completa del fegato, si isolano tronco celiaco, arteria epatica ed arteria gastro-duodenale. Analogamente, vengono isolate vena porta e via biliare principale, asportando il tessuto cellulolinfatico del peduncolo epatico. L'incannulamento si esegue attraverso l'arteria gastro-duodenale e la vena porta per la quale il punto di introduzione si situa tanto sul tronco della vena, quanto sul ramo portale del lato da resecare. Viene realizzata l'esclusione vascolare totale del fegato ed il fegato viene perfuso con una soluzione di Ringer lattato a 4 °C. Il drenaggio del soluto viene assicurato da una piccola cavotomia sulla cava inferiore. L'epatectomia viene fatta sul fegato raffreddato in questo modo. L'emostasi della trancia viene perfezionata scrupolosamente, la cavotomia suturata ed il fegato restante progressivamente rivascolarizzato. Una volta eseguita la resezione, la vascolarizzazione viene ristabilita e le cannule rimosse salvo la cannula della gastroduodenale che viene conservata per la successiva somministrazione della chemioterapia. Sui 29 pazienti operati da Fortner e al, le complicanze post-operatorie sono state numerose e tre malati sono morti. Si tratta di una procedura certamente più complessa e meno scevra da pericoli di quella precedente. Può trovare qualche

indicazione in caso di tumori molto voluminosi, ma non deve divenire, come il suo autore ha fatto, un procedimento di routine per le epatectomie tipiche, anche se maggiori.

In un recente studio Azoulay et al. hanno messo a confronto 69 resezioni epatiche di cui 20 eseguite in situ con perfusione ipotermica, 16 eseguite con tecnica di esclusione vascolare totale (TVE) per un periodo > di 60 minuti e 33 con TVE per un periodo < di 60 minuti. Sono stati analizzati i risultati in termini di tolleranza all' ischemia, funzione renale ed epatica, morbilità e mortalità postoperatoria. La perfusione ipotermica rispetto alla TVE di qualunque durata, si è rivelata essere più vantaggiosa in termini di tolleranza all' ischemia. Inoltre rispetto alla TVE >60 minuti è associata a una migliore ripresa della funzionalità epatica e renale post resettiva ed a più bassa morbilità. Esistono inoltre fattori predittivi associati alla necessità di intraprendere una TVE >60 che sono: il diametro massimo del tumore, i tumori benigni, la pregressa embolizzazione portale preoperatoria, il numero di segmenti da resecare, la necessità ricostruzione vascolare. In tali casi la perfusione ipotermica è sempre da prendere in considerazione.

L'esperienza del trapianto epatico ha permesso di proporre di realizzare l'epatectomia al di fuori del paziente, su un organo espantato e tenuto refrigerato come nel caso di un fegato destinato al trapianto. Nella tecnica di chirurgia ex vivo descritta da Pichlmayr e al. i principi sono quelli del trapianto epatico, con qualche variante. La vena cava sovraepatica viene dissecata a livello del diaframma, in modo da permetterne il clampaggio, la sezione e l'anastomosi. Gli elementi del peduncolo epatico vengono dissecati grazie all'exeresi completa del tessuto cellulolinfatico peduncolare. Si impiega sistematicamente la circolazione extra-corporea venovenosa. La perfusione ipotermica con soluzione di conservazione HTK Breitschneider viene iniziata in situ dopo il posizionamento delle pinze per l'esclusione vascolare del fegato. Il fegato viene espantato e la perfusione ipotermica viene continuata sul banco, ripetendola ogni ora, sino alla conclusione dell'epatectomia.

Pichlmayr e al hanno riportato una serie di 9 pazienti operati secondo questa tecnica con delle durate di fasi anepatiche tra le 4 e le 9 ore. Quattro pazienti sono deceduti dopo l'intervento, tre dei quali dopo trapianto d'urgenza per insufficienza epatocellulare. La tecnica della perfusione refrigerata è stata modificata da Hannoun e al che la impiegano tanto nelle exeresi in situ che in quelle in vivo. Per le perfusioni in situ, la tecnica modificata comporta solo una dissezione minima del peduncolo. Il peritoneo del peduncolo viene inciso in alto, nell'ilo. La dissezione limitata del peduncolo consente l'applicazione delle clamp su strutture protette da uno strato di tessuto cellulolinfatico. La perfusione ipotermica del fegato da conservare viene eseguita sotto pressione con una cannula introdotta in un ramo arterioso del fegato da conservare dopo legatura distale del ramo stesso. Dopo aver instaurato l'esclusione vascolare totale del fegato si inizia la perfusione con soluzione UW a 4

°C. Conclusa l'epatectomia, la soluzione di conservazione viene lavata con una soluzione di Ringer lattato prima della riperfusione ematica ; anche l'emostasi viene controllata con una manovra di breve declampaggio della vena cava inferiore. Undici pazienti sono stati operati con questa tecnica con delle durate di ischemia ipotermica dell'ordine di 65-250 minuti ed una mortalità post-operatoria di un caso (9 %). Nel caso in cui il tumore invada il confluente sovraepatico-cavale, Hannoun e al hanno proposto una tecnica di chirurgia ex situ in vivo. Si aggiunge all'incisione sottocostale un'incisione toracica a livello del VII spazio intercostale con frenotomia. Il fegato viene estratto dall'addome («ex situ») mediante sezione delle vene sovraepatiche e dello Spigel, ma resta connesso al peduncolo epatico («in vivo»). La perfusione del liquido refrigerato viene eseguita come descritto nel caso delle perfusioni in situ. La circolazione extra-corporea veno-venosa viene impiegata sistematicamente. L'epatectomia viene eseguita in vivo su un materassino refrigerante «double-face», dedicato specificatamente a questo impiego.

Dopo l'eventuale ricostruzione della vena sovraepatica restante, questa viene reimpiantata sulla vena cava inferiore ; si rimuove il sistema di refrigerazione e si lava il liquido di refrigerazione nel fegato restante ; si asportano le cannule ed il fegato viene riperfuso. Hannoun e al hanno descritto quattro pazienti operati con questa tecnica con delle durate di ischemia ipotermica dai 205 fino ai 250 minuti con mortalità post-operatoria nulla.

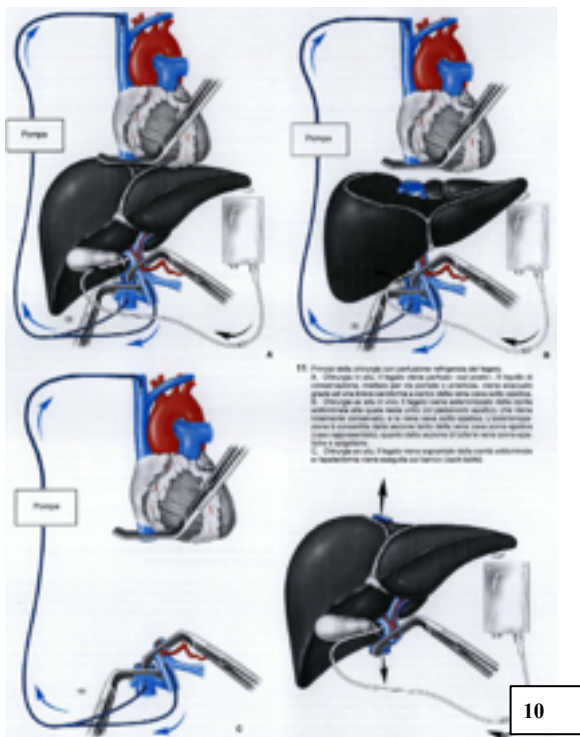


Fig 10 A-B-C

Combinazione di queste tecniche

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

Tecniche per l'estensione delle indicazioni alla resezione epatica

EMBOLIZZAZIONE PORTALE

Una certa proporzione di pazienti non sono candidabili alla resezione per le dimensioni del tumore e/o per l'esiguità del fegato residuo post resezione, non in grado di garantire una riserva epatica funzionale adeguata.

Kinoshita *et al.* and Makuuchi *et al.* furono i primi a descrivere i vantaggi legati alla tecnica dell'embolizzazione portale (PVE) del lobo epatico colpito dal tumore con l'intento di indurre una ipertrofia compensatoria a favore del fegato residuo. Da allora numerosi studi hanno validato la sicurezza e l'efficacia di questa procedura.

Le indicazioni a eseguire la PVE sono basate sul volume di fegato residuo (VFR) post resezione in relazione al volume di fegato totale. Il cut-off di VFR varia a seconda delle scuole chirurgiche ma di solito è stabilito tra il 25-40% del volume di fegato totale. (Shukla *et al.* J Cancer Res Ter 2009)

Diversi lavori hanno dimostrato incrementi della riserva epatica funzionale e un'ipertrofia del futuro fegato rimanente del 70-80%. La possibilità di resecabilità è aumentata dopo PVE in 24 pazienti su 31 totali precedentemente ritenuti non resecabili. In alcuni studi è stato anche riportato che le metastasi epatiche eventualmente presenti a carico del lobo epatico che deve rigenerare post PVE, crescono dimensionalmente più velocemente rispetto ad un parenchima normale. Ciò comporta la necessità di programmare la successiva resezione al massimo tre settimane dopo la procedura di PVE.

L'outcome a lungo termine su 27 pazienti affetti da metastasi epatiche da CCR ritenute non resecabili e sottoposti a PVE seguita da resezione ha dimostrato una sopravvivenza a 5 anni del 28.6%.

TWO STAGE EPATECTOMY

Altra tecnica largamente utilizzata per espandere il pool di pazienti candidabili resezione è l'epatectomia in due tempi, introdotta dal gruppo di Bismuth negli anni '90, che costituisce uno dei mezzi più efficaci a tale scopo, potendo recuperare alla chirurgia un 25-30% di pazienti un tempo ritenuti inoperabili.

La metodica consiste nell'ottenere la bonifica completa del fegato (cosiddetto "clearing" epatico) colonizzato dalle metastasi in due tempi, laddove il suo espletamento in un tempo solo comporterebbe un alto rischio di insufficienza epatica post resettiva (quasi sempre letale) per la inadeguata quantità di parenchima epatico che residuerebbe all'intervento. Sfruttando la ben nota capacità di rigenerazione del fegato deprivato di una parte del suo parenchima, si bonificano alternativamente (in due stadi) i due emifegati, inducendo nell'emifegato destinato a rimanere una ipertrofia compensatoria mediante legatura o embolizzazione del ramo portale dell'emifegato destinato all'ablazione.

ABLAZIONE TRAMITE RADIOFREQUENZA

L'ablazione tramite radiofrequenza (RFA), induce la morte cellulare mediante la necrosi coagulativa tramite utilizzo dell'energia della radiofrequenza; la metodica fu descritta per primo da Rossi *et al.* Da allora numerosi trial hanno dimostrato l'efficacia della RFA come terapia ablativa percutanea in pazienti non candidabili a trattamento chirurgico maggiore. Tuttavia i successi dei Trial iniziali hanno indotto a valutare il ruolo della RFA come strumento curativo anche in pazienti suscettibili di trattamento chirurgico. Nel 2006, Chen *et al.* eseguirono uno studio randomizzato confrontando il trattamento tramite RFA versus chirurgia in pazienti affetti da epatocarcinoma di dimensioni < 5 cm; dall'analisi risultò un outcome a breve e lungo termine equivalente (incluso la percentuale di sopravvivenza a 5 anni). Livraghi *et al.* riportarono su 218 pazienti sottoposti a RFA per lesioni <2cm una completa risposta alla procedura nel 97.2% dei casi con un follow-up medio di 31 mesi.

Una delle applicazioni per l'utilizzo della RFA riguarda il trattamento di lesioni epatiche non resecabili (perchè multifocali o bilobari) in associazione alla chirurgia resettiva. In pazienti in cui la resezione sarebbe controindicata per l'insufficiente quota di fegato sano residuo post epatectomia, si può agevolmente eseguire una resezione limitata completando la bonifica delle restanti lesioni tramite RFA.

I vantaggi di tale combinazione di tecniche sono stati convalidati da diversi autori che hanno riportato la sicurezza e l'efficacia di questa tecnica.

Resezione epatica laparoscopica

Dopo il primo caso riportato nel 1996, nelle ultime due decadi si è assistito ad un sempre maggior incremento nell'utilizzo della videolaparoscopia per eseguire le resezione epatiche. Lo sviluppo della ultrasonorografia laparoscopica e della ablazione tramite radiofrequenza (lap RFA) e microonde (MW) hanno fornito ulteriori vantaggi in termini di stadiazione intraoperatoria e definizione dei margini di resezione.

La flessibilità della tecnica laparoscopica nella resezioni di piccole lesioni localizzate a carico del lobo sinistro o nei segmenti anteriori destri è stata ampiamente descritta ^{[90],[91]} e confermata in diverse meta-analisi comprendenti studi non randomizzati. ^[92] Recentemente, Cho et al. hanno dimostrato la duttilità della laparoscopia anche per la resezione di piccole lesioni localizzate in sede posteriore. Tuttavia nella maggior parte di questi studi l'indicazione alla resezione era soprattutto per tumori epatici primitivi benigni o metastatici da carcinoma del colon-retto; molto meno erano i casi di HCC.

In conclusione la sicurezza e la sopravvivenza a lungo termine necessitano ancora di conferme ed ulteriori analisi soprattutto in riferimento alle lesioni da HCC. Ciò assume particolare significato quando l'HCC insorge su un quadro di cirrosi.

Riferimenti Bibliografici

EMC BISMUTH H, CASTAING D e BORIE D. Condotta generale delle Epatectomie. Encycl Méd Chir (Elsevier,Parigi), Tecniche Chirurgiche-Addominale, 40-761, 1997, 18 p.

de Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V.
Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology* 1996; **24**: 1386–91.

Elias D, de Baere T, Roche A, Bonvallot S, Lasser P.
Preoperative selective portal vein embolizations are an effective means of extending the indications of major hepatectomy in the normal and injured liver. *Hepatology* 1998; **45**: 170–7.

Elias D, de Baere T, Roche A, Mducreux, Leclere J, Lasser P.
During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma
Br J Surg 1999; **86**: 784–8.

AG Heriot, ND Karanjia
A review of techniques for liver resection
Ann R Coll Surg Engl 2002; 84: 371–380

Daniel Azoulay, MD, PhD,* Rony Eshkenazy, MD
In Situ Hypothermic Perfusion of the Liver Versus Standard Total Vascular Exclusion for Complex
Liver Resection
Annals of Surgery Volume 241, Number 2, February 2005

Nicole C Tsim, Adam E Frampton, Nagy A Habib, Long R Jiao
Surgical treatment for liver cancer
World J Gastroenterol 2010 February 28; 16(8): 927-933

CHIRURGIA EPATICA ESTREMA

La chirurgia delle resezioni epatiche maggiori è in continua evoluzione grazie, soprattutto, alle acquisizioni della chirurgia dei trapianti del fegato. Il termine di chirurgia epatica «estrema», nato da qualche anno, merita di essere precisato. Questa tecnica si applica ai tumori la cui exeresi necessita di un'ischemia epatica di durata superiore ad un'ora e mezza, per la complessità della resezione e della ricostruzione vascolare rese necessarie dall'invasione neoplastica. Le indicazioni alla chirurgia epatica «estrema» sono eccezionali. L'esclusione vascolare totale (EVF) è la tecnica che consente l'exeresi della maggior parte dei tumori che aderiscono o infiltrano la vena cava e le vene sovraepatiche principali. Le tecniche denominate come «estreme» associano all'EVF sia delle modificazioni tecniche con esterorizzazione extracorporea del fegato («ex situ, ex vivo» o «ante-situm»), sia delle tecniche derivate dai trapianti epatici (ipotermia del fegato, impiego di liquidi per la conservazione, shunt veno-venosi); queste metodiche possono essere programmate esclusivamente in un ambiente altamente specialistico sia dal punto di vista medico, che tecnologico.

La resezione epatica rappresenta il gold-standard per il trattamento dei tumori epatici primitivi e secondari, a patto che garantisca una resezione completa della neoplasia (R0).

Il miglioramento della tecnica chirurgica associato ad una miglior conoscenza dell'anatomia epatica, insieme ai progressi fatti registrare in ambito anestesiologicalo e in terapia intensiva, hanno ridotto il rischio di mortalità legato alla chirurgia epatica resettiva in elezione a meno dello 0.5%. Tali traguardi hanno permesso ai chirurghi di eseguire resezioni epatiche prima ritenute tecnicamente irrealizzabili migliorando di concerto anche l'outcome dei pazienti. Nella maggior parte delle serie riportate, la sopravvivenza a 5 anni dopo resezione epatica oscilla tra il 30 e il 50% sia per i tumori epatici primitivi che secondari.

Tuttavia nonostante i progressi fatti registrare nelle ultime due decadi solo una minoranza dei pazienti sono candidabili ad un trattamento di tipo chirurgico.

In alcuni casi, l'estensione e/o le dimensioni del tumore, l'inaccessibilità della sede colpita, la limitata tolleranza del fegato all'ischemia, la vicinanza del tumore alle principali strutture vascolari o il coinvolgimento di queste ultime, non consentono di ottenere una resezione R0 con intento curativo utilizzando l'approccio chirurgico tradizionale. I pazienti non trattati hanno una prognosi scarsa con una mediana di sopravvivenza inferiore ad un anno; i trattamenti di tipo non chirurgico non offrono sopravvivenze accettabili.

Lo sviluppo della chirurgia epatica è stata fortemente influenzata dalle tecniche trapiantologiche. Ad esempio l'utilizzo dello by-pass veno-venoso (per la CEC) o l'applicazione della perfusione ipotermica per allungare i tempi di ischemia; di converso la chirurgia epatica resettiva ha esercitato notevoli influenze sulla chirurgia trapiantologica, che si è arricchita dei molteplici approcci chirurgici al fegato, basti pensare alla minuziosa tecnica resettiva utilizzata nel trapianto da donatore vivente, nello split o nello splittone.

L'integrazione di tali due branche della chirurgia epatica ha reso possibile il trattamento di lesioni altrimenti non resecabili combinando la resezione "ex situ , ex vivo" e l'autotrapianto di fegato, entrambe tecniche sperimentate da Rudolph Pichlmayr nei primi anni '80.

Questo approccio chirurgico è stato poi adottato da altri Autori, che hanno convalidato la sua efficacia in popolazioni selezionate di pazienti con tumori epatici primitivi e secondari o neoplasie della vena cava inferiore.

Ci sono principalmente due fattori che limitano la fattibilità delle resezioni epatiche estese: la tolleranza all'ischemia e l'accessibilità del tumore.

Il problema più serio è correlato alla relativa brevità del tempo di ischemia tollerata dell'organo. C'è un comune accordo che la manovra di Pringle e l'esclusione vascolare totale del fegato non dovrebbero superare i 60 minuti – sebbene vi siano altre scuole chirurgiche che considerano sicura una manovra di Pringle inferiore ai 90 minuti su fegati non cirrotici – i tempi sono comunque limitati per eseguire una resezione epatica estrema.

Una delle prime applicazioni per superare questo problema fu quello di adottare una ipotermia protettiva durante la fase di resezione epatica. Come nel caso della preservazione degli organi nel trapianto di fegato, la perfusione ipotermica con soluzioni citoprotettive in combinazione con il raffreddamento della superficie dell'organo può essere usata per prolungare i tempi di ischemia. Se il tumore è localizzato in una sede critica del fegato, l'accesso può essere molto difficile per la transezione e il controllo dei grossi vasi e per la stessa mobilizzazione dell'organo.

Per eseguire questo tipo di chirurgia è spesso necessario applicare un by-pass veno-venoso per la CEC come originariamente descritto nella tecnica trapiantologica.

I differenti tipi di approccio sono distinti in :

- Resezione epatica "**IN SITU**" con: *perfusione ipotermica dell'organo e clampaggio dei vasi maggiori ma senza la loro dissezione.*
- Resezione "**ANTE SITUM**" con: *perfusione ipotermica dell'organo e dissezione dei vasi principali;*
- Resezione "**EX SITU**" con: *completa rimozione del fegato dalla cavità addominale, resezione al banco "bench procedure" e successivo autotrapianto.*

Passaggi comuni di tutte queste procedure sono la completa mobilizzazione del fegato, la perfusione ipotermica e l'uso del bypass veno-venoso per la CEC.

Incisione ed esplorazione:

L'approccio tradizionale è un'incisione bisottocostale allargata in mediana (Mercedes). Devono essere escluse ripetizioni extraepatiche. Quando il fegato è completamente liberato dai suoi ligamenti, l'estensione e i rapporti della massa tumorale viene valutata con la palpazione manuale e l'ecografia intraoperatoria. Solo dopo può essere presa una decisione sulla resecabilità del tumore e sulla tecnica resettiva da adottare. Se si prevede di intraprendere la chirurgia ex vivo conviene sempre cominciare disseccando il diaframma esponendo le vene sovraepatiche – tale manovra faciliterà il clampaggio come pure l'eventuale re-anastomosi.

La vena cava retro epatica non dovrebbe essere distaccata dal fegato. In alcuni casi con sospetti tumori coinvolgenti le tre vene sovraepatiche alla confluenza la stasi venosa potrebbe essere evitata proprio risparmiando le vene accessorie che drenano nella cava retro epatica. Per motivi di radicalità oncologica ma anche per ragioni diagnostiche e per migliorare l'esposizione, i tessuti linfatici, neurali e connettivali dovrebbero essere rimossi radicalmente dal legamento epatoduodenale.

Perfusione ipotermica

La perfusione ipotermica del fegato si può intraprendere solo quando il by-pass veno-venoso della circolazione extracorporea è attivato e quando sia l'arteria epatica e che la vena cava sopra- ed sottoepatica sono state clampate.

Possono essere utilizzati le stesse soluzioni di preservazione utilizzate nel trapianto, come la soluzione UW o Eurocollins o Celsior. La scuola di Pichlmayr predilige la soluzione Breitschneider (istidina-triptofano-chetoglutarato= HTK Custodiol), più vantaggiosa per il basso contenuto di potassio, che minimizza il rischio di complicanze cardio-circolatorie dopo la riperfusione, e la minor viscosità, che permette una più veloce e omogenea perfusione degli organi. Inoltre, la soluzione HTK contiene un potente tampone di Istidina, che può essere di protezione in caso di parziale riscaldamento del fegato che si può verificare durante la procedura di resezione.

Bypass veno-venoso (Fig 11)

L'applicazione della circolazione extracorporea è necessaria tutta per la durata della fase anepatica per la mancanza di un circolo collaterale fisiologico. Viene applicata la stessa tecnica utilizzata nel trapianto con il confezionamento di un bypass che dalla vena porta e dalla vena femorale sinistra si

collega alla vena ascellare sinistra attraverso un sistema chiuso costituito da tubi medicati con eparina e una pompa. Quando la vena porta è divisa e lo shunt inserito, il flusso arterioso al fegato è mantenuto. L'ipotermia del paziente è evitata utilizzando uno scambiatore di calore.

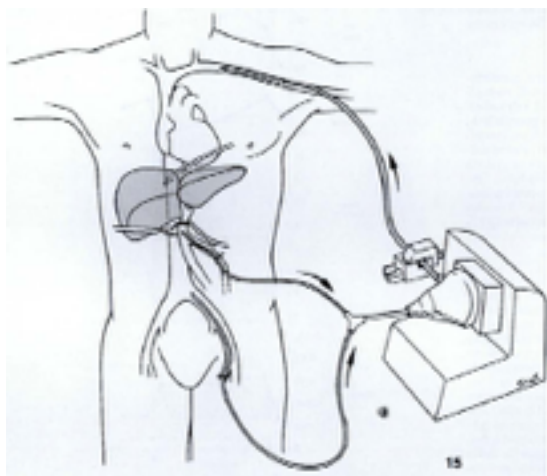


Fig 11 Bypass veno-venoso

EVF «tipica»

La preparazione del polo superiore ghiandola della surrenale è importante perché consente di esporre senza difficoltà il margine destro della VCI e soprattutto di condurre lo scollamento della sua faccia posteriore su un'area sicura ed avascolare. La preparazione della ghiandola inoltre consentirà di sezionare in tutta sicurezza la vena capsulare media preparata.

Dopo la preparazione della vena surrenale, si accede alla vena cava sotto-epatica al di sopra delle vene renali. Si preparano la faccia anteriore, coperta dal peritoneo, ed i margini destro e sinistro restando rasenti alla vena. Si arriva così a girare intorno alla VCI di solito a livello della prima vena lombare. Si stira il margine destro della vena per scoprire la vena capsulare media che viene preparata e legata molto agevolmente grazie alla preparazione della ghiandola. Sul versante della cava, la legatura viene sempre eseguita con un monofilamento 4/0 o 5/0. Con questa tecnica, si evitano i traumatismi della ghiandola che possono essere causa di emorragia; non si deve legare la vena nel parenchima ghiandolare. Si lussa quindi il fegato verso destra, reclinando a destra e verticalizzando il lobo sinistro. Si incide il peritoneo mediale del margine sinistro della VCI rasente la vena, fino a ricongiungersi con la dissezione eseguita a destra. La preparazione della cava è quindi completata dallo iato diaframmatico fino alle vene renali. Durante tale preparazione, si possono rilevare dei rami venosi accessori che originano essenzialmente dai pilastri diaframmatici, che bisogna preparare e legare in questa fase. Tali legature si realizzano in tutta sicurezza, dato che la VCI è preparata ed è possibile clamparla in qualsiasi momento. Sul versante della cava le legature si eseguono con un monofilamento non riassorbibile 4/0 o 5/0. Si riprende la dissezione a destra e si conclude la preparazione della vena cava sottodiaframmatica. Si scorgono a questo punto le terminazioni di una delle vene diaframmatiche inferiori destre. Si conclude la liberazione della faccia

anteriore della vena cava sovraepatica iniziata nel corso della sezione del legamento falciforme. Si scoprono la faccia anteriore della vena cava e la faccia anteriore dell'origine della vena sovra-epatica destra del tronco comune. Non si deve cercare di preparare queste vene in sede extraparenchimale prima del clampaggio.

La posizione delle clamp è in questo caso molto più semplice. Il clampaggio del peduncolo viene realizzato con una Satinsky vestita, quello della cava sottoepatica sempre con una pinza di Glover ma posizionata trasversalmente, al di sopra delle vene renali. Una grossa clamp aortica chiude la VCI sovraepatica a livello dello iato diaframmatico. Le due clamp sono distanti e si può controllare «a vista» l'assenza di collaterali non epatiche della VCI tra le due clamp, dato che questa è completamente libera sul piano posteriore (fig. 12).

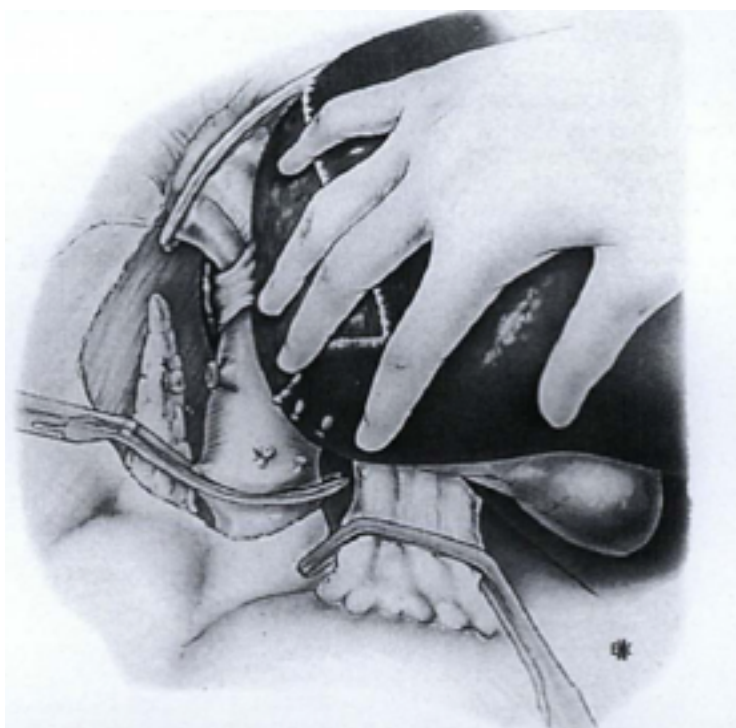


Fig 12 esclusione vascolare totale

Aspetti specifici della resezione "in situ" - protezione ipotermica. (Fig13)

Tale tecnica è stata utilizzata molto raramente. Se non è necessario rimuovere il fegato dalla cavità addominale, la trans-sezione della vena porta può essere evitato. Ai fini della perfusione un'incisione è sufficiente. Il vaso può essere clampato subito sotto l'incisione e la linea portale del by-pass venovenoso inserito nella vena mesenterica inferiore. Un'altra incisione nella vena cava al di sopra del clamp sulla cava sottoepatica serve come via di deflusso. Con la preservazione ipotermica in situ, è quasi impossibile raggiungere una sufficiente superficie di raffreddamento supplementare del fegato,

anche per evitare una eccessiva riduzione nella temperatura corporea del paziente. Pertanto, questo approccio non sembra essere opportuno per gli interventi in cui la fase anepatica è superiore alle 2 ore.

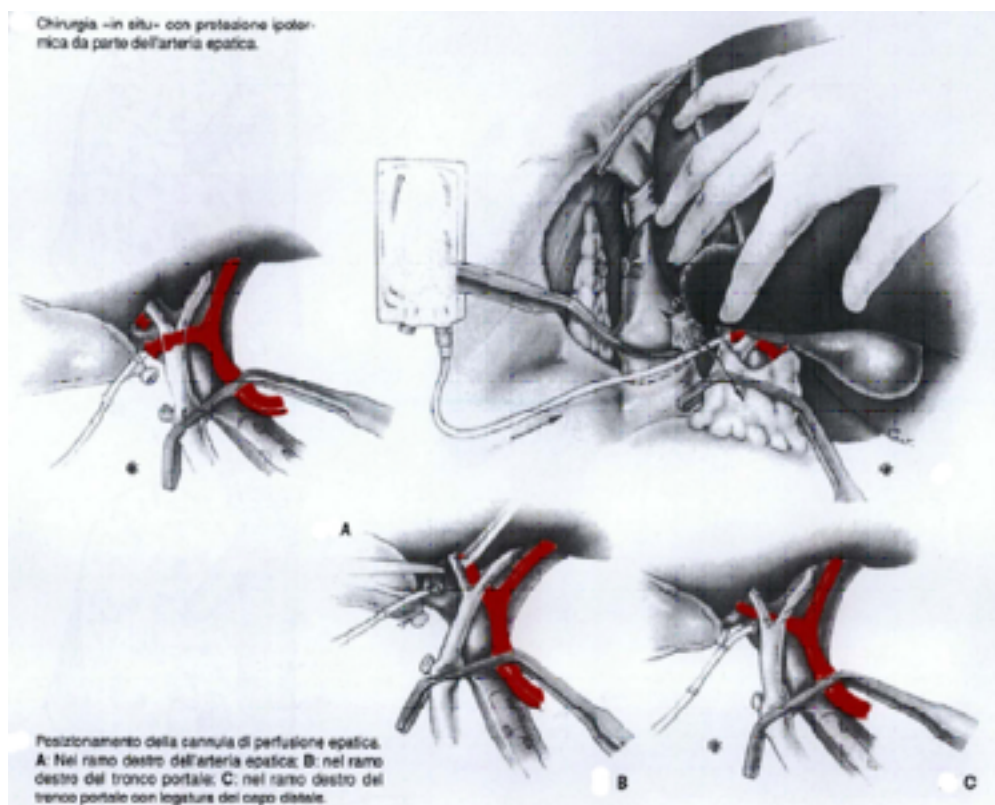


Fig 13 Chirurgia in situ con protezione ipotermica

Chirurgia «ex situ, in vivo» o ANTE SITUM (figg. 14,15)

Questa alternativa alla chirurgia «extracorporea» è indicata nelle lunghe ischemie di 3-5 ore. La via d'accesso è un'incisione bi-sottocostale con prolungamento in mediana associata ad una toracotomia nel VII spazio intercostale con ampia sezione del diaframma. Questo accesso consente in gran parte dei casi, la realizzazione di una chirurgia «ex situ», al di fuori della cavità toracoaddominale. In tal modo è più agevole la preparazione della VCI e del fegato, soprattutto in caso di voluminose lesioni che invadono il diaframma in prossimità del carrefour cavale-sovraepatico. Il clampaggio della cava sovraepatica viene agevolato dalla sezione del diaframma che consente di clampare «in blocco» il diaframma afflosciato e la VCI molto al di sopra dello sbocco delle VSE.

La preparazione della VCI intrapericardica viene riservata ai casi con invasione del carrefour e in tutti i casi in cui il controllo della VCI sovraepatica è reso difficile dall'estensione neoplastica.

La completa preparazione del fegato e della VCI si effettua , come per l'EVF «tipica», disseccando estesamente la vena cava dall'emergenza delle vene renali fino al diaframma o a seconda delle necessità fino all'atrio destro. In caso di invasione del carrefour cavo-sovraepatico e di clampaggio intrapericardico, le vene diaframmatiche inferiori, soprattutto la sinistra, vengono preparate e sezionate.

Il ramo portale corrispondente alla porzione di exeresi principale viene preparato nella regione ilare per introdurre la cannula per la perfusione epatica, evitando una seconda sutura a livello del ramo portale del peduncolo. L'estremità della cannula viene spinta fino al livello dell'asse portale del fegato residuo. Si può anche scegliere per l'irrigazione la via arteriosa. Si impianta allora lo shunt porto-cavale con una leggera eparinizzazione (da 0,25 a 0,5 mg/Kg).

L'EVF viene realizzata con clampaggio in toto del peduncolo epatico al di sopra della cannula di deflusso portale, clampaggio della cava sottoepatica al margine superiore delle vene renali e clampaggio della cava sovraepatica intrapericardica o sottodiaframmatica, associando un clampaggio diaframmatico. La refrigerazione e la conservazione del fegato iniziano con la perfusione portale con soluzione dell'Università del Wisconsin a 4°C, dopo aver aperto un orifizio sulla cava o su una sovraepatica per il deflusso. A questo punto inizia il tempo specifico di questa tecnica.

Si esteriorizza il fegato sezionando all'origine le tre VSE principali e le VSE accessorie che drenano il I segmento . Se lo sbocco di queste vene è infiltrato dal processo neoplastico, si resecta una pasticca di vena cava comprendente l'ostio. I tre orifizi delle VSE sono momentaneamente lasciati aperti ma i rami accessori vengono legati con un monofilamento non riassorbibile 4/0 o 5/0 sul versante cavale. Il fegato a questo punto è collegato al corpo solo attraverso il peduncolo epatico. Lo si posiziona sullo scambiatore di calore il cui piano principale viene inciso per il passaggio del peduncolo epatico ed i pannelli laterali ricoprono la porzione di fegato che residuerà alla resezione (fig. 18). Le exeresi epatiche e le ricostruzioni vascolari e/o biliari vengono allora realizzate su questo piano di lavoro refrigerato. Non possiamo descrivere in questa sede i diversi tipi di exeresi e di ricostruzione, che rappresentano l'insieme delle tecniche di chirurgia epatica. E' spesso necessario tuttavia dover eseguire a delle ricostruzioni delle vene sovraepatiche principali. In generale, se la VSE principale che drena il fegato residuo è infiltrata o inglobata dalla lesione questa viene resectata e ricostruita per essere in seguito reimpiantata sulla VCI (fig. 22). Tale reimpianto può essere realizzato su tutti i segmenti della vena cava in funzione del tipo di exeresi e della posizione che assumerà il fegato residuo. Tuttavia solitamente si utilizza l'ostio corrispondente ma suturando ogni volta il suo tratto prossimale e prolungando il tratto distale per abbassare il livello dello sbocco della VSE. Alla fine dell'exeresi e prima di terminare la continua del reimpianto sovraepatico si inizia il lavaggio del fegato con Ringer Lattato@ a 4°C. Si dosa il potassio nell'effluente e si completa l'emostasi sulla trancia epatica. Si chiude, se presente, l'orifizio venoso attraverso il quale si è fatto defluire il liquido,

si interrompe la linea portale dello shunt, si rimette in circolo la vena cava e si declampa il peduncolo. A seconda dello stato emodinamico del paziente, si interrompe lo shunt cavo-cavale immediatamente o dopo qualche minuto. Esiste una variante tecnica che si impiega in presenza di infiltrazione della vena cava e che necessita di una sostituzione venosa protesica. Si determina la posizione «ex situ» con sezione della VCI al di sotto della clamp sovraepatica. La sezione della VCI, se non deve essere resecata, potrebbe anche consentire la conservazione del I segmento.

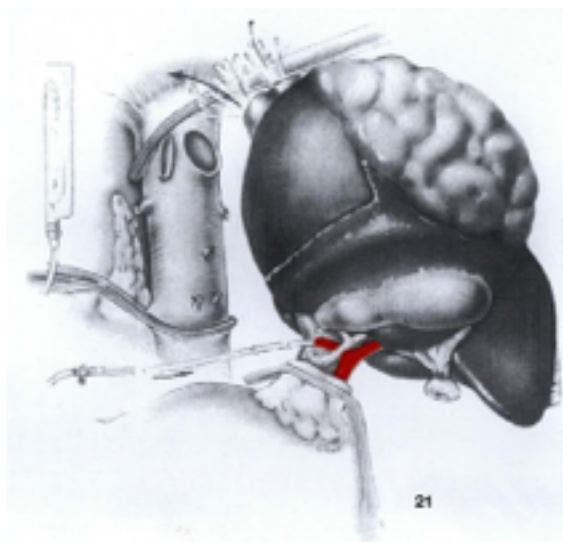


Fig 14-15 Chirurgia Ante situm

Chirurgia extracorporea «ex situ, ex vivo» (figg. 16,17)

Questa tecnica, inizialmente proposta da Pichlmayr ad Hannover [40] rappresenta l'exeresi epatica completa con sezione di tutti gli elementi del peduncolo epatico al di sopra del clampaggio del peduncolo e sezione della vena cava sovra- e sottoepatica. L'organo viene allora trasportato su un tavolo dove viene perfuso con soluzione di preservazione di Breitschneider (HTK istidina-triptofano-ketoglutarato) e poi messo in un recipiente contenente il liquido di conservazione a 4°C. La temperatura viene mantenuta grazie a del ghiaccio deposto sul fondo della bacinella, coperto da un telo che evita il contatto tra fegato e ghiaccio. L'exeresi viene quindi realizzata sul «banco». La perfusione continua mostra qualsiasi fonte di perdita dalla trancia di sezione. Tutte le potenziali fonti di sanguinamento sono accuratamente suture.

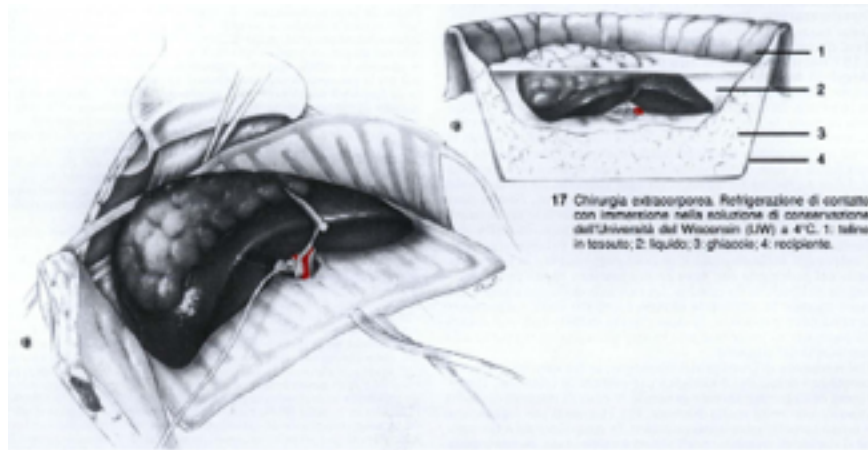


Fig 16 Chirurgia Ex situ, ex vivo

Il fegato viene poi reimpiantato come per il trapianto con anastomosi sulla cava sovraepatica, seguita dall'anastomosi sulla cava sottoepatica ed infine dall'anastomosi portale. Il fegato viene così rivascularizzato e si realizzano le anastomosi arteriosa e biliare. La tecnica della chirurgia extracorporea è la stessa del trapianto epatico ortotopico che utilizza un fegato ridotto di volume con tutte le varianti tecniche.

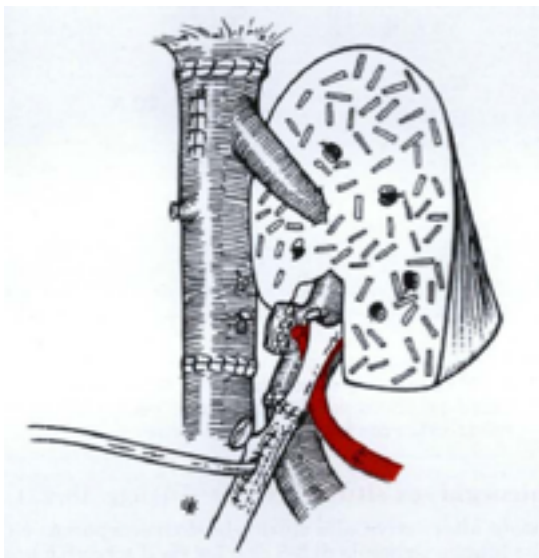


Fig 17 autotrapianto

Riferimenti bibliografici

HANNOUN L., VAILLANT J.-Ch., BOIRE D., DELVA E. - Tecnica di esclusione vascolare del fegato e delle epatectomie estreme (Chirurgia «ex situ ex vivo» e «in situ ex vivo» del fegato) - E.M.C. Roma - Tecniche Chirurgiche-Addominale, 40766, 1994 - 16 p.

SALVATORE GRUTTADAURIA, MD, J. WALLIS MARSH, MD, DAVID L. BARTLETT, MD, BRUNO GRIDELLI, MD and AMADEO MARCOS, MD
Ex Situ Resection Techniques and Liver Autotransplantation: Last Resource for Otherwise Unresectable Malignancy
Digestive Diseases and Sciences, Vol. 50, No. 10 (October 2005)

Rudolf Raab, Hans J. Schlitt, Karl J. Oldhafer, Rudolf Pichlmayr
Ex-vivo resection techniques in tissue-preserving surgery for liver malignancies
Langenbeck's Arch Surg (2000) 385:179–184

Oldhafer K.J, Lang H, Schlitt H.J, Hauss j, Raab R, Klempnauer J, Pichlmayr R. Long-term experience after ex situ liver surgery
Surgery 2000 Volume 127 (5): 521-527.

Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J, Gubernatis G, Lamesch P, Bretschneider HJ. Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver.
Br J Surg 1990; 77:21–26

IL DANNO DA ISCHEMIA – RIPERFUSIONE

Con la definizione di danno da ischemia-riperfusionazione si intende l'insieme degli effetti cellulari e tissutali che conseguono alla riperfusionazione di un organo o tessuto sottoposto ad ischemia.

Le prime osservazioni sui danni legati alla riperfusionazione risalgono al 1941 quando Bywaters e Beall notarono delle profonde alterazioni metaboliche cui conseguiva la morte, in soggetti rimasti vittima di traumi da schiacciamento degli arti (*crush syndrome*) (Bywaters and Beall 1998 reprinted). Il concetto di "riperfusionazione" fu introdotto da Hearse nel 1971.

La prima descrizione del danno tissutale indotto dall'ischemia è stata descritta da Parks e Granger nel 1986. Reimer et al. nel 1989 introdussero il termine di "danno letale da riperfusionazione", in quanto descrissero il ruolo di neutrofili e specie reattive dell'ossigeno nella patogenesi del danno che esitava nella necrosi cellulare (Hardev Ramandeep Singh Gim et al. 2007)

La conseguenza della deprivazione ad un organo dell' apporto di sangue e quindi di ossigeno e nutrienti è stata da tempo riconosciuta come un fattore critico nell'andamento e nella prognosi di molteplici situazioni cliniche come shock emorragico, trauma, trapianto di organi, infarto miocardio, ictus. Tale tipo di danno si può presentare inoltre in diversi organi e tessuti (fegato, reni, miocardio, encefalo).

La riperfusionazione che segue al danno ischemico, sebbene necessaria per evitare un danno tissutale irreversibile, aggrava le lesioni causate dall'ischemia.

L'insieme delle alterazioni che conseguono alla riperfusionazione di un organo o di un tessuto precedentemente ischemico prende il nome di danno da ischemia- riperfusionazione e rappresenta una complessa serie di eventi che esitano in un danno cellulare e tissutale con gravi conseguenze sulle alterazioni funzionali degli organi coinvolti. (Eltzschig HK,2004)

La riperfusionazione di tessuti o organi ischemici comporta una risposta infiammatoria locale e sistemica che conduce ad una disfunzione del microcircolo e all' alterazione della barriera tissutale, anche a distanza dal sito del danno, coinvolgendo così anche organi e tessuti che non erano stati coinvolti nel danno ischemico. Nei casi più gravi questa risposta infiammatoria può condurre ad un quadro di SIRS (systemic inflammatory response sindrome) o di MODS (multiple organ dysfunction sindrome) che insieme rappresentano il 30 - 40 % della mortalità nelle Unità di Terapia Intensiva. (Eltzschig HK,2004)

Danno da ischemia in ambito epatico

Il fegato può essere soggetto a tre forme di ischemia:

-Ischemia Fredda o Ipotermica: si verifica quasi esclusivamente in ambito trapiantologico, quando è applicata intenzionalmente al fine di preservare il graft epatico riducendone le richieste metaboliche prima dell'impianto;

-Ischemia Calda o normotermica: si verifica in molteplici situazioni compreso il trapianto epatico, le resezioni epatiche, resezioni epatiche al fine di trapianto (split -liver),traumi, shock;

-Ischemia - Rewarming: si verifica quando ad esempio il graft epatico è stato allocato nella cavità addominale e si stanno eseguendo le anastomosi vascolari prima della riperfusione.

Sebbene i meccanismi di base siano comuni ai tre tipi di ischemia, sono state evidenziate differenze significative nella caratterizzazione del danno tipico di ogni forma di ischemia. E' stato dimostrato in vari modelli animali che il danno da ischemia fredda presenta un quadro morfologico diverso da quello da ischemia calda. (Ikeda T 1994; Mochida 1994)

Ischemia Fredda

I bersagli principali del danno da Ischemia Fredda sono le cellule non parenchimali, ossia le cellule endoteliali sinusoidali (SEC) , le cellule di Kupffer, le cellule stellate e le cellule dell'epitelio biliare. Tale fase è caratterizzata dalla inibizione della fosforilazione mitocondriale, diminuzione della disponibilità di ATP intracellulare e

Aumentata glicolisi anaerobia.

Le cellule endoteliali sinusoidali perdono i loro processi citoplasmatici e diventano arrotondate a causa delle alterazioni del citoscheletro e della matrice extracellulare, sporgendosi all'interno del lume sinusoidale. (Cladwell-Kenkel J 1988; Holloway C 1990). Malgrado queste alterazioni strutturali tuttavia la maggior parte delle cellule sinusoidali sopravvivono al periodo di ischemia, ma muoiono rapidamente durante la riperfusione. (Imamura H 1997).

La distruzione della parete delle cellule endoteliali porta all' adesione di piastrine e leucociti con conseguenti alterazioni del microcircolo.

Il grado di lesione cellulare correla direttamente con la durata del periodo di ischemia fredda, come è stato dimostrato da diversi modelli animali. (Cladwell-Kenkel J 1988) Le alterazioni morfologiche che si identificano nelle cellule endoteliali sono da riferirsi tipicamente ad un processo attivo che coinvolge il citoscheletro e la matrice extracellulare. L'adesione di piastrine alla parete sinusoidale induce apoptosi nelle cellule endoteliali sinusoidali durante la riperfusione: le piastrine sono una ricca fonte di TNF - beta e calpaine. La produzione di ossido nitrico da parte delle piastrine insieme a quella di radicali liberi dell' ossigeno durante la riperfusione porta alla formazione di perossinitrito, composto altamente reattivo e induttore di apoptosi nelle cellule endoteliali . (Selzner N 2003)

Ischemia Calda

Al contrario dell' ischemia fredda, l'ischemia calda è molto poco tollerata dal fegato e porta rapidamente a morte degli epatociti, la popolazione cellulare più colpita in questa fase.

Questa fase è dominata dalla alterazione dell'attività mitocondriale e dallo stress ossidativo, che si sviluppano in conseguenza di una morte massiva delle cellule endoteliali. (Kohli V 1999). Alla riperfusione le cellule di Kupffer vengono attivate come viene evidenziato dalle loro modificazioni strutturali, dalla produzione di radicali liberi, dall'aumento della fagocitosi e dal rilascio di enzimi lisosomiali e di varie citochine, incluso il TNF – alfa.

Il legame di queste citochine ai loro recettori e il rilascio di radicali liberi dell'ossigeno durante le fasi precoci della riperfusione rappresenta l'inizio della cascata di attivazione di meccanismi apoptotici che portano alla morte cellulare. (Selzner N 2003)

Dopo la riperfusione i leucociti aderiscono rapidamente ai sinusoidi denudati dalle cellule endoteliali, contribuendo al danno: altri leucociti vengono reclutati inoltre grazie alla over-espressione di CD11 b sulla loro superficie indotta da TNF alfa e IL1 rilasciate dalle cellule di Kupffer attivate . Il reclutamento di leucociti all'interno dei sinusoidi e inoltre mediata dall'attivazione della cascata del complemento. (Clavien PA 1992). Anche i linfociti T CD4+ partecipano al meccanismo di danno epatico.

Il danno da ischemia-riperfusione in ambito epatico è un problema che si riscontra frequentemente nella pratica clinica, in quanto si presenta in numerosi contesti: resezioni epatiche, resezioni epatiche al fine di trapianto (split -liver, trapianto da donatore vivente), trapianto di fegato, trauma epatico, shock.

In tutti questi casi i danni cellulari e tissutali che conseguono all'ipossia, già gravi, vengono esacerbati dalla successiva rivascolarizzazione. E' evidente l' importanza della comprensione di tali meccanismi, in quanto le loro conseguenze rivestono una importanza fondamentale in ambito clinico, in termini di funzionalità epatica e di capacità di rigenerazione epatica in ambito resettivo; di vitalità e funzionalità del graft in ambito trapiantologico.

In ambito trapiantologico soprattutto, come conseguenza della generale carenza di organi disponibili per trapianto, vengono utilizzati in maniera sempre più frequente organi cosiddetti marginali (per steatosi, età avanzata, lungo periodo di permanenza in terapia intensiva) che risultano essere particolarmente sensibili al danno da ischemia-riperfusione.

La gravità del danno epatico infatti dipende anche da condizioni preesistenti : viene infatti aggravata dalla presenza di statosi epatica, fibrosi, e dalla durata del periodo di ischemia. (Serracino -Ingloft FS 2001)

Il danno da ischemia-riperfusione è la conseguenza di una molteplice serie di complessi meccanismi che si succedono e si alimentano a vicenda, caratterizzati da edema delle cellule endoteliali ,

vasocostrizione sinusoidale, adesione e intrappolamento , dei leucociti e aggregazione di piastrine all'interno dei sinusoidi epatici, con conseguente alterazione della permeabilità capillare e del microcircolo.

La conseguenza di questi meccanismi è lo sviluppo di una importante reazione infiammatoria, cui consegue infine, morte cellulare e insufficienza d' organo e a cui sono associate una notevole morbilità e mortalità. (Jaeschke H 2003)

RAZIONALE DELLO STUDIO

La Resezione epatica rappresenta il miglior trattamento possibile per la cura dei tumori epatici primitivi e secondari. Tuttavia in alcuni casi, le dimensioni del tumore, l'inaccessibilità della regione chirurgica, la limitata tolleranza del fegato all'ischemia, la vicinanza del tumore alle strutture vascolari di maggior calibro rendono impossibile realizzare un approccio curativo radicale utilizzando metodi chirurgici convenzionali.

Solo in casi selezionati e in Centri altamente specializzati è possibile ricorrere alla chirurgia *ex-situ* che prevede l'asportazione del fegato, la resezione al banco delle lesioni in prossimità delle strutture vascolari e il reimpianto del fegato con una tecnica di autotrapianto come descritto dal pioniere di questa tecnica Rudolph Pichlmayr.

Sulla base di queste conoscenze e sull'esperienza derivata dall'attività trapiantologica presso il nostro centro, abbiamo sviluppato un nuovo modello di autotrapianto nel grande animale con preservazione epatica sub-normotermica in *machine perfusion* (MP).

Il razionale di questo studio è quello di espandere i criteri di reseccabilità e offrire nuove *chance* terapeutiche a pazienti giudicati non reseccabili anche dopo ricorso alla chemioterapia tradizionale.

MATERIALI E METODI

Previa approvazione del Comitato Etico, per l'esecuzione dell'esperimento abbiamo utilizzato 5 maiali Landrace x Large White del peso corporeo di 30-35 kg ciascuno. Gli animali sono stati trasportati dall'allevamento di provenienza al Centro di Chirurgia Sperimentale della Facoltà di Medicina e Chirurgia tre giorni prima dell'esperimento per la fase di acclimatamento e di controllo clinico (valutazione di peso, temperatura, funzioni vitali).

Tutti gli animali sono stati stabulati a temperatura costante, in gabbie separate ed alimentati con acqua e cibo ad libitum fino a 24h prima dell'intervento. Nelle 24h precedenti la sperimentazione tutti gli animali sono stati tenuti a digiuno con libero accesso all'acqua.

La scelta di questo tipo di animale è legata alle sue caratteristiche biologiche, quali l'affinità filogenetica, anatomica, emodinamica e metabolica rispetto all'uomo, unita a vantaggi di tipo economico e logistico, visto il costo contenuto e la facile reperibilità.

Tutte le procedure e gli esperimenti sono stati condotti nel totale rispetto delle normative a tutela dell'animale attualmente in vigore nel nostro Paese (D.L. num. 116 del 27/01/1992).

Premedicazione e preparazione dell'animale.

La mattina dell'esperimento ciascun animale viene premedicato tramite somministrazione di Zoletil 30 mg/kg (Zolazepam + Tiletamine, Virbac s.r.l. Milan, Italy) e Rompun 0.3 mg/kg (Xylazine, Bayer Corporation, Leverkusen, Germany) per via intramuscolare e successivamente trasportato in sala di preparazione viene disposto in posizione laterale di sicurezza.

In ciascuna vena cefalica dell'arto anteriore destro e sinistro dell'animale viene reperito un accesso venoso e , dopo adeguata tricotomia e sterilizzazione della zona, si procede al posizionamento di un agocannula (22 Gauge - Venflon2, Ohmeda, Helsingborg, Sweden). E' stato inoltre posizionato un ulteriore accesso venoso (22 G) di emergenza a livello dell'orecchio sinistro.

Allo scopo di indurre una preanalgesia viene somministrata Buprenorfina (Temgesic®) alla dose di 0.01 mg/Kg.

Si procede alla tricotomia della regione laterocervicale destra e dell'addome, dalla regione sternale a quella pelvica. L'animale viene posizionato sul letto operatorio. Sulla regione lombosacrale posteriore viene posizionata la placca per l'elettrobisturi.

Dopo induzione dell'anestesia con Fentanyl 4 µg/ kg seguito da 5 mg/kg e.v in bolo di Sodio Tiopentale (Fentanest e Farmotal, Pharmacia & Upjohn S.P.A, Milan, Italy) per via endovenosa, si procede ad intubazione oro-tracheale dell'animale utilizzando un tubo endotracheale da 7mm di diametro. La cannula oro-tracheale viene connessa ad un circuito respiratorio automatico. Per l'anestesia di mantenimento è stata utilizzata una miscela di ossigeno e Isoflurano (Sevorane, Abbott, Aprilia, LT, Italy) e analgesia tramite infusioni programmate di Fentanyl.

L'animale viene messo in posizione supina sul letto operatorio, dotato di un tappetino riscaldato allo scopo di mantenere una adeguata temperatura corporea limitando la termodispersione.

A completamento della preparazione anestesiológica, al fine di rilevare tutti i parametri vitali, vengono posizionati anche:

- Elettrodi per la registrazione dell'attività cardiaca;
- Pulsossimetro per la rilevazione della saturazione di ossigeno;
- Bracciale per la rilevazione della pressione arteriosa indiretta;
- Sonda per il rilevamento della temperatura corporea a livello esofageo.

Durante tutta la durata dell'intervento l'animale viene idratato attraverso la somministrazione di Ringer Lattato o Soluzione Fisiologica adeguatamente riscaldata (10mL/Kg/ora), mediante una pompa di infusione.

Si esegue un'ampia disinfezione cutanea mediante detersione con Iodopovidone (Betadine Chirurgico®). La zona sterilizzata è molto ampia : comprende la regione laterocervicale destra e a livello addominale si estende dalla regione sternale all'intero addome fino alla regione pelvica.

Sterilizzata ampiamente la zona operatoria si procede a delimitare il campo chirurgico tramite apposizione di un telo sterile che ricopre l'intero animale, ad eccezione della zona laterocervicale destra e dell'intero addome.

Cannulazione della Vena Giugulare Esterna e dell'Arteria Carotide

Si procede all'esecuzione di un'incisione longitudinale a livello laterocervicale destro, circa tre centimetri al di sopra del manubrio sternale.

All'apertura della fascia del collo si seziona il Platisma e si identifica il muscolo Sternocleidomastoideo e, lateralmente ad esso, la vena giugulare esterna che viene caricata su fettuccia. Medialmente al muscolo Sternocleidomastoideo si identificano l'arteria carotide comune e la vena giugulare interna.



Fig 21

L'arteria carotide viene isolata e caricata su fettuccia (Fig 21): previo clampaggio, viene incisa con bisturi al lama in senso longitudinale e al suo interno viene inserita una cannula 10 Ch (Sherwood Medical, Tullamore, Ireland) collegata ad un rubinetto a tre vie e fissata al vaso stesso con filo di sutura (Vicryl 3-0). Il posizionamento di questa linea arteriosa è necessario al fine di ottenere una rilevazione della pressione arteriosa diretta e per eseguire prelievi ematici arteriosi durante tutto l'intervento, importanti soprattutto per la valutazione seriale dell'emogasanalisi (valutazione del pH). Si procede quindi all'isolamento ed incannulazione della vena giugulare interna destra. Tale via di accesso venoso risulta particolarmente utile per la misurazione della pressione venosa centrale, per la somministrazione di farmaci cristalloidi e come via di accesso per l'esecuzione dei prelievi ematochimici.

La frequenza cardiaca, l'elettrocardiogramma, la saturazione di O₂, la pressione arteriosa, la pulsossimetria, la frequenza respiratoria, respiratory gas composition, tidal volume e la pressione venosa centrale sono state continuamente monitorate durante l'anestesia (SC9000, Siemens, Munich, Germany).

Accesso alla Cavità Addominale (Fig22)

L'accesso alla cavità addominale avviene attraverso l'esecuzione di una laparotomia mediana xifopubica. Dopo incisione dei muscoli della parete addominale si espone il peritoneo che viene sollevato e aperto. Dopo una rapida ispezione della cavità addominale si procede al posizionamento di un divaricatore autostatico addominale. A questo punto il contenuto della cavità addominale è esposto per la maggior parte: subito evidente è il grande omento che ricopre gli organi addominali e soprattutto l'estesa matassa intestinale che occupa una gran parte della cavità.

Si rende a questo punto necessaria la cateterizzazione della vescica che viene eseguita attraverso incisione della parete vescicale e posizionamento al suo interno di un catetere di Foley, che viene poi fissata alla vescica stessa tramite confezionamento di una borsa di tabacco in materiale riassorbibile (Vicryl 3/0). Il catetere di Foley viene collegato ad un sacchetto graduato di raccolta per l'urina. Spostata la matassa intestinale lateralmente a sinistra si espone il fegato ed in particolare l'ilo epatico. Si incide il ligamento epatoduodenale contenente il coledoco, l'arteria epatica e la vena porta.



Fig22



Fig 23

Isolamento delle strutture ed epatectomia

Dapprima si isola il coledoco, la struttura più laterale, e si repera con filo di seta; si passa poi ad isolare, sempre con estrema delicatezza e per via smussa, le strutture vascolari principali (arteria epatica, vena porta, vena sovraepatica). (Fig 23). Il fegato viene quindi mobilizzato dai suoi legamenti.

Durante l'epatectomia la vena cava sottoepatica viene sezionata previo clampaggio, procedendo subito dopo al confezionamento della prima anastomosi T-T vena cava sottoepatica-graft aortico (protesi cavale) in monofilamento (4/0 Prolene).

Durante il tempo dell'anastomosi il fegato continua ad essere normalmente perfuso , scaricando attraverso la vena cava sovraepatica.

Il graft aortico utilizzato è stato ricavato da un omologo tratto di aorta toracica , prelevato durante precedenti esperimenti e preservata in soluzione di Celsior (Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA) a 4°C, per sostituire la porzione di vena cava intraepatica rimossa en-bloc con il fegato.

Si procedeva quindi alla sezione, previo clampaggio, della vena cava sovraepatica. L'epatectomia veniva quindi completata dividendo l'arteria epatica , la vena porta ed il coledoco precedentemente clampati.

Si completava quindi l'anastomosi T-T vena sovraepatica-protesi cavale in monofilamento (4/0 Prolene). (Fig24)

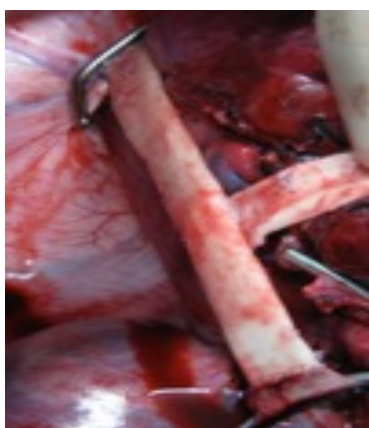


Fig24



Fig25

Al fine di evitare la congestione vascolare del distretto portale veniva confezionato un temporaneo shunt porto-sistemico Termino-Laterale, tramite l'interposizione di un piccolo tratto di graft aortico, tra la vena porta e la protesi cavale. L'anastomosi veniva confezionata tramite sutura continua in monofilamento (6/0 Prolene). (Fig25)

Lo shunt porto-sistemico garantisce un adeguato ritorno venoso al cuore prevenendo instabilità emodinamiche; inoltre l'allungamento della vena porta tramite l'utilizzo del graft, faciliterà la futura anastomosi portale.

In sintesi la sequenza delle anastomosi prevede:

- 1) *Anastomosi T-T v. cava sottoepatica-protesi cavale*

EPATECTOMIA

- 2) *Anastomosi T-T v. cava sovraepatica-protesi cavale*
- 3) *Anastomosi T-L v. porta-protesi cavale*

Preservazione dell'organo, chirurgia "ex situ, ex vivo" e autotrapianto

Il fegato così prelevato è stato perfuso con soluzione di preservazione ipotermica (Celsior solution 60 mL/kg in aorta e 30 mL/kg in vena porta) a 4°C durante la fase di back-table per rimuovere i coaguli di sangue dall'interno dei vasi. Quindi il fegato veniva posto in un sistema di perfusione ossigenato e continuamente perfuso per 120 minuti con soluzione di Krebs.

Durante la preservazione in Machine Perfusion, veniva eseguita una epatectomia tramite dissezione smussa a freddo con forbici; questo consente di avere un miglior controllo delle strutture vascolari e biliari che anzi si rendono meglio evidenti sulla trancia di sezione durante la perfusione; inoltre durante la preservazione è possibile eseguire ricostruzioni vascolari al banco.

Dopo 120 minuti di preservazione in Machine Perfusion, il fegato veniva reimpiantato nello stesso animale (auto-trapianto) ruotato di 90° in senso antiorario (Fig 26) e quindi perfuso con soluzione di Celsior per rimuovere la soluzione di Krebs residua. Le anastomosi sono state eseguite in sequenza classica.

La protesi cavale veniva clampata lateralmente con un clamp di Satinsky e incisa per una lunghezza di 4 cm; veniva quindi confezionata l'anastomosi tra la cuffia delle vene sovraepatiche e la protesi cavale con sutura continua in monofilamento (4/0 Prolene).

Lo shunt porto-cavale veniva interrotto e diviso e si procedeva quindi al confezionamento dell'anastomosi portale Termino-Terminale con una sutura continua in monofilamento (5/0 Prolene) tramite l'interposizione di quel piccolo tratto di graft aortico precedentemente utilizzato per il confezionamento dello shunt porto-sistemico. Dopo un rapido flashing dalla v. cava sottoepatica, il fegato reimpiantato veniva riperfuso e la sua v. cava sottoepatica chiusa mediante l'applicazione di un filo in materiale non-riassorbibile.

L'anastomosi arteriosa è stata confezionata come di consueto utilizzando una sutura continua in monofilamento (7/0 o 8/0 Prolene).

Il coledoco veniva cannulato con un cateterino e l'output biliare raccolto esternamente per valutare la produzione di bile dopo la chiusura.

Campioni sia di sangue che di liquido di preservazione venivano prelevati per determinare i livelli di aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT), lattico deidrogenasi (LDH) e lattati dopo il termine del periodo di preservazione con MP e nuovamente a un ora e a tre ore dalla riperfusione epatica.

Agli stessi intervalli di tempo vengono eseguite biopsie epatiche con una ago da biopsie tipo tru-cut 16G per l'analisi istopatologica al fine di quantificare la quota di necrosi e di congestione dell'organo autotrapiantato.

Tutti gli animali sono stati sacrificati a 3 ore dalla riperfusione mediante iniezione letale con Tanax[®] come previsto dal protocollo.

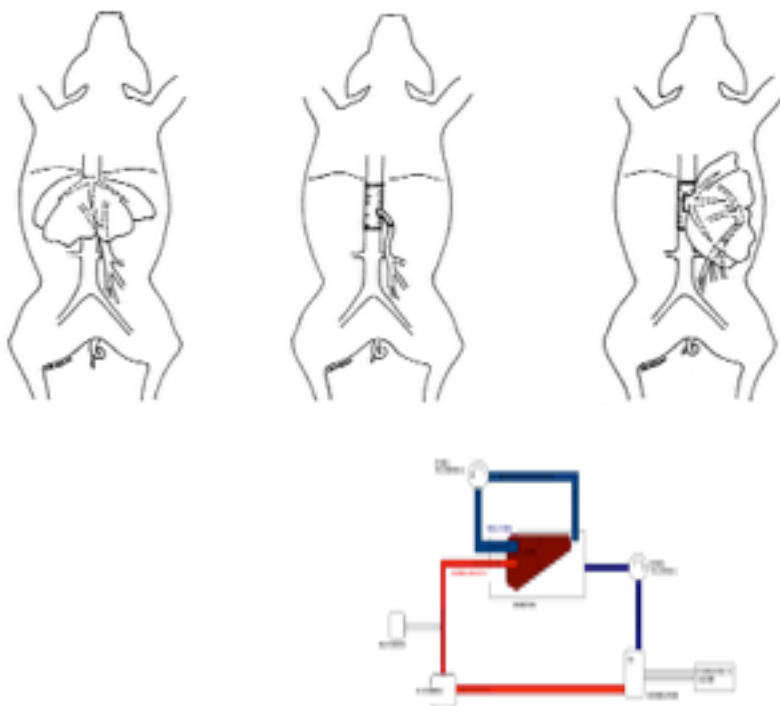


Fig 26

RISULTATI

Tutti gli animali sono sopravvissuti alla procedura.

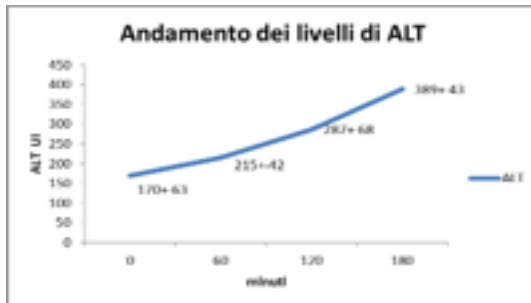
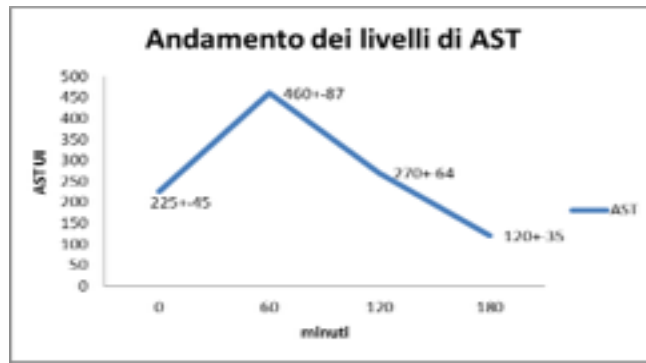
Durante tutta la fase dell'intervento chirurgico sono stati monitorati pressione arteriosa, frequenza cardiaca, pressione venosa centrale, temperatura corporea e diuresi oraria.

Sia durante la fase anepatica che durante le fasi di reimpianto e riperfusione i parametri vitali di tutti gli animali sono rimasti sostanzialmente stabili e in un solo caso si è verificato un episodio di ipotensione intraoperatoria, di breve durata e che non ha richiesto infusione di vasopressori.

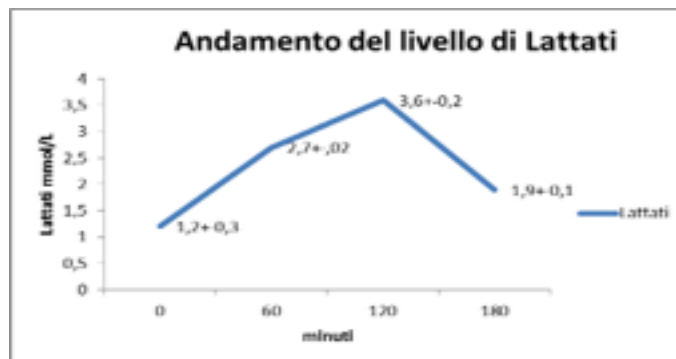
Le perdite ematiche relative alla procedura sono state trascurabili (252 ± 120).

Dopo il confezionamento dell'anastomosi arteriosa si è assistito ad una immediata ripresa funzionale del graft documentato dalla produzione di bile.

Il picco delle AST si è registrato a 60 minuti dalla riperfusione (460 ± 87 UI), il picco delle ALT e LDH a 180 minuti dalla riperfusione, prima del sacrificio dell'animale (389 ± 43 UI e 569 ± 76 UI rispettivamente). Vedi grafici sotto.



I livelli di lattati sono aumentati fino ai 120 minuti (3.6 ± 0.2 mmol/L), dopo si dimostrava una fase di plateau fino al sacrificio dell'animale. Vedi grafico sotto.



L'indagine istopatologica alla microscopia ottica non ha documentato reperti significativi di necrosi e congestione all'analisi dei preparati esaminati. (Fig27)

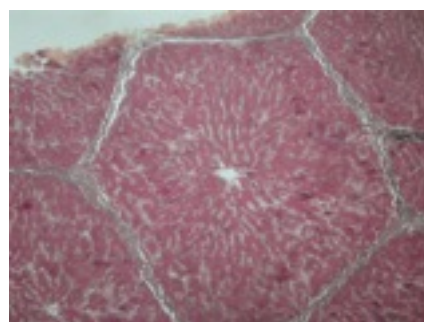
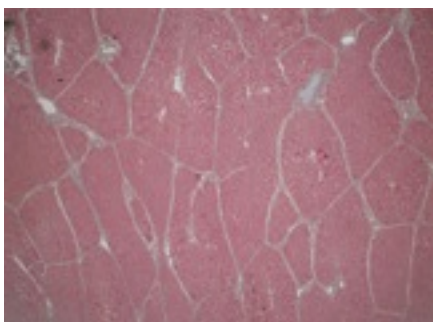


Fig27

Al momento della riperfusione è stato eseguito, in ciascun esperimento, un eco-color-doppler intraoperatorio dei vasi epatici che ha documentato una buona pervietà della vena porta e dell'arteria epatica con un scarico delle vene sovraepatiche in vena cava (protesi cavale) assolutamente ottimale. (Fig28)

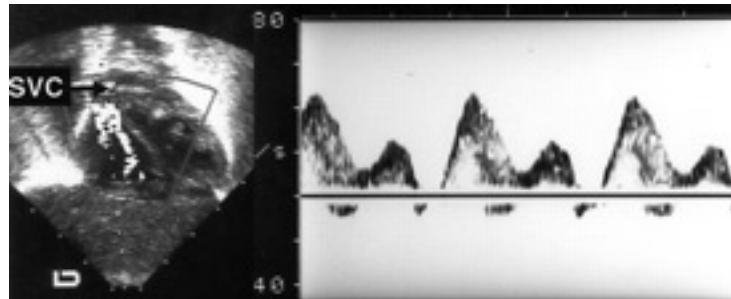


Fig28

FASE SPERIMENTALE: DISCUSSIONE E PROSPETTIVE FUTURE

La chirurgia epatica resettiva ha raggiunto negli ultimi anni standard di altissima qualità; l'ottimizzazione delle tecniche chirurgiche e l'affinamento della gestione peri- e post-operatoria del paziente hanno ridotto il tasso di mortalità (<0.5%) e di morbidità legati alla resezione.

In molte serie recenti la sopravvivenza a cinque anni dopo chirurgia epatica resettiva per tumori epatici sia primitivi che secondari è stimata tra il 30 e il 50%, nettamente superiore alla sopravvivenza offerta dalle altre opzioni terapeutiche disponibili. I pazienti non trattati hanno una prognosi scarsa con una mediana di sopravvivenza inferiore ad un anno.

Tuttavia, sebbene la resezione epatica rappresenti il gold standard terapeutico per tumori epatici primitivi e secondari, i pazienti che possono essere resecati sono solo una minoranza in quanto spesso la diagnosi di neoplasia avviene in stadi di malattia neoplastica troppo avanzata, o perché la funzionalità epatica non lo permette. Il coinvolgimento della vena cava o delle vene sovraepatiche è stata da sempre considerata una controindicazione assoluta alla resezione a causa dell'elevato rischio chirurgico legato ai prolungati tempi di ischemia e/o all'inaccessibilità anatomica del tumore.

Nel 1980 Rudolph Pichlmayr introdusse per primo il concetto di chirurgia epatica ex vivo , ex situ come possibilità di trattamento radicale per tumori del fegato altrimenti non suscettibili di trattamento chirurgico. Il fegato viene espantato dalla cavità addominale, il tumore viene resecato al banco e quindi il fegato viene reimpiantato in posizione ortotopica.

Questo tipo di intervento dovrebbe essere eseguito solo in centri di riferimento e di alta specialità di chirurgia epatobiliare e di trapianto di fegato vista la complessità delle procedure chirurgiche messe in atto.

Sebbene la chirurgia ex vivo consenta il trattamento di lesioni epatiche altrimenti non trattabili chirurgicamente, in letteratura sono riportate poche serie sulla sopravvivenza a lungo termine. Dal 1992 a oggi sono stati descritti circa cinquanta casi di resezione epatica ex situ; la mortalità post operatoria è stata registrata in 13 casi (26%).

Inoltre in letteratura sono riportati solo pochi studi preclinici sull'autotrapianto di fegato. In particolare nel maiale la procedura è estremamente difficile a causa della particolare posizione anatomica della vena cava. Infatti, la vena cava inferiore nel maiale, come è noto è posta essenzialmente in sede intraepatica e ciò la rende inseparabile dal fegato.

Questa configurazione anatomica potrebbe simulare la situazione di un tumore epatico senza piano di clivaggio dalla vena cava; in questo caso la sostituzione della vena cava e il confezionamento di un by-pass veno-venoso potrebbero essere necessari per ottenere una resezione epatica oncologicamente radicale (R0). L'applicazione clinica del nostro modello sperimentale potrebbe essere rivolta proprio

a quelle situazioni in cui le dimensioni del tumore e/o la localizzazione anatomica non consentono di eradicarlo ricorrendo con la sola chirurgia convenzionale. Inoltre la possibilità di eseguire una resezione al banco mentre il fegato è perfuso tramite MP sub-normotermica (senza quindi soffrire del danno da ischemia-riperfusione) offre notevoli vantaggi:

- 1) un miglior controllo delle strutture vascolari e biliari che si rendono meglio evidenti sulla trancia di sezione durante la perfusione;
- 2) la possibilità di eseguire complesse ricostruzioni vascolari al banco, con minimo rischio di sanguinamento ed embolia;
- 3) la possibilità di ottenere una maggiore radicalità oncologica in quelle situazioni in cui la neoplasia si trova in stretta prossimità dei grossi vasi.

Questo si tradurrebbe anche in una minimizzazione del sanguinamento intraoperatorio e quindi in una ridotta necessità di trasfusioni, il cui fattore prognostico legato alla recidiva di malattia è ben noto.

La peculiarità del nostro modello chirurgico sperimentale è il metodo con cui eseguiamo l'impianto del fegato. La larghezza della cuffia delle vene sovraepatiche è incongrua rispetto alle dimensioni della vena cava e ciò rende tecnicamente difficile l'esecuzione della sutura per l'anastomosi. Per ovviare tale ostacolo il fegato è stato reimpiantato nello stesso animale (auto-trapianto), con una rotazione di 90° in senso antiorario (Fig.29).

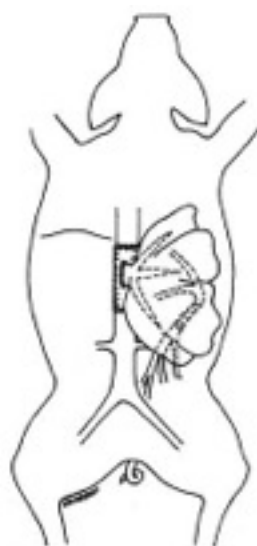
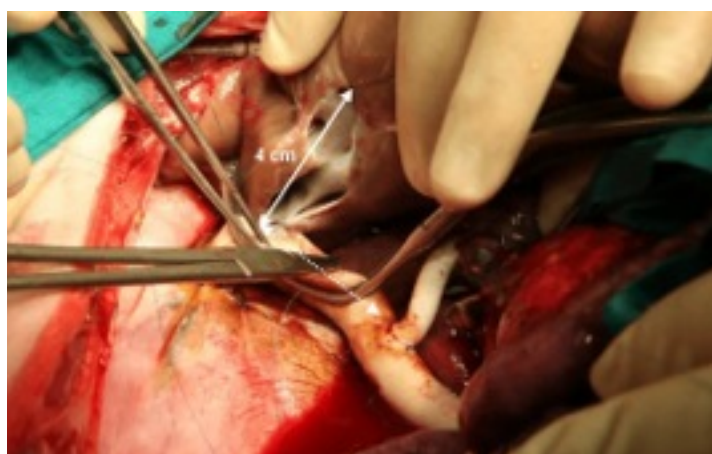


Fig29

Il modello sperimentale che proponiamo si è rivelato essere facile da realizzare e semplice da riprodurre. Tutti gli animali sono sopravvissuti alla procedura. L'idea di sostituire la vena cava

intraepatica con un graft omologo di aorta evita la necessità di un innesto eterologo, come descritto in altri lavori.

Il confezionamento di uno shunt porto-cavale temporaneo con una porzione di graft aortico, utilizzato per sostituire la vena cava, aiuta a prevenire la congestione vascolare nel distretto portale e a mantenere un adeguato ritorno venoso di sangue al cuore, in modo da garantire la stabilità emodinamica durante la fase anepatica; d'altra parte, l'allungamento della vena porta con l'utilizzo di un tratto dello shunt temporaneo facilita l'esecuzione della anastomosi portale superando così il problema della brevità dei vasi nell'auto-trapianto.

L'esperienza tecnica del nostro Centro legata alla chirurgia epatica resettiva e sostitutiva, associata ai nostri studi sul danno da ischemia-riperfusion e sull'allestimento di nuove metodiche di preservazione del graft tramite l'utilizzo della Machine Perfusion, ci ha permesso di sviluppare un sistema di perfusione meccanica sub-normotermica per preservare il fegato, che consente di eseguire resezioni epatiche e complesse ricostruzioni vascolari ex-situ durante la perfusione meccanica (chirurgia ex-vivo, ex-situ).

Come già descritto in letteratura da numerosi gruppi di ricerca, la resezione epatica o la neutralizzazione delle CRC-Mts con mezzi fisici (termoablazione a radiofrequenze o microonde) rappresenta il *gold standard* per il trattamento di queste lesioni con una sopravvivenza a 10 anni del 20%.

La possibilità di rimuovere il fegato dalla cavità addominale ed inserirlo in un sistema di perfusione/preservazione continua offre lo spunto per l'applicazione di interessantissime prospettive future.

Una di queste è rappresentata dalla elettroporazione reversibile. L'elettroporazione è una metodica messa in uso oltre 25 anni fa: un impulso di corrente determina un'alterazione reversibile della permeabilità della membrana cellulare che favorirebbe l'ingresso di chemioterapico all'interno della cellula. Ueki et al. hanno dimostrato la completa scomparsa del tumore prostatico in un modello animale murino dopo terapia locale con bleomicina in associazione ad elettroporazione reversibile.

Un'altra interessantissima applicazione clinica per il trattamento di formazioni tumorali epatiche avanzate potrebbe essere rappresentata dalla terapia genica sempre in associazione alla elettroporazione reversibile. L'elettroporazione alterando la permeabilità cellulare favorirebbe l'ingresso di vettori specifici all'interno della cellula. Anche la terapia genica tramite l'utilizzo di vettori virali è una metodica in uso molto rapida ed efficace.

Un altro campo di applicazione clinica, infine, potrebbe essere rappresentato dalla radioterapia su banco. Questa soluzione definita BNCT (boron neutron capture therapy) garantisce, grazie al limitato raggio d'azione dei suoi effetti, una liberazione di radiazioni altamente selettiva. La BNCT è una forma specifica di radioterapia che utilizza la capacità di un isotopo radioattivo del Boro (^{10}B) di catturare l'energia termica dei neutroni determinando una reazione nucleare $^{10}\text{B}(n,\alpha,\gamma)^7\text{Li}$. Questa

reazione produce 478KeV di fotoni, particelle alfa e ioni di Litio; gli ultimi due elementi sono dotati di un' alta capacità di trasferimento di energia lineare (LET) e quindi di un' elevata efficacia biologica in relazione alle radiazioni convenzionali. Il raggio d'azione di tali particelle è di 10-14 μ -m limitando il loro effetto a circa il diametro corrispondente ad una cellula. Veicolando selettivamente il ^{10}B sotto forma di L-para-BoroPhenylAlanina (BPA), che è preferenzialmente assorbita dalle metastasi epatiche da carcinoma del colon retto, viene assicurata una irradiazione mirata sulle sole cellule tumorali. Pertanto forme tumorali avanzate potrebbero essere sottoposte a bombardamento di radioisotopi direttamente sul fegato espantato e preservato in MP senza danneggiare gli altri organi addominali.

In conclusione l'affinamento chirurgico e la successiva applicazione clinica dell'autotrapianto epatico potrebbero aprire scenari interessantissimi per il trattamento chirurgico o radio- e chemio-terapico e genico di forme tumorali epatiche avanzate non suscettibili altrimenti di trattamento chirurgico tradizionale.

D'altro canto questa nuova tecnica di autotrapianto potrebbe essere utilizzata per testare nuovi trattamenti non chirurgici per tumori epatici non resecabili , e per lo studio e il test di eventuali farmaci o soluzioni di preservazione con ipotetica azione protettiva nei confronti dal danno da ischemia e riperfusione.

Riferimenti bibliografici

Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colo-rectal cancer. *Ann Surg* 2006; 244: 254

Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 982 – 999.

Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007 – 1016.

Smith MD, McCall JL. Systematic review of tumour number and outcome after radical treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2009 Oct;96(10):1101-13. Review.

Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al: Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 25:4575-4580

Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, Paty PB, Fong Y, Schwartz LH, Jarnagin WR, Patel D, D'Angelica M. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 20;27(21):3465-71

Gruttadauria S, Marsh JW, Bartlett DL, Gridelli B, Marcos A. Ex situ resection techniques and liver autotransplantation: last resource for otherwise unresectable malignancy. *Dig Dis Sci*. 2005 Oct; 50(10):1829-35

Knubben K, Thiel C, Schenk M, Etspüler A, Schenk T, Morgalla MH, Königsrainer A. A new surgical model for hepatectomy in pigs. *Eur Surg Res*. 2008;40(1):41-6.

Roveda L, Zonta A, Staffieri F, Timurian D, DiVenere B, Bakeine GJ, Crovace A, Prati U. Experimental modified orthotopic piggy-back liver autotransplantation. *Appl Radiat Isot*. 2009 Jul; 67(7-8 Suppl):S306-8.

Vairetti M, Ferrigno A, Carlucci F, Tabucchi A, Rizzo V, Boncompagni E, Neri D, Gringeri E, Freitas I, Cillo U. Subnormothermic machine perfusion protects steatotic livers against preservation injury: a potential for donor pool increase? *Liver Transpl*. 2009 Jan;15(1):20-9.

Vairetti M, Ferrigno A, Rizzo V, Boncompagni E, Carraro A, Gringeri E, Milanese G, Barni S, Freitas I, Cillo U. Correlation between the liver temperature employed during machine perfusion and reperfusion damage: role of Ca²⁺. *Liver Transpl*. 2008 Apr;14(4):494-503.

Sadacharam M, Soden DM, O'sullivan GC. Electrochemotherapy: an emerging cancer treatment. *Int J Hyperthermia*. 2008 May;24(3):263-73. Review. Erratum in: *Int J Hyperthermia*. 2008 May;24(3):273.

Heller R, Gilbert R, Jaroszeski MJ. Electrochemotherapy: an emerging drug delivery method for the treatment of cancer. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997 Jul 7;26(2-3):185-197.

Ueki T, Uemura H, Nagashima Y, Ohta S, Ishiguro H, Kubota Y. Antitumour effect of electrochemotherapy with bleomycin on human prostate cancer xenograft. *BJU Int.* 2008 Nov; 102(10):1467-71. Epub 2008 Jun 11.

Mir LM. Application of electroporation gene therapy: past, current, and future. *Methods Mol Biol.* 2008;423:3-17. Review.

Cemazar M, Golzio M, Sersa G, Rols MP, Teissié J. Electrically-assisted nucleic acids delivery to tissues in vivo: where do we stand? *Curr Pharm Des.* 2006;12(29):3817-25.

Heller LC, Heller R. In vivo electroporation for gene therapy. *Hum Gene Ther.* 2006 Sep;17(9): 890-7. Review.

Cardoso J, Nievas S, Pereira M, Schwint A, Trivillin V, Pozzi E, Heber E, Monti Hughes A, Sanchez P, Bumaschny E, Itoiz M, Liberman S. Boron biodistribution study in colorectal liver metastases patients in Argentina. *Appl Radiat Isot.* 2009 Jul;67(7-8 Suppl):S76-9. Epub 2009 Mar 26.

Hiroaki Shiba, Yuichi Ishida et al. Negative Impact of Blood Transfusion on Recurrence and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma After Hepatic Resection *Journal of Gastrointestinal Surgery* Volume 13, Number 9, 1636-1642

APPLICAZIONE CLINICA DELLA METODICA

L'esperienza tecnica del nostro Centro legata alla chirurgia epatica resettiva e sostitutiva, associata ai nostri studi sul danno da ischemia-riperfusion e sull'allestimento di nuove metodiche di preservazione del graft tramite l'utilizzo della Machine Perfusion, ci ha permesso di sviluppare un sistema di perfusione meccanica sub-normotermica per preservare il fegato, che consente di eseguire resezioni epatiche e complesse ricostruzioni vascolari ex-situ durante la perfusione meccanica (chirurgia ex-vivo, ex-situ). Grazie all'esperienza condotta in ambito sperimentale siamo stati in grado di avviare un progetto per l'applicazione clinica della metodica. La chirurgia ex situ ex vivo rappresenta una tecnica per aumentare le indicazioni chirurgiche per il trattamento di neoformazioni epatiche altrimenti non aggredibili con la chirurgia convenzionale.

Auto-trapianto di fegato: Casistica di Centro

Sulla scorta della più che ventennale esperienza clinica nel campo del trapianto di fegato e della chirurgia epatobiliare e dell'attività di sperimentazione clinica sul grande animale¹³⁴ da Febbraio 2011 a Maggio 2013 presso la Chirurgia Epatobiliare e Centro Trapianto di Fegato diretta dal Prof. Umberto Cillo sono eseguite 8 resezioni epatiche ex-situ (4 ex-vivo, 4 ante-situm);

Di seguito vengono riportate le caratteristiche in dettaglio dei dei singoli casi clinici realizzati.

(I dati ottenuti non sono stati ancora pubblicati e per questo motivo non sono inclusi nella nostra revisione sistematica della letteratura).

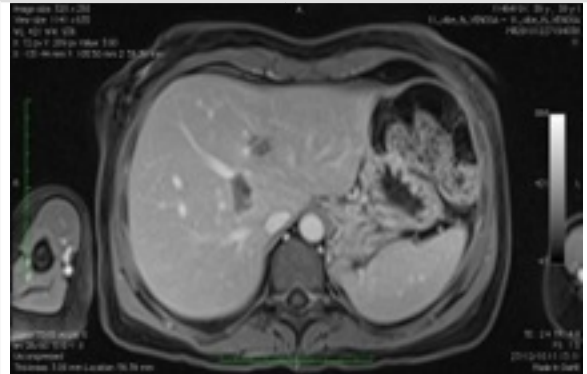
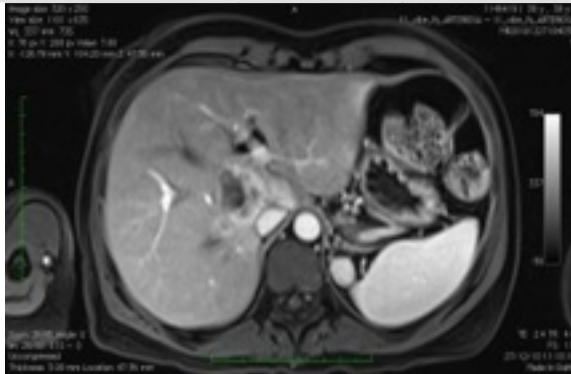
CASO 1	DB. E.
---------------	---------------

Sesso: F	Età 38	Indicazione: metastasi epatiche da pancreatoblastoma
----------	--------	---

CENNI ANAMNESTICI

Metastasi epatiche non resecabili (coinvolgimento delle 3 vene sovraepatiche e del piatto portale) in progressa duodenocefalopancreasectomia R1 per pancreatoblastoma radio-chemiotrattata con progressione di malattia a livello epatico. Esclusa da trattamenti con intento curativo veniva avviata a terapia palliativa.

IMAGING PRE-OPERATORIO



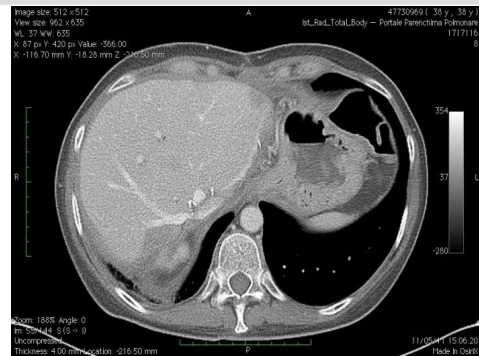
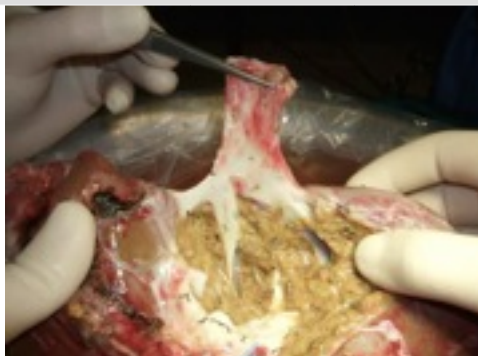
INTERVENTO CHIRURGICO (15/02/2011)


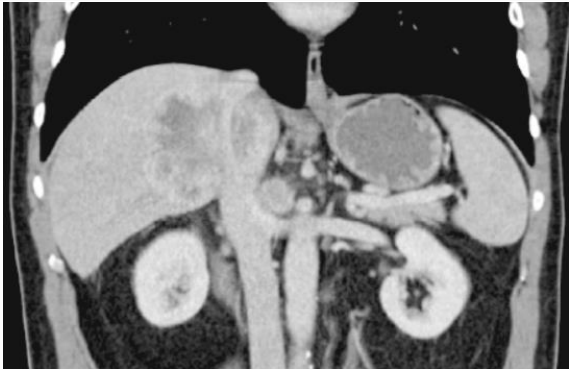
Tipo	<i>Ex-vivo Ex-situ</i>		
Resezione	<i>Wedge resection S1,5,7,8 + lobectomia sinistra + sostituzione cavale</i>		
IVC	<i>Sostituzione vascolare con protesi in Dacron da 28 mm</i>		
VSE	<i>Ricostruzione VSE destra e mediana con patch di vena safena</i>		
Vena Porta	<i>Termino-terminale</i>		
Arteria Epatica	<i>Jump graft aortico sovraceliaco con interposizioine di arteria iliaca</i>		
Via biliare	<i>iblio-digestiva</i>		
Shunt porto-cava temporaneo: sì		Circolazione extra-corporea: no	
Fase anepatica: 412'	Ischemia fredda: 368'	Durata totale: 765'	Perdite: 4500 mL

OUTCOME

Terapia Intensiva (gg)	<i>15</i>
Degenza totale (gg)	<i>61</i>
Complicanze	<i>Fistola biliare (IIIb)</i>
Follow-up	<i>1143 giorni, libera da malattia</i>

IMAGING INTRA/POST-OPERATORIO



CASO 2		C.D.	
Sesso: M	Età 51	Indicazione: colangiocarcinoma intra-epatico	
CENNI ANAMNESTICI			
Esordio con dolore addominale in ipocondrio destro per cui eseguiva accertamenti con riscontro di massa polilobulata (10 cm) a carico di S1,S6,S7 infiltrante il ramo portale destro, le vene sovraepatica destra e mediana e la vena cava retroepatica a livello dell'angolo epatocavale, estendendosi al surrene di destra; Ca 19-9: 1035 kU/L.			
IMAGING PRE-OPERATORIO			
			
INTERVENTO CHIRURGICO (16/08/2011)			
Tipo	<i>Ex-vivo Ex-situ</i>		
Resezione	<i>Epatectomia destra allargata ad S1 + surrenectomia destra</i>		
IVC	<i>Sostituzione vascolare con protesi in Dacron da 30 mm</i>		
VSE	<i>Anastomosi termino-laterale tra VSE sinistra e protesi in Dacron</i>		
Vena Porta	<i>Termino-terminale</i>		
Arteria Epatica	<i>Termino-terminale sull'arteria gastroduodenale</i>		
Via biliare	<i>bilio-digestiva</i>		
Shunt porto-cava temporaneo: no		Circolazione extra-corporea: sì	
Fase anepatica: 128'	Ischemia fredda: 85'	Durata totale: 795'	Perdite: 5500 mL
OUTCOME			
Terapia Intensiva (gg)	45		
Degenza totale (gg)	162		
Complicanze	<i>Sepsi da KPC (IVa)</i>		
Follow-up	<i>Decesso a 162 giorni dall'intervento per sepsi da KPC, libero da malattia</i>		
IMAGING INTRA/POST-OPERATORIO			
Non disponibile			

CASO 3

DC.V.

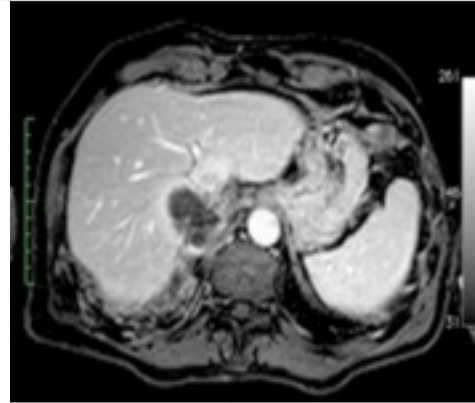
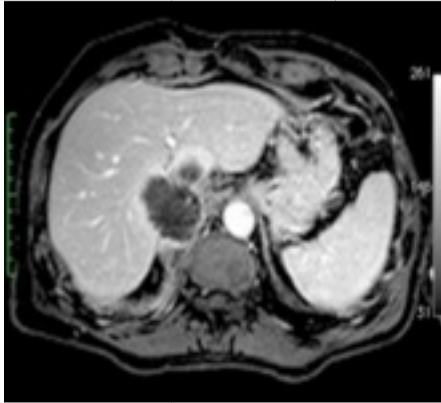
Sesso: M

Età: 66

Indicazione: massa surrenalica destra

CENNI ANAMNESTICI

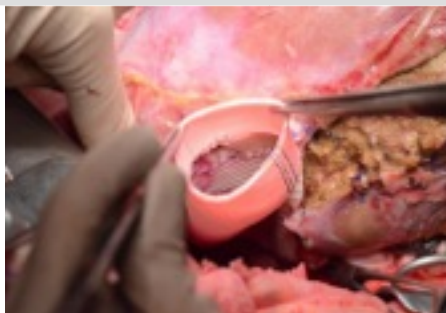
Pregressa lobectomia polmonare superiore destra per adenocarcinoma scarsamente differenziato (R0; N0). Riscontro di massa surrenalica destra di 70 mm con infiltrazione della VCI e del fegato in S1 ed S7 sospetta per neoplasia primitiva del surrene.

IMAGING PRE-OPERATORIO**INTERVENTO CHIRURGICO (27/09/2011)**

Tipo	<i>Ante-situm</i>		
Resezione	<i>S1-S7 + emidiaframma dx + wedge polmonare + nefrectomia dx</i>		
IVC	<i>Sostituzione vascolare con protesi in Dacron da 30 mm</i>		
VSE	<i>Rianastomizzate termino-lateralmente con protesi in Dacron</i>		
Vena Porta	<i>NA</i>		
Arteria Epatica	<i>NA (perfusione da GDA)</i>		
Via biliare	<i>NA</i>		
Shunt porto-cava temporaneo: no		Circolazione extra-corporea: sì	
Fase anepatica: 140'	Ischemia fredda: 120'	Durata totale: 620'	Perdite: 9000 mL

OUTCOME

Terapia Intensiva (gg)	2
Degenza totale (gg)	37
Complicanze	<i>Versamento pleurico (II)</i>
Follow-up	<i>Ricorrenza di malattia a 162 gg, decesso a 247 gg</i>

IMAGING INTRA/POST-OPERATORIO

CASO 4

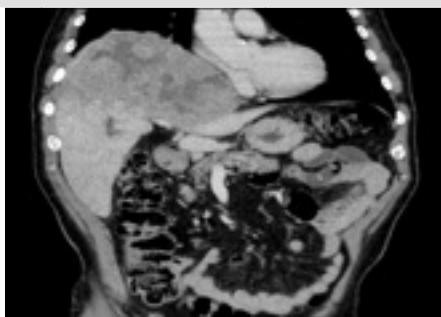
B.G.

Sesso: M

Età: 75

Indicazione: epatoacrinoma su cirrosi epatica criptogenetica, CPT-A, MELD 7**CENNI ANAMNESTICI**

Ipertrofia prostatica benigna ed ipertensione arteriosa in terapia medica in buon compenso; riscontro incidentale di formazione espansiva epatica con relativo risparmio di S6-S7 e S1 dotata di effetto compressivo sul tratto intra-epatico della VCI e sull'atrio destro. Sospetto interessamento della VSE destra e dell'ilo epatico

IMAGING PRE-OPERATORIO**INTERVENTO CHIRURGICO (28/03/2012)**

Tipo	<i>Ante-situm</i>		
Resezione	<i>Epatectomia sinistra allargata ad S8</i>		
IVC	<i>Sostituzione vascolare con protesi di Dacron da 28 mm</i>		
VSE	<i>Rianastomizzate termino-lateralmente con protesi in Dacron</i>		
Vena Porta	<i>NA (perfusione portale)</i>		
Arteria Epatica	<i>NA</i>		
Via biliare	<i>NA</i>		
Shunt porto-cava temporaneo: no		Circolazione extra-corporea: sì	
Fase anepatica: 110'	Ischemia fredda: 82'	Durata totale: 570'	Perdite: 2000 mL

OUTCOME

Terapia Intensiva (gg)	<i>7</i>
Degenza totale (gg)	<i>15</i>
Complicanze	<i>Versamento pleurico (II)</i>
Follow-up	<i>A 736 giorni dalla resezione il paziente è vivo e libero da malattia</i>

IMAGING INTRA/POST-OPERATORIO

CASO 5

LB. R.

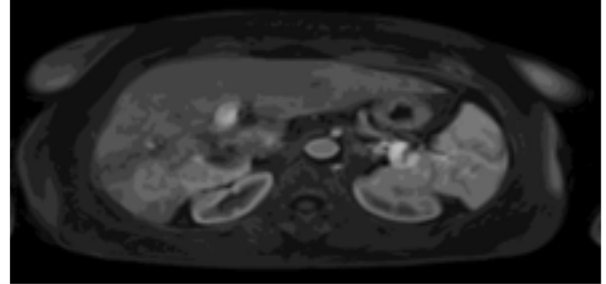
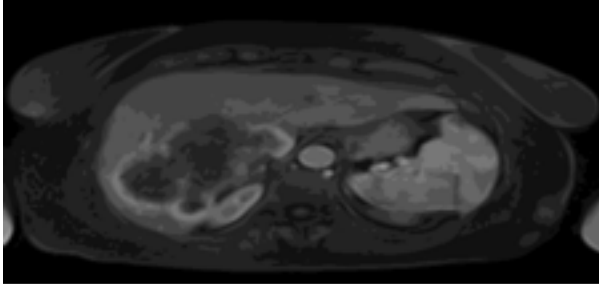
Sesso: F

Età: 67

Indicazione: colangiocarcinoma intraepatico

CENNI ANAMNESTICI

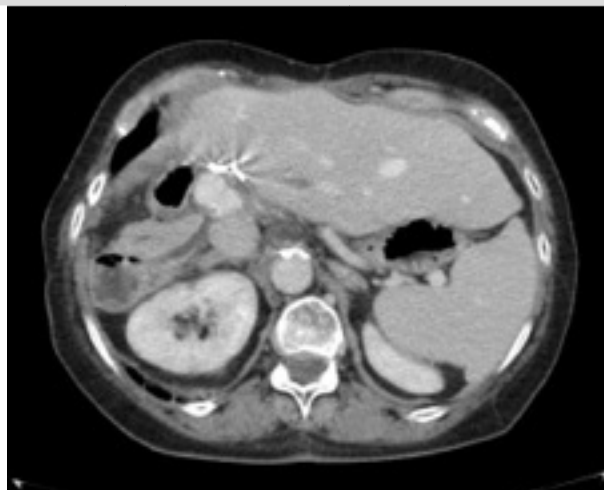
Diagnosi incidentale di I-CCA sottoposto a chemioterapia sec. Gemox (8 cicli); all'imaging lesione a carico di S6, S7, S8 con infiltrazione della VSE destra e mediana e contatto con la VSE sinistra ed il ramo portale di destra.

IMAGING PRE-OPERATORIO**INTERVENTO CHIRURGICO (01/08/2012)**

Tipo	<i>Ante-situm</i>		
Resezione	<i>Epatectomia destra allargata ad S1 + resezione diaframmatica</i>		
IVC	<i>Sostituzione vascolare con protesi in Dacron da 26 mm</i>		
VSE	<i>Rianastomosi termino-laterale VSE sinistra su protesi di Dacron</i>		
Vena Porta	<i>NA (perfusione)</i>		
Arteria Epatica	<i>NA (perfusione)</i>		
Via biliare	<i>NA</i>		
Shunt porto-cava temporaneo: no		Circolazione extra-corporea: sì	
Fase anepatica: 105'	Ischemia fredda: 95'	Durata totale: 740'	Perdite: 2800 mL

OUTCOME

Terapia Intensiva (gg)	<i>8</i>
Degenza totale (gg)	<i>101</i>
Complicanze	<i>Emoperitoneo (IIIb)</i>
Follow-up	<i>A 610 giorni dalla resezione la paziente è viva e libera da malattia</i>

IMAGING INTRA/ POST-OPERATORIO

CASO 6

F.D.

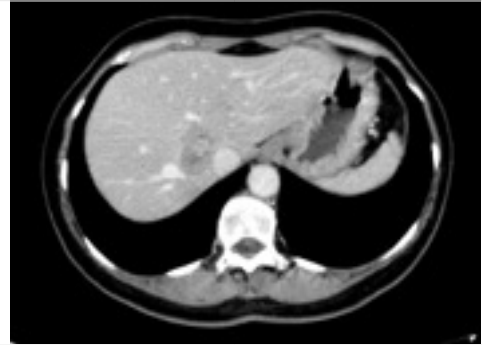
Sesso: F

Età: 56

Indicazione: metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto

CENNI ANAMNESTICI

Pregressa emicolectomia destra + annessiectomia destra + omentectomia per adenocarcinoma del colon ascendente (pT4N1Mx; G2/G3) chemiotrattato con risposta parziale e successiva esecuzione di TACE; all'imaging pre-operatorio lesione paracavale che inglobava l'inosculo delle vene sovraepatiche in vena cava inferiore.

IMAGING PRE-OPERATORIO**INTERVENTO CHIRURGICO (03/04/2013)**

Tipo	<i>Ante-situm</i>
Resezione	<i>Wedge S7, resezione IVC + inosculo delle tre VSE (resezione mediana)</i>
IVC	<i>Sostituzione vascolare con protesi in Dacron</i>
VSE	<i>Ricostruzione VSE dx e sx con interposizione di graft venosi iliaci</i>
Vena Porta	<i>NA (perfusione)</i>
Arteria Epatica	<i>NA (perfusione)</i>
Via biliare	<i>NA</i>

Shunt porto-cava temporaneo: no

Circolazione extra-corporea: sì

Fase anepatica: 115'**Ischemia fredda: 100'****Durata totale: 765'****Perdite: 7000 mL****OUTCOME**

Terapia Intensiva (gg)	<i>5</i>
Degenza totale (gg)	<i>10</i>
Complicanze	<i>No</i>
Follow-up	<i>A 365 giorni la paziente è viva e libera da malattia dopo resezione di localizzazione polmonare</i>

IMAGING INTRA/POST-OPERATORIO

CASO 7

G.P.

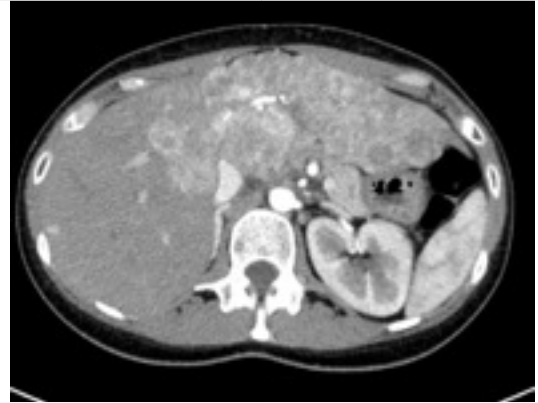
Sesso: F

Età: 37

Indicazione: epato-colangiocarcinoma

CENNI ANAMNESTICI

Diagnosi incidentale di massa epatica con relativo risparmio dei soli segmenti posteriori di destra; in anamnesi pregressa lumpectomia della mammella sinistra per fibroadenoma

IMAGING PRE-OPERATORIO**INTERVENTO CHIRURGICO (09/04/2013)**

Tipo	<i>Ex-vivo Ex-situ</i>
Resezione	<i>Epatectomia sinistra allargata ad S5-S8 + S1 + resezione IVC</i>
IVC	<i>Sostituzione vascolare con protesi in Dacron</i>
VSE	<i>Reimpianto termino-laterale di VSE dx e VSE accessoria su protesi</i>
Vena Porta	<i>termino-terminale</i>
Arteria Epatica	<i>termino-terminale</i>
Via biliare	<i>Bilio-digestiva</i>

Shunt porto-cava temporaneo: sì

Circolazione extra-corporea: no

Fase anepatica: 232'**Ischemia fredda: 180'****Durata totale: 770'****Perdite: 2300 mL****OUTCOME**

Terapia Intensiva (gg)	4
Degenza totale (gg)	28
Complicanze	<i>Fistola biliare (IIIb)</i>
Follow-up	<i>Viva a 359 giorni con ricorrenza di malattia a livello vertebrale</i>

IMAGING INTRA/POST-OPERATORIO

CASO 8

BL. C.

Sesso: F

Età: 32

Indicazione: colangiocarcinoma intraepatico

CENNI ANAMNESTICI

Diagnosi incidentale di colangiocarcinoma intraepatico Stadio IVB sottoposta a chemioterapia sec. Gemox in risposta parziale. All'imaging sovvertimento pressoché completo del lobo epatico di dx con effetto compressivo sulla IVC ed infiltra le VSE dx, intermedia e più distalmente la sx e contrae rapporto di contiguità con peduncolo glissoniano di destra.

IMAGING PRE-OPERATORIO**INTERVENTO CHIRURGICO (13.05.2013)**

Tipo	<i>Ex-vivo ex-situ</i>		
Resezione	<i>Epatectomia destra allargata ad S1 ed S4 + resezione cavale + Ablazione S3</i>		
IVC	<i>Sostituzione cavale con VCI da donatore cadavere criopreservato</i>		
VSE	<i>Reimpianto della VSE sinistra sulla VCI</i>		
Vena Porta	<i>Termino-terminale</i>		
Arteria Epatica	<i>Termino-terminale</i>		
Via biliare	<i>Termino-terminale</i>		
Shunt porto-cava temporaneo: sì		Circolazione extra-corporea: no	
Fase anepatica: 160'	Ischemia fredda: 147'	Durata totale: 825'	Perdite: 2300 mL

OUTCOME

Terapia Intensiva (gg)	3
Degenza totale (gg)	21
Complicanze	No
Follow-up	<i>A 325 giorni la paziente è viva con ricorrenza di malattia a livello polmonare</i>

IMAGING INTRA/POST-OPERATORIO

RISULTATI DELLA CASISTICA DI CENTRO

Da Febbraio 2011 a Maggio 2013 sono state eseguite presso il nostro centro 8 resezioni epatiche con tecnica *ex-situ*.

Il 37.5% dei pazienti era di sesso maschile, il 62.5% di sesso femminile; l'età media di 53 ± 15.8 anni (mediana 52.5; range 32 → 74).

Tutti i pazienti operati con tecnica *ex-situ* erano affetti da neoplasie maligne giudicate non resecabili tramite chirurgia tradizionale ed erano stati avviati a trattamenti di tipo palliativo. Prima di realizzare ogni singolo caso è stato interpellato il Comitato Etico locale che ha acconsentito all'esecuzione dell'intervento.

Le neoplasie maligne erano rappresentate da:

- Colangiocarcinoma (I-CCA + H-CCA): 50%
- Epatocarcinoma (HCC): 12.5%
- Metastasi epatiche da Carcinoma del Colon-Retto (CRLM): 12.5%
- Metastasi epatiche da Pancreatoblastoma: 12.5%
- Metastasi epatiche da Adk surrene: 12.5%

Nel 100% dei casi era documentata pre-operatoriamente un'infiltrazione vascolare di almeno una struttura tra: vena cava inferiore (IVC), vena sovraepatica di destra (RHV), mediana (MHV) e di sinistra (LHV), tronco principale della vena porta (PV) e/o sue diramazioni principali (destra RPV e sinistra LPV); in particolare nel 87.5% era coinvolta più di una struttura vascolare maggiore, nel 12.5% era coinvolta la IVC; nessun paziente aveva coinvolgimento della sola PV o di una sola vena sovraepatica (HV). Per quanto riguarda le condizioni pre-operatorie del fegato il 62.5% dei pazienti

trattati era stato sottoposto a chemioterapia prima dell'intervento, il 12.5 % era affetto da cirrosi epatica in buon compenso epatico (CPT-A, MELD 7, non varici esofagee) ed il 25% aveva un fegato normale.

Quattro pazienti (50%) sono stati sottoposti a resezione *ex-situ* con tecnica *ex-vivo*, 4 con tecnica *ante-situm*. Il 75% dei pazienti è stato sottoposto a resezione epatica maggiore (resezione di un numero di segmenti ≥ 4 secondo la definizione di Reddy¹³⁵) in particolare sono stati resecati una media di 4.35 ± 1.84 segmenti/paziente con una mediana di 5 noduli per paziente (range 1 \rightarrow 6 segmenti).

Il 100% degli organi è stato perfuso tramite la vena porta ed il 56.25% ha avuto anche una perfusione arteriosa; nel 100% dei casi è stata utilizzata soluzione di Celsior per la perfusione ipotermica.

Nel 62.5% degli interventi si è fatto ricorso alla circolazione extracorporea mediante utilizzo di by-pass veno-venoso femoro-porto-ascellare mentre lo shunt porto-cava temporaneo è stato utilizzato nel 37.5% dei pazienti.

La VCI è stata sostituita nel 100% dei casi con re-anastomosi delle vene sovraepatiche residue; nell'87.5% dei casi è stata utilizzata una protesi vascolare in Dacron e nel 12,5% la IVC è invece stata sostituita con un segmento di vena cava criopreservata da donatore cadavere isogruppo.

La durata media della fase anepatica è stata di 160.6 ± 122.5 minuti, la mediana di 110 minuti (range 82 \rightarrow 412), L'ischemia fredda media (CIT) è stata di 147 ± 103 minuti (mediana 100 minuti, range 82 \rightarrow 368 minuti) e la durata media dell'intero intervento è stata di 731 ± 89 minuti con una mediana di 765 minuti e un range tra 570 \rightarrow 825 minuti.

Le perdite ematiche stimate sono state consistenti con una media di 4425 ± 2571 mL ed una mediana di 3650 mL con range da 2000 \rightarrow 9000 mL.

Come indicatori di outcome abbiamo analizzato:

- Degenza in terapia intensiva: media 11 ± 14 giorni ed una degenza mediana di 6 giorni (range 2 → 45).
- Complicanze peri-operatorie, classificate secondo Dindo-Clavien (D-C) sono state così ulteriormente suddivise:
 - D-C I-II: 50%
 - D-C ≥ 3 : 50%

Nessun paziente della nostra serie ha sviluppato insufficienza epatica post-resettiva.

- Durata della degenza che è stata in media di 54.37 ± 52.7 giorni con una mediana di 32.5 giorni e un range 10 → 162 giorni considerando anche l'unico paziente mai dimesso per decesso intra-ospedaliero che scende ad una media di 39 ± 32 giorni con una mediana di 28 giorni ed un range di 10 → 101 giorni se si considerano i pazienti che sono stati dimessi dopo la chirurgia.
- Radicalità oncologica che è stata ottenuta nel 75% dei casi resecati; nel restante 25% la scarsa entità del FRL ha limitato la possibilità di ottenere un R0 microscopico.
- Mortalità peri-perioperatoria (entro i 90 giorni dall'intervento) nella nostra casistica è stata nulla.

L'analisi della sopravvivenza dei nostri pazienti risulta poco indicativa data la scarsa numerosità campionaria e l'ampia variabilità delle patologie considerate (Fig. 30)

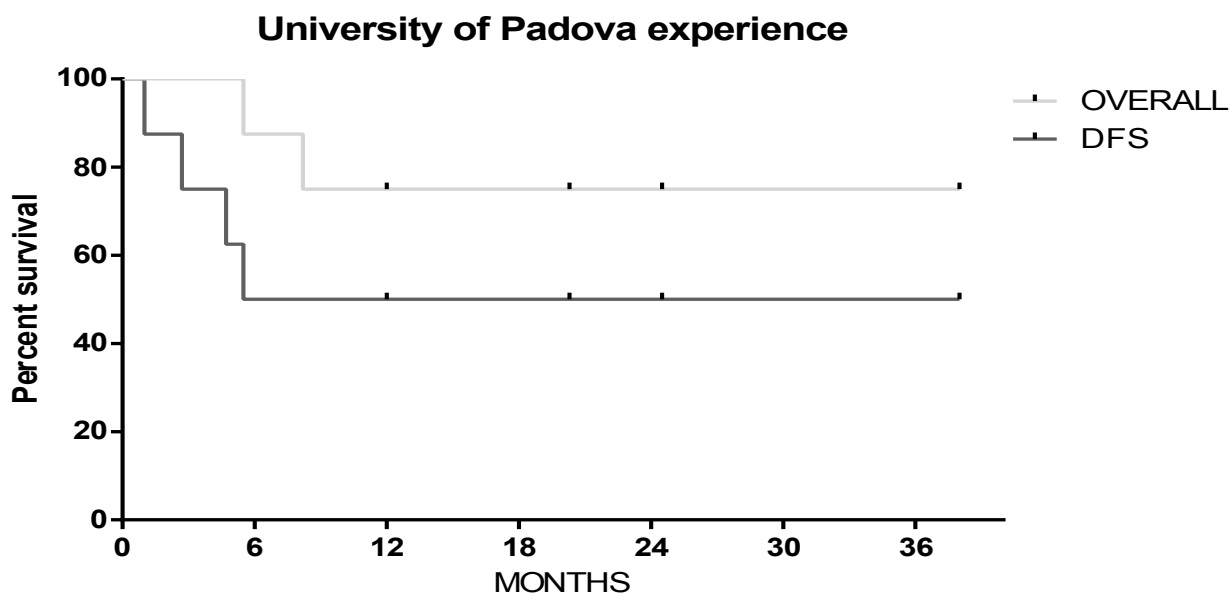


Fig. 30

	1 month	3 months	6 months	1 year	5 years	10 years
OVERALL	100	100	87.5	75	-	-
DFS	87.5	75	50	50	-	-

Con una DFS mediana di 21.75 mesi.

La mortalità globale, nel corso del follow-up medio di 493 giorni, è stata del 25% (12,5% per sepsi e 12.5% per ricorrenza di malattia).

Il 66.6% dei pazienti in vita è attualmente libero da malattia neoplastica, il 33.3% è vivo con recidiva di malattia in trattamento chemioterapico ed in buone condizioni cliniche generali.

APPLICAZIONE CLINICA DELLA METODICA: DISCUSSIONE

La chirurgia resettiva epatica ex-situ ex-vivo, non ha ottenuto ampi consensi soprattutto a causa delle enormi difficoltà tecniche e degli alti tassi di morbidità e mortalità. I primi casi descritti da Pylchmayer agli inizi degli anni '80 riportavano una mortalità addirittura del 30%. Negli anni a seguire solo casi sporadici sono stati pubblicati in letteratura, proprio in considerazione dell'elevato impegno tecnico e dell'alto tasso di morbidità e mortalità e tale metodica è stata abbandonata.

La nuova era della chirurgia oncologica ha definito nuovi concetti di resecabilità abbandonando il vecchio paradigma della chirurgia resettiva “cosa è possibile resecare” a favore del nuovo concetto “cosa deve rimanere”. Tale nuova concezione di resecabilità prevede che vengano rispettati alcuni fondamentali criteri:

- 1) resezione radicale (R0) come obiettivo fondamentale del trattamento chirurgico
- 2) mantenimento di un adeguato inflow vascolare venoso
- 3) mantenimento dell'outflow attraverso le vene sovraepatiche
- 4) mantenimento del regolare drenaggio biliare
- 5) quantificazione del volume epatico residuo
- 6) possibilità di eseguire ricostruzioni vascolari delle vene epatiche e della vena cava

Queste nuove concezioni hanno consentito di estendere i criteri di resecabilità anche nei casi di neoplasie localmente avanzate considerate inoperabili con la chirurgia convenzionale.

La chirurgia epatica ex-situ ex-vivo permette di realizzare resezioni estremamente complesse e ricostruzioni vascolari che non sarebbero tecnicamente realizzabili tramite chirurgia tradizionale con l'organo nella naturale posizione anatomica. Questo tipo di approccio chirurgico deve essere proposto

in casi particolare altamente selezionati come un trattamento potenzialmente curativo in alternativa a opzioni puramente palliative. Le indicazioni chirurgiche per questo tipo di intervento restano l'argomento di principale discussione. La maggior parte dei casi riportati in letteratura riguardano l'applicazione di tale tipo di chirurgia per il trattamento di metastasi epatiche , tuttavia è descritta anche l'applicazione per i tumori primitivi del fegato come il colangiocarcinoma , l'epatocarcinoma e rari tumori della vena cava.

La chirurgia epatica resettiva ex-situ ex-vivo prevede il confezionamento di un by-pass venoso che potrebbe ipoteticamente incrementare il rischio di morbidità e mortalità.

Sperimentalmente il nostro gruppo di ricerca ha ideato e realizzato un modello di chirurgia ex-situ con by-pass portocavale che non prevede il ricorso alla circolazione extra-corporea.

Questo modello sperimentale è stato traslato alla clinica con la realizzazione di chirurgia su banco senza confezionamento di circolazione extra-corporea.

Nei casi che abbiamo descritto non è stata osservata mortalità post-operatoria a 90 giorni dall'intervento chirurgico anche se il tasso di morbidità rimane ancora consistente.

In conclusione riteniamo che l'autotrapianto di fegato può rappresentare, in casi altamente selezionati, un importante strumento terapeutico per trattare con intento potenzialmente curativo lesioni epatiche altrimenti non operabili con chirurgia tradizionale.

Infine questo tipo di intervento chirurgico dovrebbe essere eseguito solo in centri ad alto volume e di alta specialità in chirurgia epatobiliare e trapianto di fegato vista l'elevata complessità delle procedure chirurgiche messe in atto e la gestione delle complicanze nel post-operatorio.

Riferimenti bibliografici

Tsim NC, Frampton AE, Habib NA, et al: Surgical treatment for liver cancer. *World J Gastroenterol* 6:927, 2010(Review)

Raab R, Schlitt HJ, Oldhafer KJ, et al: Ex-vivo resection techniques in tissue-preserving surgery for liver malignancies. *R Langenbecks Arch Surg* 385:179, 2000

Gringeri E, Polacco M, D'Amico FE, et al: A new liver autotransplantation technique using subnormothermic machine perfusion for organ preservation in a porcine model. *Transplant Proc* 43:997, 2011

Gruttadauria S, Marsh JW, Bartlett DL, et al: Ex situ resection techniques and liver autotransplantation: last resource for otherwise unresectable malignancy. *Dig Dis Sci* 50:1829, 2005