

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'HCC.

Nicoli N, Gambino G.

UNITA' OPERATIVA DI CHIRURGIA GENERALE: Direttore Prof. N. Nicoli

AZIENDA OSPEDALIERA V. CERVELLO REGIONE SICILIA - VIA TRABUCCO 180 – 90146 PALERMO

INTRODUZIONE

Nonostante la larga diffusione dell'ultrasonografia ed il miglioramento delle metodiche di trattamento delle epatopatie croniche, la prognosi dell'HCC non sottoposto a trattamento rimane infausta^(1,2).

In presenza di una buona riserva funzionale epatica la chirurgia resettiva, per la sua potenziale radicalità, rappresenta la strategia terapeutica di prima scelta nel caso di hcc di piccole dimensioni situati sulla superficie epatica. In pazienti selezionati il trapianto di fegato (OLT) rappresenta il gold standard in quanto permette di correggere l'epatopatia di base responsabile della trasformazione neoplastica.^(3,4)

Secondo alcuni autori l'indice di reseccabilità dell'HCC varia tra il 17 ed il 54%^(5,6), inoltre i progressi ottenuti nelle tecniche di imaging e nelle procedure chirurgiche hanno reso la chirurgia resettiva dell'HCC sicura e con bassi indici di mortalità.^(6,7)

In relazione all'epatopatia cronica ed alla possibile multifocalità della neoplasia, negli ultimi anni accanto alla terapia chirurgica resettiva, hanno preso campo nuove metodiche terapeutiche alternative meno invasive come l'alcolizzazione (PEI), la chemioembolizzazione (TACE) e la termoabazione tramite radiofrequenza (RFTA).⁽⁸⁾

Alla luce di queste considerazioni, il trattamento dell'HCC è la risultante dell'analisi di molteplici variabili dipendenti sia dal tumore che dall'epatopatia cronica.

VARIABILI LEGATE AL TUMORE

1. **FOCALITÀ**: L'HCC insorto in fegato normale è di norma originariamente unifocale. L'HCC insorto in fegato cirrotico, avendo nell'epatopatia di base l'eziologia, è da considerarsi una lesione multifocale "ab initio" anche se spesso ciò non è rilevabile strumentalmente nemmeno all'ecografia intraoperatoria (IOUS). Il più delle volte già al momento della diagnosi si presenta come multifocale o con un nodulo di maggiori dimensioni e noduli satelliti.
2. **DIMENSIONI**: varieranno notevolmente soprattutto avendo la possibilità di screenare categorie a rischio come i portatori di epatite cronica HCV e HBV correlate, i cirrotici, gli emocromatosici.
3. **SEDE**: indipendentemente dalle dimensioni la sede condiziona l'approccio terapeutico. Neoplasie anche piccole insorte in adiacenza dei peduncoli glissoniani di primo e secondo ordine o all'ilo sovraepatico possono richiedere, per la loro rimozione il sacrificio di tali strutture e di conseguenza dei territori ad esse afferenti o renderne l'asportazione ad alto rischio. Questo vale soprattutto per le neoplasie insorte in fegato cirrotico ove il sacrificio parenchimale compatibilmente con canoni della chirurgia oncologica deve essere il più limitato possibile.

VARIABILI LEGATE AL PARENCHIMA EPATICO

1. **FEGATO NORMALE**: il fegato sano è dotato di ampio potere rigenerativo tanto da poter tollerare decurtazioni funzionali anche del 60-70%. La possibilità di ampie demolizioni condotte secondo piani anatomici ben precisi in base all'anatomia vascolare permette interventi concettualmente radicali.
2. **FEGATO CIRROTICO**: il fegato cirrotico oltre a perdere la possibilità di rigenerare è anche dotato di una minore riserva funzionale; la combinazione di questi due eventi limita grandemente la possibilità di demolizioni chirurgiche.

INDICAZIONI ALLA TERAPIA CHIRURGICA DELL'HCC

La terapia chirurgica resettiva dell'HCC è tecnicamente fattibile, ma deve essere presa in considerazione, dopo una attenta selezione dei pazienti in base alla funzionalità epatica.

I tumori epatici primitivi, che insorgono su fegato cirrotico, costituiscono la stragrande maggioranza delle osservazioni (90%).

Quando, l'HCC insorge su fegato non cirrotico è spesso diagnosticato tardivamente, ma in assenza di una malattia diffusa coinvolgente entrambi i lobi o di metastasi, è suscettibile di un trattamento chirurgico resettivo. In questi pazienti la resezione chirurgica non è, oltre un certo limite, dipendente dalle dimensioni del tumore, poiché è presente un parenchima epatico sano, dotato di una buona riserva funzionale.⁽⁹⁾

Al contrario, la coesistenza di cirrosi e hcc, limita notevolmente la terapia chirurgica resettiva, ed è strettamente correlata, da un lato con l'assetto funzionale epatico, dall'altro con alcune caratteristiche proprie dell'HCC. A tal proposito, per ciò che concerne le riserve funzionali, la classificazione di Child_Pough è la metodica più affidabile per la selezione dei pazienti candidabili alla terapia chirurgica^(10,11), in particolare, sono passibili di terapia chirurgica, quei pazienti, portatori di una epatopatia cronica, che rientrano nel gruppo A della classificazione. Oltre alla classificazione di Child, M. Makuuchi, per stabilire il grado di aggreibilità chirurgica, considera indispensabile la valutazione del test di ritenzione plasmatica del verde di indocina al 15° minuto (ICG 15). In particolare, pazienti con elevati valori, sarebbero candidabili ad un trattamento meno aggressivo rispetto a pazienti con bassi valori di ICG 15, nei quali sarebbe possibile eseguire resezioni chirurgiche più estese (segmentectomie, epatectomie)⁽¹²⁾.

Negli ultimi anni, l'algoritmo decisionale per il trattamento chirurgico dell'hcc in pazienti epatopatici, si è arricchito di un ulteriore elemento: Bruix sostiene che uno studio dell'emodinamica epatica può fornire ulteriori elementi nelle valutazioni preoperatorie. Secondo questo Autore, sarebbero eleggibili ad un trattamento chirurgico resettivo, quei pazienti con buona riserva funzionale (Child A), con singolo HCC minore di 5 cm di diametro e con un gradiente pressorio all'interno della vena porta inferiore a 10 mmHg⁽¹³⁾.

Per ciò che riguarda, le caratteristiche intrinseche dell'hcc, la terapia resettiva è fattibile in presenza di un tumore di piccole dimensioni, unifocale, con localizzazione superficiale e senza invasione vascolare⁽¹⁴⁾.

TERAPIA CHIRURGICA RESETTIVA

INDICAZIONI	CONTROINDICAZIONI
HCC SINGOLO SUPERFICIALE CHILD A < 5 CM ICG 15 BASSO P.P. <10 mmHg	TROMBOSI PORTALE CHILD B, C LN METASTASI LOC. EXTRAEPATICA HCC DIFFUSO

Elemento importante, da considerare nel trattamento chirurgico dell'HCC, è la indispensabilità della ETG intraoperatoria (IOUS). Nella fattispecie, un atto chirurgico in tali pazienti, non può prescindere dall'esecuzione di una IOUS per 2 motivi: in primo luogo, perché tale metodica permette di identificare lesioni indovate nel parenchima epatico, per le quali la semplice palpazione, data la cirrosi, non proverebbe la loro esistenza; in secondo, l'IOUS consente il riscontro di lesioni minime non accertabili in fase preoperatoria. La loro identificazione, modifica, l'approccio chirurgico consentendo, in caso di satellitosi, un ampliamento della resezione o, per una plurifocalità, il ricorso a procedure chirurgiche non resettive, come la RFTA intraoperatoria ecoguidata.

Da ciò si evince che la strategia chirurgica dell'hcc, prevede oltre alla formula resettiva, anche una di tipo ablativa. In tal senso, l'introduzione della RFTA ha modificato nettamente le prospettive terapeutiche dei tumori primitivi epatici, ed in particolare dell'HCC. In particolare, l'RFTA intraoperatoria trova indicazione per quelle lesioni con diametro minore di 3 cm, intraparenchimali come reperto accessorio all'eco intraoperatoria, in corso di chirurgico resettivo.⁽¹⁵⁾

INDICAZIONI ALL'ESECUZIONE DI RFTA INTRAOPERATORIA

- **HCC < 3 cm NON RAGGIUNGIBILI PER VIA PERCUTANEA**
- **HCC < 3 cm NON ABLABILE PER VIA PERCUTANEA PER VICINANZA AI GROSSI VASI (EV. RFTA VL)**
- **HCC > 3cm CON CLAMPAGGIO PEDUNCOLO EPATICO**
- **HCC RISCONTRATO PLURIFOCALE CON INDICAZIONE CHIRURGICA RESETTIVA DI UN NODULO**
- **HCC INTRAOPERATORIAMENTE PLURIFOCALE**

STRATEGIE TERAPEUTICHE DELL'HCC SU CIRROSI

A seguito dell'affermarsi di metodiche terapeutiche alternative alla chirurgia, quali la TACE e la RFTA è evidente che le indicazioni terapeutiche nell'ambito dell'HCC in cirrosi hanno subito in questi ultimi anni una profonda revisione. Va puntualizzato il fatto che sia per la TACE che per la RFTA il termine "alternativo" deve essere inteso come metodica che consegue lo stesso risultato della chirurgia con mortalità, morbilità ed invasività inferiore. Diverso è il concetto di utilizzare queste metodiche nei casi in cui la chirurgia non è eseguibile. Il concetto di "alternativo" vale soprattutto per la RFTA, in cui l'ablazione termica sostituisce quella chirurgica, mentre si applica meno alla TACE che ottiene una ablazione chimico-ischemica più difficilmente dimostrabile nella sua totalità. La possibilità di utilizzare in maniera combinata (contemporaneamente o in tempi successivi) le tre metodiche introduce poi il discorso del trattamento multimodale dell'HCC. Il protocollo terapeutico deve tenere conto delle variabili della malattia legata da un lato al tumore dall'altro alla cirrosi. La valutazione di quest'ultima diventa preminente per impostare la terapia e si utilizza la classificazione di Child_Pugh. Distinguiamo poi le lesioni in monofocali e plurifocali. Le lesioni monofocali, candidate ideali alla chirurgia, vanno poi valutate per dimensioni.⁽¹⁶⁾

HCC in Child A

Lesioni monofocali < 3 cm.

Possono essere trattate sia con la chirurgia che con la RFTA.

Chirurgia: Sono candidate alla resezione le lesioni superficiali che comportano un modesto sacrificio di parenchima epatico (periferiche) o in sede a rischio per la RFTA (paracolecistiche).

RFTA percutanea: sono candidate ideali le lesioni indovate nel parenchima epatico, non in adiacenza ai grossi vasi o alla colecisti o poste all'ilo epatico. Devono, inoltre, poter essere in sedi raggiungibili dall'ago-elettrodo per via percutanea.

Lesioni monofocali > 3 cm.

Chirurgia: sono operabili lesioni di grosse dimensioni a crescita parzialmente esoepatica o la cui rimozione determini un sacrificio modesto di parenchima. In questo caso, se di grosse dimensioni, più che una resezione epatica verrà effettuata una tumorectomia sulla guida della pseudocapsula del tumore essendo improponibile la rimozione di più segmenti, se questi sono coinvolti dalla massa.

RFTA: viene utilizzata in caso di lesioni > 3 cm, quando la rimozione chirurgica sia da considerarsi a rischio eccessivo. Per tali lesioni, la RFTA percutanea da sola non garantisce una efficacia terapeutica curativa per cui è possibile potenziarne gli effetti associandola alla ischemia epatica. In *via percutanea* mediante catetere a palloncino introdotto con metodica di Seldinger nell'arteria epatica per via angiografica. Al termine dell'ischemia si può procedere alla TACE. In *via chirurgica* si può procedere, dopo clampaggio del peduncolo epatico (manovra di Pringle), a RFTA, così definita "open air" a cielo aperto. In entrambi i casi è prudente eseguire più di un passaggio in modo da coprire con l'ombrello termico tutta la lesione.

Lesioni plurifocali.

In caso di plurifocalità il trattamento di scelta è la TACE. La presenza però di una focalità limitata (2 o 3 lesioni) e soprattutto di una lesione di grosse dimensioni operabile può consentire anche, in una logica di palliazione, un approccio chirurgico eventualmente successivo alla TACE (che in questo caso assume un significato diagnostico oltre che terapeutico). In contemporanea alla chirurgia per la lesione di grosse dimensioni, si affiancherà la RFTA per le lesioni minori. Nel postoperatorio potrebbe comunque sussistere l'indicazione alla TACE per completare il trattamento.

HCC in Child B

Lesioni monofocali.

La cirrosi condiziona pesantemente l'approccio terapeutico e anche per lesioni operabili deve essere attentamente valutata l'indicazione. Si tratta di pazienti ad alto rischio chirurgico in cui è preferibile un trattamento non invasivo come la RFTA associata eventualmente alla TACE selettiva (eseguita sulla sola arteria afferente al tumore). Solo in casi di HCC a crescita esoepatica, non trattabile con la RFTA, può essere posta indicazione chirurgica.

Lesioni plurifocali.

L'unica strategia terapeutica è rappresentata da una chemioinfusione (TACI).

HCC in Child C

In questi pazienti non è proponibile alcun tipo di trattamento. Se sussiste l'indicazione il paziente può essere avviato al trapianto di fegato (OLT).

Bibliografia.

1. Nagasue N, Yukaya H, Hamada T, Hirose S, Kanashima R, Inokuchi K. The natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases. *Cancer* 1984;54:1461_ 5.
2. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918_ 28.
3. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218:145_ 51.
4. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Ramos E, Serrano T, Rafecas A, et al. Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes based on indicated treatment strategy. *J Am Coll Surg* 2000;190:580_ 7.
5. Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients. *Ann Surg* 1995;221:291_ 8.
6. Takano S, Oishi H, Kono S, Kawakami S, Nakamura M, Kubota N, et al. Retrospective analysis of type of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2000;87:65_ 70.
7. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999;229:322_ 30.
8. Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, Takayama T, Sakamoto Y, Sugawara Y, et al. No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients: is there a way? A prospective analysis of our approach. *Arch Surg* 1999;134:984_ 92.
9. Hargreaves GM, Adam R, Bismuth H. Results after nonsurgical local treatment of primary liver malignancies. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:185_ 93.
10. Bismuth H, Chiche L, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinomas in non-cirrhotic liver: experience with 68 liver esections. *World J Surg* 1995;19:35_ 41.
11. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG, editor. *The liver and portal hypertension*. Philadelphia: Saunders, 1964:50_ 62.
12. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646_ 9.
13. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kakazu T. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995;169:589_ 94.
14. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* Dec 1999;30(6):1434_ 40.
15. Nicoli N, Casaril A, Marchiori L, et al. Intraoperative and percutaneous radiofrequency thermal ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Chir It* 2000; 52:29-40.
16. Nicoli N. Et Al. I tumori primitivi del fegato. *Trattato di chirurgia oncologica*. Piccin nuova libreria 2003. 59.2-59.19