

Utilizzo del Floating Ball® nella chirurgia resettiva del carcinoma epatocellulare in pazienti cirrotici

I. DI CARLO, A. TORO, M. SOFIA, F. SPARATORE, A. GALIA¹, D. VASTA², D. PATANÈ³,
P.A. MALFA³, G. CORSALE³, R. SICILIANO⁴

RIASSUNTO: Utilizzo del Floating Ball® nella chirurgia resettiva del carcinoma epatocellulare in pazienti cirrotici.

I. DI CARLO, A. TORO, M. SOFIA, F. SPARATORE, A. GALIA,
D. VASTA, D. PATANÈ, P.A. MALFA, G. CORSALE, R. SICILIANO

Il carcinoma epatocellulare ha visto aumentare negli ultimi decenni le possibilità di cura con un quasi annullamento della mortalità chirurgica perioperatoria e un ampliamento delle opzioni terapeutiche. Viene di seguito riportata l'esperienza iniziale degli Autori nel trattamento chirurgico degli HCC con l'ausilio del Floating Ball®.

Sono stati presi in considerazione i pazienti affetti da carcinoma epatocellulare osservati nel Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Trapianti d'Organo e Tecnologie Avanzate dell'Università di Catania (Divisione Clinicizzata di Chirurgia d'Urgenza dell'Azienda Ospedaliera "Cannizzaro"), da gennaio 2000 a dicembre 2004. Di questi pazienti sono stati considerati i seguenti parametri: età, sesso, infezione da virus epatitici, classe di Child, modalità diagnostica, terapia chirurgica, terapie palliative, morbilità, mortalità e decorso durante il periodo di follow-up. Dei pazienti operati sono stati presi in considerazione anche la durata dell'intervento chirurgico, le perdite ematiche intraoperatorie, la durata del clampaggio vascolare e la durata del ricovero. La resezione epatica è stata praticata in 6 dei 26 pazienti, tutti in classe A di Child. Il tasso di resecabilità è stato del 31,8%. Il Floating Ball® è stato utilizzato per le resezioni epatiche a partire da gennaio 2003. La mortalità operatoria è stata dello 0%. La morbilità è consistita in un versamento ascitico ed in un versamento pleurico. L'uso del Floating Ball® ha permesso tranne in un caso di eseguire una resezione priva di complicanze emorragiche senza far ricorso al clampaggio.

SUMMARY: Use of the Floating Ball® for hepatic resection in cirrhotic patients affected by hepatocellular carcinoma.

I. DI CARLO, A. TORO, M. SOFIA, F. SPARATORE, A. GALIA,
D. VASTA, D. PATANÈ, P.A. MALFA, G. CORSALE, R. SICILIANO

Done to the improvement of knowledges in hepatic surgery and postoperative care, hepatocellular carcinoma (HCC) has been treated more and more frequently by hepatic resection. Aim of this study is to report an initial series of patients affected by HCC treated by hepatic resection utilizing a new water-cooled, high-density, monopolar device, the Tissuelink Monopolar Floating Ball® (Tissuelink Medical Inc., Dover, NH, USA), in order to avoid bleeding during hepatic surgery.

Sex, age, kind of disease, viral and Child status, type of surgical procedure, in association to length of surgical procedure, blood loss, utilization of the vascular clamping of the liver, hospital stay, morbidity and mortality have been analyzed.

Six liver resections have been performed utilizing this new device. No vascular clamping was established except one. No mortality was recorded. Morbidity was ascites in one case and pleural effusion in a second one.

In conclusion the Floating Ball® reduces the intraoperative bleeding during hepatic resection in patients with HCC.

KEY WORDS: Carcinoma epatocellulare - Chirurgia - Floating Ball®.
Hepatocellular carcinoma - Surgery - Floating Ball®.

Università degli Studi di Catania
Azienda Ospedaliera "Cannizzaro", Catania
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Trapianti d'Organo e Tecnologie Avanzate
Divisione Clinicizzata di Chirurgia d'Urgenza
(Direttore: Prof. F. Latteri)
Servizio di Anatomia Patologica
(Direttore: Dott. G. Grasso)
MEDLAB Laboratorio Analisi, Catania
(Direttore: Dott. D. Vasta)
Azienda Ospedaliera "Cannizzaro", Catania
Dipartimento d'Immagini
(Direttore: Dott.ssa M. Mandalà)
Azienda USL n° 3, Catania
Presidio Ospedaliero di Giarre
Divisione di Medicina Generale
(Direttore: Prof. R. Siciliano)

© Copyright 2005, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Introduzione

Il carcinoma epatocellulare (HCC) ha visto aumentare negli ultimi decenni le possibilità di cura con un quasi annullamento della mortalità chirurgica perioperatoria e l'ampliamento delle opzioni terapeutiche.

Grazie soprattutto ad una forte azione mediatica, i centri specialistici in cui viene praticato il trapianto di fegato hanno da tempo calamitato l'attenzione dei pazienti cirrotici affetti da HCC anche se, grazie ai

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI OSSERVATI.

	<i>n pazienti</i>
Maschi	18 (69,2%)
Femmine	8 (30,8%)
Età media (anni)	70,4
HCV	23 (88,5%)
HCV+HBV	1 (3,8%)
Child A	15 (57,7%)
Child B	9 (34,6%)
Child C	2 (7,7%)
IGC 15*	6 (23%)
IGC 15' valore medio**	10%
Diabete	12 (46,1%)
ALT (3xN)***	6 (23%)

Legenda

* Numero pazienti sottoposti al test della clearance del verde indocianina (IGC) a 15 minuti.

** Valore medio preoperatorio dell'IGC nei 6 pazienti operati.

*** Numero pazienti con valore di ALT tre volte superiore alla norma.

progressi nel campo dell'emergenze, il numero dei donatori continua a diminuire ed il numero di trapianti continua ad essere inferiore a quelle che sono le aspettative dei pazienti in lista d'attesa e dei loro parenti. Per questo motivo la chirurgia resettiva rimane di fatto la terapia elettiva, supportata dall'immissione sul mercato di un numero sempre crescente di dispositivi atti a renderla sempre più sicura.

Viene di seguito riportata l'esperienza iniziale degli Autori nel trattamento degli HCC con l'ausilio del Floating Ball®.

Pazienti e metodi

Sono stati presi in considerazione i pazienti affetti da carcinoma epatocellulare osservati nel Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Trapianti d'Organo e Tecnologie Avanzate dell'Università di Catania (Divisione Clinicizzata di Chirurgia d'Urgenza dell'Azienda Ospedaliera "Cannizzaro", da gennaio 2000 a dicembre 2004.

Di questi pazienti sono stati considerati i seguenti parametri: età, sesso, infezione da virus epatitici, classe secondo Child, modalità diagnostica, terapia chirurgica, terapie palliative, morbi-

TABELLA 2 - ACCURATEZZA DIAGNOSTICA IN RELAZIONE ALLA METODICA STRUMENTALE UTILIZZATA E CARATTERISTICHE DEL TUMORE.

<i>Esame strumentale</i>		<i>Accuratezza diagnostica</i>
Ecografia	7 paz.	100%
TC	16 paz.	81%
Angio-LUF	3 paz.	100%
<i>Caratteristiche del tumore</i>		<i>n pazienti</i>
<i>Sede</i>		
	Destra	15
	Sinistra	8
	Bilaterali	3
<i>Numero</i>		
	Singolo	16
	Multiplo	10
<i>Dimensioni</i>		
	< 3 cm	20
	> 3 cm	6

lità, mortalità e decorso durante il periodo di follow-up. In tutti i pazienti sono stati valutati i parametri ematici di funzionalità epatica (protidogramma, fattore VII, fattore V) ed il dosaggio dell'alfa-fetoproteina. Per la diagnosi il primo esame strumentale è stata l'ecografia epatica, quindi la TC spirale completata dall'angiografia con iniezione di lipiodol ultrafluid (LUF), seguita a 15 giorni dalla TC spirale.

I pazienti Child A da operare sono stati sottoposti al test della clearance del verde indocianina (IGC 15') al fine di poter applicare l'algoritmo decisionale di Makuuchi. Quest'ultimo (Fig.1) rappresenta uno schema decisionale che correla la funzionalità del fegato cirrotico all'esatta quantità di fegato che può essere resecata, al fine di evitare l'insufficienza epatica post-operatoria. Il test dell'IGC 15' consiste nel somministrare per via endovenosa 0,5 mg/kg del marcatore ed effettuare un prelievo dopo 15 minuti. L'esame spettrofotometrico fornisce, in percentuale, la quantità di colorante vitale presente nel sangue periferico. Il valore ottenuto, rapportato all'algoritmo succitato, stabilisce la quantità di parenchima che è possibile resecare.

Dei pazienti operati sono stati presi in considerazione anche i seguenti parametri: durata dell'intervento chirurgico, perdite ematiche intraoperatorie, durata del clampaggio vascolare e durata del ricovero.

Il follow-up è stato effettuato mediante dosaggio di alfa-fetoproteina e controlli TC a 3, 6 e 12 mesi. Dopo il primo anno i controlli sono stati effettuati semestralmente.

Risultati

Dal gennaio 2000 al dicembre 2004 sono stati osservati 26 malati affetti da HCC, 18 uomini (69%) e

TABELLA 3 - MODALITÀ DI RESEZIONE EPATICA.

<i>Tipo di intervento</i>	
Epatectomia destra	1
Sezionectomia laterale sinistra [#]	2
Segmentectomia	3
Resezione limitata	1
<i>Tipo di transezione</i>	
Floating Ball®+Kellyclasia+CUSA*	1
Floating Ball®+Kellyclasia	4
Kellyclasia	2
<i>Tipo di clampaggio</i>	
Pringle	1 (6 min)
EVT ^o	1 (3 min)
<i>Tempo della transezione</i>	20 min (range 10-55 min)
<i>Controllo biliare della trancia</i>	Bleu di metilene
<i>Perdite ematiche</i>	150 ml (50-300 ml)
<i>Margine di resezione</i>	1-3 cm

Legenda

- # Secondo la classificazione di Brisbane 2000 (6).
- * Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator.
- o Esclusione Vascolare Totale.

8 donne (31%) con età media di 70.4 anni (range 53-82 anni). Ventitrè pazienti presentavano un'infezione cronica da virus dell'epatite C ed uno aveva una contemporanea infezione da virus B; i restanti due erano negativi per HCV e HBV. La maggior parte dei pazienti era in classe A di Child (57,7%) (Tab.1). L'alfa-fetoproteina era maggiore di 400 ng/ml solo in 1 paziente (3,8%), nei restanti era compresa tra 20 e 400 ng/ml. Le modalità diagnostiche e le caratteristiche del tumore sono elencate nella Tabella 2. In tre casi l'angio-LUF ha evidenziato noduli che nè la TC nè l'ecografia avevano diagnosticata raggiungendo un'accuratezza diagnostica del 100%.

La resezione epatica è stata praticata in 6 dei 26 pazienti, tutti in classe A di Child. In questi pazienti il valore medio preoperatorio del test dell'IGC 15' è stato del 10%. Il tasso di reseccabilità è stato del 31,8%, leggermete superiore rispetto alle percentuali presenti in letteratura (1). I dati inerenti l'intervento chirurgico sono riportati nella Tabella 3.

La chemoembolizzazione intra-arteriosa (CEAT) è stata eseguita in 11 pazienti, di cui 7 in classe A, 3 in

classe B e 1 in classe C di Child. Dei pazienti trattati con CEAT, 4 erano candidabili alla chirurgia, ma volontariamente hanno rifiutato l'intervento chirurgico. Dei restanti pazienti, 6 non erano suscettibili di alcun trattamento nè curativo, nè palliativo (tutti in classe B con localizzazioni multiple e scompenso ingravescente) e 3 hanno rifiutato qualsiasi trattamento o sono stati persi in corso di studio.

La mortalità operatoria è stata dello 0%. La morbidità è consistita in un versamento ascitico, regredito con terapia medica dopo 40 giorni, ed in un versamento pleurico accompagnato da un ematoma infetto sottocutaneo della parete addominale, drenato e guarito per seconda intenzione.

Durante il follow-up dei pazienti operati (Tab. 4), un paziente è deceduto per insufficienza epatica sei mesi dopo l'intervento senza recidiva, mentre un secondo è deceduto dopo 2 anni per cause non correlate alla malattia (incendio nella propria abitazione), anch'egli senza recidiva. Altri due pazienti sono vivi ma con recidiva. Un primo paziente è stato sottoposto ad una duplice contemporanea resezione epatica (lobectomia sinistra e resezione limitata del IV segmento a distanza di 12 mesi dal primo intervento), ma ha in atto una recidiva, a 21 mesi, sul lobo caudato trattata con radiofrequenza con tecnica percutanea TC-guidata. Un secondo paziente ha avuto una recidiva a distanza di un anno e mezzo dall'intervento, che è stata trattata con RF. Frattanto è stato inviato per il trapianto di fegato nel centro di riferimento regionale. Due pazienti sono attualmente in follow-up liberi da malattia.

Degli 11 pazienti sottoposti a CEAT, 6 (54.5%) sono deceduti per progressione della malattia neoplastica (5 paz.) o cirrotica (1 paz.) in un periodo compreso tra 4 e 22 mesi. Dei rimanenti 5 pazienti (45,6%), 4 (80%) hanno tutti una malattia in progressione con una sopravvivenza post-CEAT compresa tra 4 e 18 mesi (Tab. 5). La sopravvivenza media è stata di 14,8 mesi, compresa tra 4 e 22 mesi. Dei pazienti sottoposti a CEAT, uno solo (20%) ha avuto una remissione parziale con riduzione del nodulo di circa la metà del diametro iniziale (Fig. 2). Tutti i pazienti Child B sottoposti a terapia con CEAT hanno virato verso lo stadio C di Child nel periodo post-procedura con gravi condizioni di insufficienza epatica che hanno imposto un lungo periodo di degenza per la risoluzione delle varie complicanze.

Discussione

Nella nostra casistica l'esame TC post-LUF ha avuto un'accuratezza diagnostica del 100%. Anche se la casistica è esigua, la clearance del verde indocianina si è dimostrata un test affidabile per la valutazione

TABELLA 4 - SOPRAVVIVENZA ATTUALE DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A RESEZIONE EPATICA.

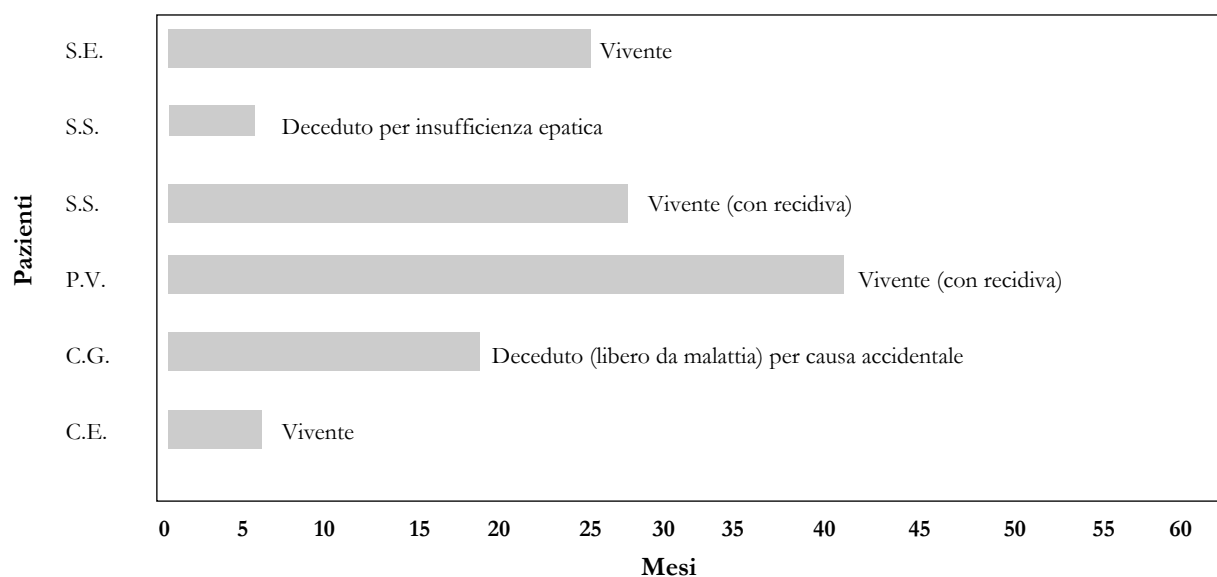


TABELLA 5 - FOLLOW-UP DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A CEAT.

Paziente	Child	Stato malattia	Tempo di follow-up	Modalità di evoluzione	Condizione attuale
B.L.	A	Stazionario	1 mese	1 nodulo	Vivente
B.P.	A	Progressione	19 mesi	Da 1 a 3 noduli	Deceduto per progressione della malattia cirrotica
B.N.	A	Stazionario	10 mesi	1 nodulo	Vivente
B.A.	A	Progressione	22 mesi	Da 1 a 4 noduli	Deceduto per progressione della malattia neoplastica
C.M.	C	Progressione	4 mesi	Da 1 a 5 noduli	Deceduto per progressione della malattia neoplastica
G.M.	A	Stazionario	20 mesi	1 nodulo	Vivente
M.F.	A	Progressione	1 mese	Da 1 a 5 noduli	Vivente
M.S.	B	Progressione	14 mesi	Da 2 a 4 noduli	Deceduto per progressione della malattia neoplastica
B.R.	A	Progressione	17 mesi	Da 1 a 5 noduli	Deceduto per progressione della malattia neoplastica
R.G.	B	Progressione	17 mesi	Da 1 a 4 noduli	Deceduto per progressione della malattia neoplastica
P.V.	B	Progressione	14 mesi	1 nodulo	Vivente

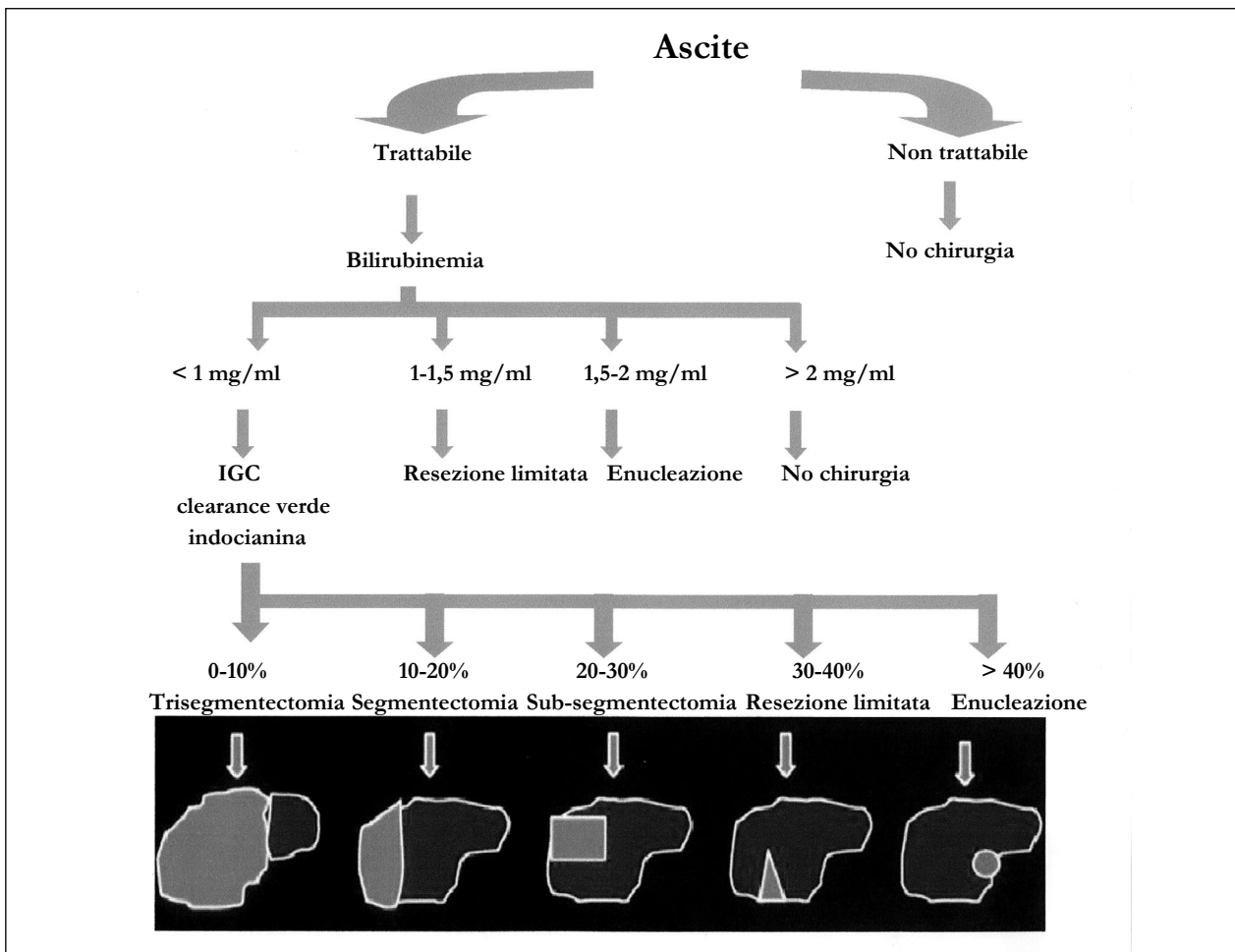


Fig. 1 - Algoritmo di Makuuchi.

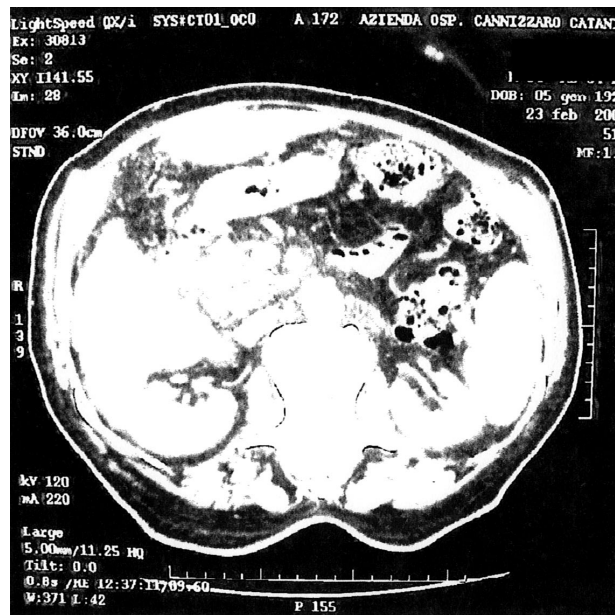
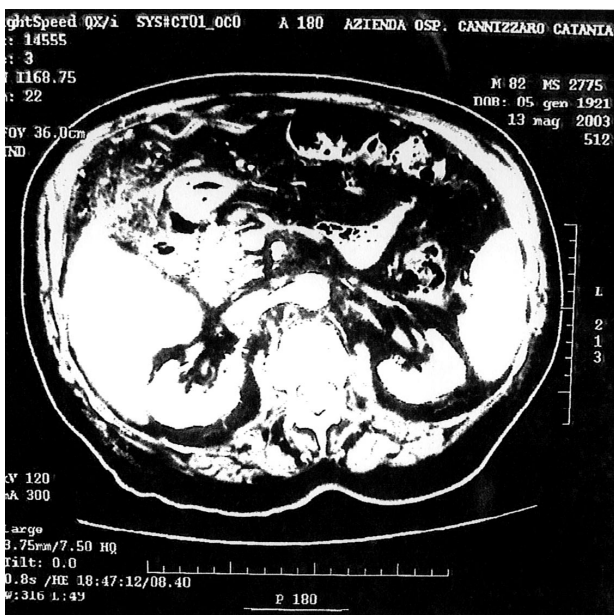
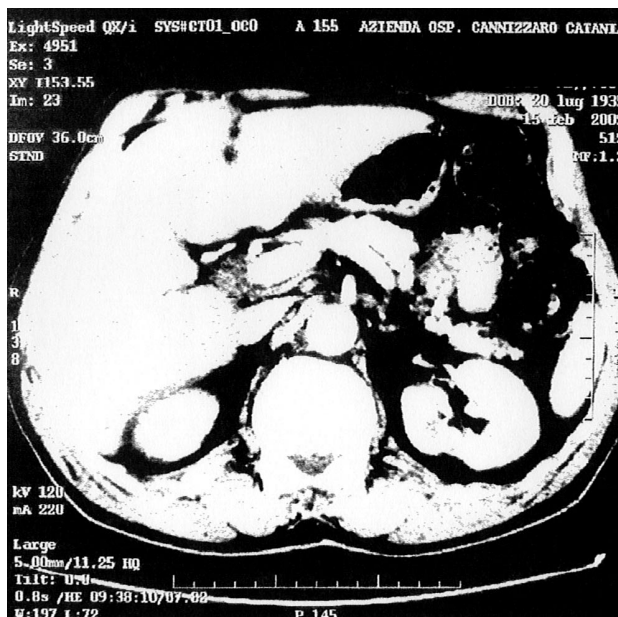


Fig. 2. a) TC-CEAT: HCC del segmento Vi del fegato; b) TC dello stesso paziente 21 mesi dopo la prima CEAT. È evidente una riduzione del diametro della neoplasia.



a



b

Fig. 3 - a) TC: nodulo di HCC nel segmento III del fegato; b) Pezzo operatorio di resezione cuneiforme che comprende il tumore con margini macroscopicamente indenni.

della funzionalità epatica (2). In effetti, grazie anche all'impiego dell'algoritmo di Makuuchi, non abbiamo registrato alcuna mortalità operatoria a 30 giorni. Tuttavia in un paziente, nonostante il risultato dell'IGC 15' sia stato del 15% e, in accordo con i dati precedentemente citati, sia stato pertanto sottoposto ad una sub-segmentectomia, si è avuto lo sviluppo di una insufficienza epatica ingravescente che lo ha portato a morte dopo sei mesi dall'intervento.

Complicanze si sono avute in due pazienti diabetici (uno insulino-dipendente, uno in terapia con ipoglicemizzanti orali). Questa malattia rappresenta attualmente la principale variabile indipendente di rischio in questi malati (3).

La chirurgia resettiva deve essere quanto più regolata possibile, ovvero oltre ad asportare la neoplasia deve essere asportato il territorio portale relativo, al fine di non lasciare in situ possibili trombi neoplastici

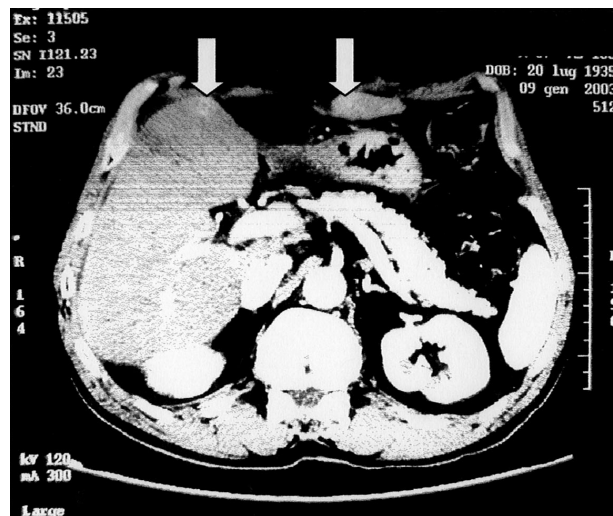


Fig. 4 - Stesso caso della figura 3. Recidiva sulle due zone speculari in cui è stata effettuata la resezione cuneiforme.

che possono essere il punto di partenza per eventuali recidive. Questo potrebbe spiegare quello che è successo in un paziente del nostro gruppo in cui ad una prima resezione limitata (Fig. 3) è seguita una recidiva esattamente sulle due zone speculari in cui tale resezione era stata effettuata (Fig. 4). Va osservato che talvolta la funzionalità residua non permette una resezione segmentaria, che rappresenta il tipo di escissione minima per asportare il corrispondente territorio portale.

L'uso del Floating Ball® ha permesso di eseguire una resezione priva di complicanze emorragiche senza far ricorso al clampaggio, ad eccezione di un paziente in cui, nonostante la normalità dei parametri emocoagulativi e pressori, non è stato possibile eseguire la resezione per l'eccessivo sanguinamento della trancia di resezione (4).

La resezione epatica non si pone come alternativa al trapianto di fegato ma può essere considerata come terapia "sinergica" in questi pazienti. Difatti, essendo essi in un programma di follow-up molto stretto, la recidiva dopo resezione epatica è diagnosticata in fase iniziale così che il trapianto è sempre possibile, con il vantaggio che il paziente ha guadagnato il periodo di tempo intercorso tra la resezione e l'eventuale trapianto. Nella nostra casistica la CEAT è stata utilizzata per trattare tutti i pazienti in cui non era possibile effettuare alcuna terapia curativa (trapianto o resezione). I risultati indicano che la sopravvivenza è scadente, ma soprattutto la metodica non è indicata nei pazienti oltre la classe A di Child per la grande probabilità che si verifichi un'insufficienza epatica.

La radiofrequenza e la meno costosa iniezione percutanea di etanolo (PEI), così come la CEAT, sono metodiche che dovrebbero essere usate allorché non esiste lo spazio per la chirurgia resettiva, cioè come terapia palliativa o in attesa (come ponte) del trapianto (5).

Bibliografia

1. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362:1907-1917.
 2. Belghiti J, Ogata S. Assessment of hepatic reserve for the indication of hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 1-3.
 3. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Durand F, Abdalla E, Degott C, Degos F, Farges O, Belghiti J. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*, 2004; 10:69-73.
 4. Di Carlo I, Barbagallo F, Toro A, Sofia M, Guastella G, Latteri F. Hepatic resection using a water-cooled, high-density, monopolar device: a new technology for safer surgery. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 596-600.
 5. Majino PE, Adam R, Bimuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, Perrin H, Awoulay D. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg*, 1997; 226: 688-70.
 6. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadsjeve E, Garden JO, Lau WY, Makuuchi M, Strong RW. Terminology committee of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2(3): 333-339.
-