

Milano, 14 Ottobre 2006

Siamo molto orgogliosi ed emozionati nel presentarci, dopo tanti anni di lavoro, ai Colleghi della Medicina di Base facenti riferimento all'Ordine Provinciale dei Medici-Chirurghi e degli Odontoiatri di Milano.

Lo scopo per il quale abbiamo organizzato questo "evento" è iniziare un contatto che possa essere utile per Voi e per noi Chirurghi. Il nostro desiderio è di lavorare insieme, scambiandoci informazioni ed idee, superando quel "vallo", quella "terra di nessuno" che spesso è l'ingresso di un paziente in un Ospedale.

La nostra esperienza ospedaliera, partita molti anni fa in modo specifico col trapianto di fegato, si è andata allargando alla attività chirurgica non solo di trapianto. Desideriamo dunque presentare ciò che di recente esiste nel campo della diagnosi e della terapia chirurgica delle neoplasie epatobiliari: si tratta di patologie frequenti che spesso vengono diagnosticate casualmente con ecografie eseguite per altri motivi e che pongono al curante il problema della conduzione dei pazienti che ne sono affetti.

Il prof Daniel Azoulay, chirurgo epatobiliare e dei trapianti di fama mondiale, ed attivo presso il Centro Epatobiliare dell'Ospedale Paul Brousse di Parigi ha entusiasticamente accettato il nostro invito a parlarci e noi, ringraziandolo, siamo molto orgogliosi di averlo qui, oggi. Egli è espressione oltre che di una grande "vis" chirurgica, anche della collaborazione che da qualche anno abbiamo avviato con quel Centro di enorme esperienza.

Speriamo dunque che questo incontro sia il primo di una lunga serie.

In relazione a questo meeting vogliamo dunque ringraziare in particolare l'Ordine Provinciale dei Medici e degli Odontoiatri di Milano che ci ha attivamente sostenuto. Un ringraziamento alla nostra "trait d'union" con i medici di base, la Drssa Mietta Venzi. Alla Drssa Paola Andreani, chirurgo italiana che da anni lavora a Parigi col Prof Azoulay e che ha permesso la realizzazione di questo incontro. Un grazie anche ai Radiologi della Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Regina Elena e Mangiagalli nella persona del Dr Antonio Nicolini ed agli Oncologi diretti dal Prof Maurizio Tomirotti. In qualità di "Coordinatore Scientifico" dell'Evento, un ringraziamento al Direttore del Centro Trapianti Fegato, il Prof. Giorgio Rossi, all'ex Direttore Prof. Luigi Fassati ed ai miei "secolari" Colleghi che hanno collaborato a questo evento. Come si suol dire "least but not last", un ringraziamento agli epatologi della nostra Fondazione con i quali collaboriamo nella selezione e nel follow-up dei pazienti e che volutamente in questa occasione abbiamo escluso da questo meeting, volendo dare sostanzialmente una impronta chirurgica.

Un ultimo cenno per invitarVi a visitare anche il nostro sito web ([www.policlinico.mi.it/centrotrapiantifegato](http://www.policlinico.mi.it/centrotrapiantifegato)), che abbiamo inaugurato proprio in concomitanza con l'evento odierno.

Buon Lavoro

Dr Umberto Maggi

Le patologie benigne  
Dr E.Melada

Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena.  
Unità Operativa Centro Trapianti fegato e Polmone.  
e-mail: emelada@policlinico.mi.it  
tel. Ospedale 02.5503.5813

Le patologie epatiche benigne si suddividono in base alla loro struttura, in cistiche e solide (o parenchimali). In ordine di frequenza nella popolazione si hanno emangiomi cavernosi (3-20%), l'iperplasia nodulare focale – HFN - (3%) quindi l'adenoma –HA - (0,5-5 casi milione di abitanti/anno). Altre lesioni solide di interesse sono l'iperplasia nodulare rigenerativa e quindi lesioni quali le cisti semplici, Il morbo di Caroli, il fegato policistico. Dal punto di vista epidemiologico, Le lesioni solide sopramenzionate (angiomi, adenomi, e l'iperplasia nodulare focale) presentano in genere una prevalenza netta nel sesso femminile.

Una influenza ormonale è probabile in tutte e tre le lesioni menzionate, ma una relazione più netta è quella tra insorgenza e progressione degli adenomi, legata ai contraccettivi orali a base di estrogeni: gli adenomi, molto rari prima degli anni 60, con l'introduzione dei contraccettivi orali sono andati aumentando di frequenza. Si è calcolato che negli anni '60 e '70 l'incidenza di HA in una donna facente uso di contraccettivi orali era di 34 volte maggiore che nelle altre. Con l'introduzione in commercio di contraccettivi a basse dosi di estrogeni la frequenza di adenomi nel 1988 era di 3 volte superiore e, recentemente, sembra sia ulteriormente diminuita. Insomma recentemente il rischio esiste, ma è minore. La sospensione di tali prodotti determinerebbe la regressione di tali adenomi, anche se nel corso di molti mesi. Interessante poi negli ultimi anni l'aumento di incidenza di adenomi epatici in pazienti facenti uso di prodotti anabolizzanti contenenti androgeni e steroidi, L'istologia di ognuna di queste lesioni è caratteristica. Quella più particolare è quella dell'aspetto stellato o a ruota delle HNF, formata da strutture biliari, epatociti, connettivo. L'HNF è sospettato d'essere il precursore di un particolare epatocarcinoma, quello fibrolamellare, ma l'associazione non è certa. L'adenoma invece presenta secondo alcuni Autori, foci di Epatocarcinoma, nel 4-16 % dei casi.

Clinicamente la maggior parte dei tumori epatici benigni sono reperti accidentali durante esami strumentali eseguiti per altra patologia, o danno luogo a disturbi addominali aspecifici, e solo raramente si presentano in modo acuto. In particolare un quadro classicamente catastrofico può essere quello degli adenomi: tra le complicanze di tale patologie, la è frequente la rottura e l'emorragia, soprattutto se con diametro > ai 5 cm in donne facenti uso di contraccettivi orali. Un periodo a rischio sono inoltre la gravidanza ed il post partum.

La diagnosi delle lesioni menzionate è spesso casuale nel corso di un'ecografia eseguita per vari motivi. L'ecografia standard raramente però permette una precisa diagnosi di natura. Gli esami generalmente più efficaci sono la TAC trifasica e la NMR. Il ruolo dell'ecografia con contrasto (CEUS) non è ancora chiaro, ma si tratta di un esame potenzialmente simile alla TAC. La scintigrafia con Tecnezio è efficace nella iperplasia nodulare focale; ultima ratio la biopsia epatica, considerata però a rischio di

sanguinamento nell'adenoma. Ovviamente in diagnosi differenziale si hanno anche tutte le lesioni da neoformazioni, per cui l'anamnesi personale dei pazienti ed il dosaggio dei markers tumorali è importante. In gravidanza le strumentazioni meno dannose sono l'ecografia e la NMR.

Grande attenzione deve essere posta alle indicazioni al trattamento di queste lesioni benigne. Problemi medico legali di opportunità al trattamento sono sempre in agguato. In genere le indicazioni al trattamento sono 1) una sintomatologia disabilitante 2) un sospetto di malignità ed eventualmente 3) la possibilità futura di una evoluzione neoplastica. Ovviamente un intervento di urgenza è indiscutibile e indicato nel caso di emorragie. In queste circostanze l'angiografia con la embolizzazione arteriosa può procrastinare l'intervento chirurgico permettendo di operare in condizioni di semi-elezione.

Negli emangiomi non è previsto alcun trattamento per emangiomi asintomatici < 5 cm con diagnosi certa, e stabili ad un follow up di almeno 6 mesi. Negli emangiomi giganti asintomatici è necessario un follow-up più stretto. Tra gli angiomi vengono trattati quelli con forme sintomatiche, o con complicanze, e nell'impossibilità di escludere una malignità. Nonostante la nozione che gli estrogeni siano implicati nella crescita degli emangiomi, e quindi nella loro possibile rottura in gravidanza, in Letteratura esiste solo un caso di rottura spontanea di un angioma di 10 cm di diametro, durante una gravidanza.

Il trattamento delle lesioni benigne varia dall'osservazione semplice, alla resezione chirurgica (in chirurgia aperta o in laparoscopia) all'embolizzazione arteriosa. In alcuni casi gravi, soprattutto però per patologie cistiche, si giunge al trapianto di fegato. In effetti, in base ai dati del registro Europeo dei Trapianti (ELTR), l'1% dei trapianti di fegato in Europa è stato effettuato per patologie benigne gravemente invalidanti.

Qualche menzione sulle lesioni cistiche: le cisti epatiche semplici, di solito congenite e di natura biliare, presenti nel 5% dei casi, sono raramente sintomatiche, e solo se di dimensioni superiori ai 5 cm; in alcuni casi possono esse presentare una emorragia intracistica o una sovrainfezione. Il trattamento, se necessario, consiste o nella loro aspirazione per cutanea seguita da scleroterapia, o nel loro "scoperchiamento" in genere effettuato oggi per via laparoscopica se queste si trovano in sede superficiale. Un aspetto particolare è dato invece dal fegato policistico. Si tratta di una patologia complessa che, in situazioni di interessamento epatico massivo, è oggetto di trapianto epatico. Nella ns esperienza basata su 4 pazienti con fegato policistico, il trapianto, a volte anche combinato con un trapianto di rene, è risultato complesso, ma efficace.

L'epatocarcinoma  
Dr P.Reggiani

Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena.  
Unità Operativa Centro Trapianti fegato e Polmone.  
e-mail: paolo.reggiani@policlinico.mi.it

### **Epidemiologia**

L'epatocarcinoma (EC), il tumore primitivo epatico maligno più frequente, rappresenta la quinta causa di morte per tumore nella popolazione generale.

Ciò che rende particolarmente interessante l'epidemiologia dell'EC non è soltanto la dimensione numerica del problema, quanto il fatto che esso è, dopo il tumore del polmone notoriamente associato al tabacco, una delle neoplasie le cui cause sono meglio definite, e quindi, almeno in linea teorica, più immediatamente prevenibili.

Tra le caratteristiche biologiche dell'EC va sottolineata la scarsa attitudine, relativamente ad altri tumori maligni, a dare localizzazioni secondarie a distanza. Quando ciò avviene, la sede di metastatizzazione più frequente è il polmone, seguito da linfonodi regionali, scheletro e ghiandole surrenali.

### **Le cause dell'epatocarcinoma primitivo**

L'eziologia dell'EC è contraddistinta da un limitato numero di fattori: i virus dell'epatite B e C, alcool e, più raramente, depositi di ferro (emocromatosi). Raro l'EC su fegato sano (<5%).

Le *noxae* virali ed esotossica sono, almeno in linea di principio, largamente evitabili.

In particolare, gli effetti del virus dell'epatite B, responsabile di una parte dell'eccesso di EC in Italia rispetto ad altri Paesi sviluppati, sono prevenibili attraverso un'adeguata immunizzazione, mentre per l'epatite C hanno notevole importanza un attento controllo nella popolazione ed una educazione alla prevenzione.

### **Prevenzione e protocolli di sorveglianza**

Un buon test di *screening*, non solo deve essere sensibile e specifico ma anche semplice, ampiamente diffuso, poco costoso, non invasivo ed accettabile da gran parte della popolazione. Il dosaggio dell'alfa-fetoproteina serica (AFP) e l'ecografia soddisfano gran parte di questi requisiti.

L'AFP è un marker neoplastico altamente specifico ma poco sensibile. Valori sopra 200/400 ng/mL risultano "diagnostici" per EC in presenza di uno o più "noduli", ma solo il 25% degli EC esprime questo marker e solitamente in fase avanzata.

L'ecografia rappresenta la metodica per immagine di prima istanza per la diagnosi precoce di EC.

La disponibilità di mezzi di eco-contrasto arterioso ha aumentato la sensibilità dell'ecografia nella definizione di malignità di un nodulo, anche se tale esame non consente la completa esplorazione del parenchima epatico nel breve arco temporale della fase arteriosa.

Va infine sottolineato che l'accuratezza delle tecniche d'immagine, ed in particolare dell'ecografia, dipende in larga misura dall'esperienza dell'operatore e dal suo *background* culturale, il che suggerisce di svolgere i programmi di sorveglianza in centri di riferimento.

Lo screening dell'EC è facilitato dalla relativamente facile individuazione della popolazione a rischio: pazienti con epatopatia virale od esotossica o con dismetabolismi protumorali verranno sottoposti ad accertamenti biochimici ed ecografici ogni 6 mesi.

### **Diagnosi e stadiazione**

La conferma diagnostica e la stadiazione di un sospetto EC rimane di pertinenza di indagini di secondo livello, quali TC spirale o RM dinamica. La relativa bassa invasività di questi esami e la loro elevata specificità e sensibilità hanno soppiantato, nella diagnostica dell'EC, l'angiografia e la biopsia eco-guidata, che rimane utile per la tipizzazione dei piccoli noduli < 2 cm. ove le tecniche di imaging perdono specificità.

Quando almeno due tra i seguenti riscontri risultano positivi la diagnosi di EC è certa:

1 - comparsa di un nuovo nodulo in corso di sorveglianza, 2 - eco-contrastografia, 3 - TAC spirale, 4 - RM dinamica, 5 - AFP > 200 ng/mL, 6 - angiografia.

Ricordiamo che la stadiazione di un EC non può prescindere dalla stadiazione dell'epatopatia cronica che quasi sempre è presente (Child-Pugh score) proprio per le implicazioni terapeutiche che comporta.

### **Terapia**

Il "gold standard" della terapia dell'EC è la terapia chirurgica. Questa opzione, per le caratteristiche biologiche del tumore e per le migliori capacità diagnostiche che portano ad una diagnosi sempre più precoce, ha cambiato nettamente la prognosi di questa neoplasia negli ultimi 10 anni.

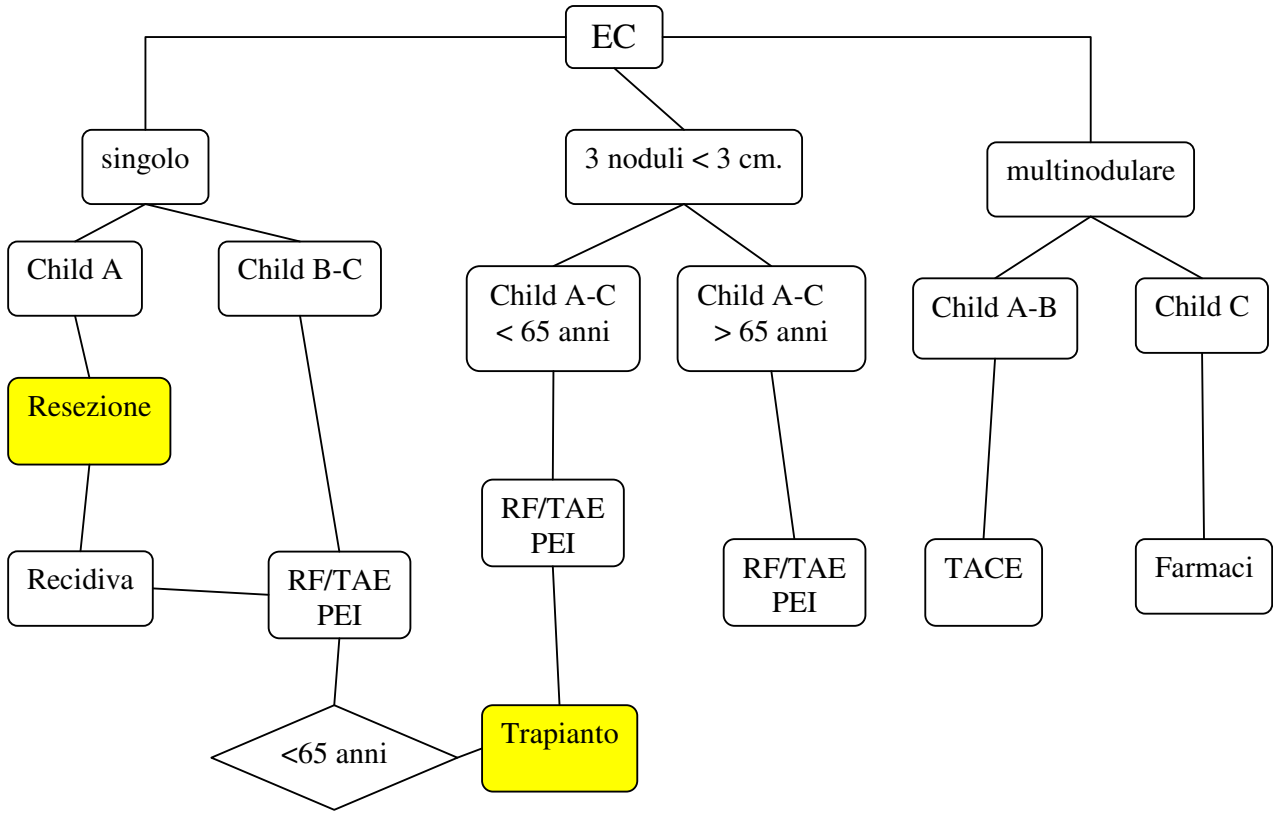
La terapia chirurgica comprende la resezione ed il trapianto epatico. Negli ultimi anni si sono resi disponibili altri presidi terapeutici potenzialmente curativi: la termoablazione con radiofrequenza (RF) e la embolizzazione transarteriosa (TAE), di cui si tratterà in seguito.

Provvedimenti palliativi sono le chemioterapie locoregionali per via arteriosa (TACE), la iniezione di etanolo percutanea (PEI) che trova indicazione solo per noduli piccoli < 2 cm. e la chemioterapia sistemica che è attualmente caratterizzata da una bassa percentuale di risposte per la resistenza intrinseca che caratterizza le cellule di questa neoplasia.

Tra i farmaci impiegati con risultati non soddisfacenti figurano, oltre ai classici chemioterapici, il tamoxifene e l'alfa-interferone.

Per tornare alla terapia chirurgica, come abbiamo summenzionato, è importante perseguire una buona stadiazione dell'EC e della epatopatia che quasi sempre coesiste. Alla terapia chirurgica sono candidabili i pazienti con neoplasia non avanzata, per la resezione preferibilmente monomodulare, con una entità della resezione che è inversamente proporzionale alla funzione epatica, mentre un tumore piccolo su epatopatia avanzata (Child C) o ipertensione portale è candidabile al trapianto di fegato.

Riportiamo qui di seguito **l'algoritmo di terapia dell'EC.**



Le termoablazioni  
Dr Gianni Paone

Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena.  
Unità Operativa Centro Trapianti fegato e Polmone.  
e-mail: giopa12002@libero.it

La termoablazione in radiofrequenza (RFA) è una terapia loco-regionale in grado di distruggere un tessuto. Impiegata dapprima in neurochirurgia e cardiologia, dal 1993 è stata impiegata clinicamente anche per il trattamento di alcuni tumori epatici.

Tecnicamente si avvale di un apparecchio erogatore che converte la normale energia fornita dalla corrente elettrica a 90 Hz in corrente alternata con onde di frequenza di 480-500 KHz.

La corrente viene così collegata ad un elettrodo attivo a forma di ago, inserito nel tumore, e viene dispersa tramite un elettrodo passivo a forma di piastra, applicato alla cute del paziente. Gli ioni tissutali si agitano nel tentativo di seguire i cambiamenti di direzione della corrente elettrica alternata. Tale agitazione produce calore (50-100° C) intorno all'elettrodo. Il corpo umano diventa parte di un circuito elettrico. Con una tecnica di RFA tradizionale, si ottiene un'area di necrosi limitata, con un diametro max di 1,6 cm; ciò in quanto si ha la formazione di tessuto carbonizzato che è un cattivo conduttore. L'uso di aghi raffreddati all'interno a 20-25°C con soluzione salina (0°C) tramite pompa peristaltica ha permesso di ottenere aree di necrosi più ampie. Con l'introduzione di due nuovi avanzamenti tecnologici, l'elettrodo a punta fredda (Radionics) e l'elettrodo con estremità ad uncini (RITA medical system – Radiotherapeutics) si è avuto il salto di qualità. L'intervento può essere effettuato per via percutanea, per via laparoscopica, in Chirurgia aperta (laparotomica) o Toracosopia. Nella via per cutanea la termoablazione viene effettuata con una semplice anestesia locale o in sedazione.

Nel postoperatorio le lesioni vengono quindi seguite e studiate con TAC contrasto o Ecografie con contrasto, più raramente con una Risonanza Magnetica.

L'indicazione principale alla termoablazione è sostanzialmente l'epatocarcinoma (HCC). Infatti gli HCC sono resecabili in minima percentuale di casi di casi; Il razionale della termoablazione è dato dal fatto che la neoplasia ha inizialmente una crescita loco-regionale; la sorveglianza ecografica dei soggetti a rischio consente l'identificazione dell'HCC ad uno stadio precoce; la termoablazione non provoca perdita di tessuto non neoplastico a differenza che nelle resezioni o nelle TACE non selettive; si tratta di una procedura a basso rischio, ripetibile alla comparsa di nuove lesioni, a basso costo e di relativa semplicità. Nell'ambito dello schema terapeutico del Gruppo del Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) le termoablazioni hanno un significato in parte curativo ed in parte palliativo (Bruix and Sherman, Hepatology, nov 2005;42 (5),1208-36):

1) il valore terapeutico risiede negli epatocarcinomi non trattabili con trapianto o resezione, con diametro inferiore ai 3 cm (early HCC): per le lesioni con diametro < 2 cm, infatti, la termoablazione determinerebbe una necrosi focale del 100%, che però sarebbe del 60% con diametri dell'HCC tra i 3 ed i 5 cm, e meno ancora per dimensioni maggiori. Per lesioni di piccole dimensioni la termoablazione avrebbe sopravvivenze a distanza di 5 anni, sovrapponibili a quelle delle resezioni chirurgiche, ma inferiore ai trapianti.

2) un valore palliativo risiede per lesioni al di sopra dei 3 cm

3) un valore di diminuzione di dimensioni o di "controllo" o sottostadiazione (downstaging) si ha per le lesioni di pazienti in attesa di trapianto epatico

4) un significato esiste inoltre nell'ambito di trattamenti multimodali che associno alla termoablazione metodiche varie (chirurgia, chemioembolizzazioni, alcolizzazioni) contemporaneamente o in più fasi.

Per quanto riguarda le complicanze si segnala una morbilità inferiore al 10% ed una mortalità dello 0,5%. Una delle complicanze che pareva esistere all'inizio dell'esperienza termoablativa è stata la possibilità di una disseminazione del tumore, ad opera dell'ago, soprattutto lungo il tramite utilizzato per il trattamento. Tale complicanza si è notevolmente ridimensionata negli studi più recenti.

Presso il nostro Centro è stato avviato sin dal 1999 un programma di termoablazioni che ha interessato sinora circa 300 pazienti.

In conclusione, i trattamenti termoablativi rappresentano sostanzialmente una possibilità terapeutica per gli HCC ed in misura più limitata, per le metastasi, quando non esistano possibilità resettive. La strategia terapeutica deve però avvalersi della stretta collaborazione tra chirurgo, epatologo, radiologo ed oncologo.

## TRATTAMENTI INTRA-ARTERIOSI NELL' HCC

L'epatocarcinoma è uno dei tumori più diffusi con 500.000 nuovi casi nel mondo e 100.000 in Italia. Le tecniche chirurgiche, trapianto e resezione per quanto ancora oggi siano le più valide possono essere attuate solo nel 25% dei pazienti ( 1-5% trapianto e 5-20% resezione). L'ammissione alla lista trapianto deve rispondere a precisi criteri ( Criteri Milano) ed i tempi di attesa fanno sì che il 50% dei pazienti in lista ne escono per progressione della malattia. Anche la resezione epatica non può essere attuata in tutti i casi. Pertanto ben il 75% dei pazienti deve essere trattato con terapie locoregionali o di supporto.

La chemioembolizzazione o TACE (acronimo di transcatheter arterial chemioembolization ) è una procedura di radiologia interventistica consistente nell'iniezione di un farmaco chemioterapico emulsionato con un mezzo di contrasto oleoso (Lipiodol Ultrafluido o LUF) nei rami arteriosi afferenti all'epatocarcinoma (HCC),cateterizzati selettivamente mediante accesso percutaneo transfemorale. Essi vengono successivamente embolizzati con particelle di Spongostan che provocano un'occlusione temporanea,venendo riassorbite in circa due settimane. Il presupposto all'impiego della TACE si basa sull'accumulo selettivo e persistente del LUF nell'HCC,che è vascolarizzato prevalentemente da rami dell'arteria epatica,contrariamente al parenchima epatico normale,che riceve la maggior parte dell'apporto ematico dalla vena porta. Tale fenomeno,verosimilmente correlato all'alterazione del tessuto reticoloendoteliale e del flusso linfatico che si instaura nella neoplasia,è stato osservato sperimentalmente e successivamente sfruttato ai fini diagnostici e terapeutici,utilizzando il LUF come veicolo di farmaci chemioterapici. L' "impregnazione" del tessuto neoplastico da parte dell'emulsione oleosa consente di ottenere una concentrazione locale del farmaco notevolmente superiore a quella raggiungibile con la chemioterapia sistemica,riducendo gli effetti collaterali,mentre l'azione terapeutica viene potenziata dall'ischemia del tessuto neoplastico provocata dal LUF e dalla successiva embolizzazione.

Prima della procedura il paziente viene pre-medicato con antidolorifici e antiemetici in quanto è possibile stimolare nel paziente una risposta dolorifica di varia entità, in funzione della sede e della dose di embolizzante. Il dolore di solito regredisce nella prima ora, mentre nei giorni successivi può comparire un rialzo termico oltre i 38° e una modesta dolenza epigastrica. Negli ultimi anni numerosi studi retrospettivi ed alcuni trials randomizzati hanno evidenziato i favorevoli risultati della TACE, senza dimostrare tuttavia un significativo aumento della sopravvivenza rispetto a quella dei pazienti trattati conservativamente. Tale beneficio,che consente di confermare la reale efficacia della procedura,è stato recentemente dimostrato da due trials randomizzati e controllati,nonché da due meta-analisi di trials precedenti.

Tuttavia i materiali utilizzati non risultano ottimali in quanto il LUF non è un vero embolizzante e raggiunge i sinusoidi, le vene centrolobulari ed il plesso peribiliare causando un danno anche al parenchima non neoplastico. Lo Spongostan è un embolizzante provvisorio e il legame tra LUF e farmaco non è ben quantificabile e di breve durata. In questi ultimi anni grazie alla nanotecnologia è stato possibile mettere a punto nuovi materiali (microsfere) che sembrano migliorare i risultati rispetto alla TACE classica. Le microsfere sono embolizzanti definitivi, di diverso calibro ( nell' HCC di solito si utilizzano calibri da 40 a 700 micron), biocompatibili, che vengono iniettate in modo superselettivo nella zona tumorale ed occludono i piccoli vasi che riforniscono il tumore, determinandone la necrosi. Il nostro Gruppo, tra i primi in Italia, ha sperimentato tale device; in una prima fase iniziata circa 3 anni fa sono state utilizzate unicamente microsfere e da circa 8 mesi microsfere con aggiunta di un farmaco antiblastico. In uno studio pilota condotto su 30 pazienti ( Child A, monolocali, con HCC di diametro medio di 3 cm.) trattati con solo microsfere abbiamo ottenuto una necrosi completa nell' 80% dei casi, pertanto ben superiore ai dati riportati in

letteratura riguardo alla TACE convenzionale in cui la media di necrosi completa si assesta intorno al 35-40%. Attualmente utilizziamo microsfele che hanno la capacità di assorbire un farmaco e rilasciarlo nel tumore in tempi e quantità prestabilite. Al momento non si hanno dati in merito sulla reale efficacia anche se da un punto di vista concettuale dovrebbero avere una migliore efficacia.

Inoltre non è da sottovalutare che tali embolizzanti determinano una sindrome post-embolica molto minore, infatti non è più richiesta una pre-medicazione prima della terapia e nei giorni seguenti il paziente avverte solo un modesto dolore ed un lieve rialzo febbrile.

Proprio in questi giorni stiamo valutando la fattibilità di una nuova terapia estremamente interessante che consiste nell' embolizzazione di vaste aree del fegato con microsfele caricate con un radio-isotopo, l' Itrio. Una volta iniettate nel fegato le particelle si portano prevalentemente nelle zone di massima vascolarizzazione arteriosa (HCC) ed irradiano il tumore; essendo le cellule neoplastiche molto più sensibili degli epatociti alla radiazione si determina una necrosi del tumore e probabilmente anche la morte delle cellule che si trovano in zone del fegato a non intensa vascolarizzazione, preservando il restante parenchima.

Come si può constatare negli ultimi anni si è avuto un rapido progresso ed interesse verso le tecniche di embolizzazione arteriosa nel trattamento dell' epatocarcinoma, ma bisognerà aspettare ancora per avere dei dati certi sulla reale efficacia di queste innovative tecniche.

Dr. Antonio Nicolini

Resp. Sezione di Interventistica

Fondazione Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena

IRCCS – Milano

Tel. 02/55035604

Fax 02/55035613

E-mail [anicolini@policlinico.mi.it](mailto:anicolini@policlinico.mi.it)

## IL TRAPIANTO DI FEGATO PER TUMORE PRIMITIVO DEL FEGATO

Prof Giorgio Rossi

Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena.  
Direttore Unità Operativa Centro Trapianti Fegato e Polmone.  
giorgio.rossi@unimi.it

Il trapianto clinico di fegato è stato eseguito per la prima volta a Denver negli stati Uniti d'America dal Professor Starzl in un bambino di 3 anni con atresia delle vie biliari che morì durante l'intervento: solo nel 1967 Starzl ebbe il primo successo. Nel 1968 in Inghilterra il Prof. Calne fece il primo trapianto di fegato in Europa. I risultati erano comunque disarmanti per l'altissima mortalità soprattutto legata alla impossibilità di controllare il rigetto. Solo negli anni '80, con l'avvento della ciclosporina A prima e dell'FK506 dopo, si è efficacemente affrontato il problema del rigetto e molti programmi di trapianto sono iniziati. Attualmente in Europa sono stati eseguiti circa 70.000 trapianti con una media di circa 5.000 all'anno.

Secondo i dati ELTR (European liver transplant registry) il 12 % dei trapianti viene eseguito per tumore e l'80% è rappresentato dall'epatocarcinoma. Nella casistica del nostro Centro dell'Ospedale Maggiore Policlinico sono stati eseguiti 701 trapianti di fegato e le indicazioni per tumore sono state il 13%. In campo pediatrico l'epatoblastoma è la neoplasia più frequente che porta al trapianto. Il colangiocarcinoma (periferico o delle vie biliari principali) rappresenta una controindicazione al trapianto tranne casi selezionati che entrano in protocolli pilota di studio. L'epatocarcinoma (HCC) è una patologia ampiamente diffusa con circa 5650.000 nuovi casi/anno, è il 5° tumore al mondo per frequenza ed è la terza causa di morte al mondo per cancro.

L'infezione cronica da HBV e HCV è responsabile di oltre l'80% dei casi di HCC; anche le cirrosi non virali (alcolica, criptogenetica, emocromatosi, M. di Wilson etc.) comportano un rischio di HCC e l'incidenza nel cirrotico a 5 aa. è del 15-20%. Agenti esogeni come l'aflatossina e l'alcool sono fattori di rischio per lo sviluppo di HCC.

La prognosi di un paziente con HCC non dipende quindi solo dallo stadio della neoplasia ma anche dalla gravità della cirrosi.

La presenza e la gravità della cirrosi concomitante influenzano pesantemente il tipo di terapia in quanto tumori tecnicamente asportabili con una resezione epatica parziale non possono essere sottoposti all'intervento in quanto il fegato cirrotico residuo non sarebbe in grado di garantire una adeguata funzione.

E' quindi importante per la decisione terapeutica stabilire la riserva epatica utilizzando vari scores (Child-Pugh; Okuda; CLIP; ritenzione del verde di indocianina) che comunque hanno lo svantaggio di non prendere in considerazione il reale stato generale del paziente.

Il trapianto rappresenta in un certo senso il "gold standard" della terapia in quanto cura sia il tumore che la cirrosi anche se si scontra con il problema dei donatori che sono limitati, con il rischio della recidiva e con il problema della progressione della malattia in attesa del trapianto. Quindi quando è possibile (salvo eccezioni) si procede all'intervento resettivo e il trapianto va riservato a casi selezionati e con stadio tumorale non troppo avanzato.

La letteratura internazionale è concorde nel trapiantare solo casi che rispettino criteri di numero e di dimensione del tumore per avere buoni risultati a distanza ed evitare lo spreco di organi.

I criteri più utilizzati sono i cosiddetti "criteri di Milano" che sono stati pubblicati da Mazzaferro nel 1996 e che prendono in considerazione un tumore unico che non superi i 5 cm. di diametro o

non più di tre tumori ognuno dei quali non superi i 3 cm. Poco differenti i “Criteri di San Francisco” che considera un tumore unico fino a 6.5 cm o un massimo di tre tumori di cui uno non superiore a 4.5 cm con una somma totale dei tre che non superi 8 cm. Le statistiche dimostrano che se si rispettano questi criteri i risultati sono molto migliori e praticamente sovrapponibili a quelli ottenuti in pazienti non neoplastici.

Le controindicazioni al trapianto per tumore sono quelle generali (prevalentemente cardio-respiratorie), diffusione extraepatica della neoplasia, tumore singolo o multiplo oltre i criteri, infiltrazione vascolare macroscopica, c'è poi da considerare nella valutazione i tumori altamente indifferenziati (G3) ed il tempo di attesa previsto per questi pazienti che può comportare una progressione della malattia.

Come trattamento ponte in attesa del trapianto ci si avvale di terapie poco invasive ma comunque efficaci come la chemioembolizzazione (TACE) l' embolizzazione con microsferi (TAE) che sono tecniche radiologiche oppure la termoablazione con aghi a radiofrequenza per via per cutanea o videolaparoscopica ed , in minor misura, l'alcoolizzazione.

Il tempo di attesa per un paziente che deve essere trapiantato per tumore è fondamentale ai fini dei risultati ed una procedura da prendere in considerazione è la donazione da vivente che ha notevoli vantaggi :

- supera la carenza di organi
- abbrevia il tempo di attesa evitando la progressione della malattia
- qualità del fegato ottimale
- programmabilità dell'intervento
- tempo di ischemia molto breve
- migliore compatibilità HLA

La donazione da vivente non deve comunque cambiare le indicazioni rispetto a quelle per il trapianto da cadavere e quindi assolutamente non si deve uscire dai criteri che vengono abitualmente considerati per il trapianto da cadavere.

Nel trapianto di fegato da vivente abitualmente si asporta dal donatore l'emifegato destro (IV-V-VI-VII-VIII segmento) che deve rappresentare almeno l'1% della massa corporea del ricevente (es. un paziente di 70 Kg deve ricevere un emifegato di almeno 700 gr.).

In merito ai risultati il registro europeo considerando i pazienti dal 1988 riporta una sopravvivenza a 10 anni del 42% per i trapiantati per tumore mentre per i cirrotici senza tumore è del 62%. Nella nostra casistica la sopravvivenza a 10 anni dei trapiantati per tumore è del 60% mentre nei pazienti non tumorali è del 68%. Questo lungo arco di anni comprende periodi in cui i risultati erano inferiori ed anche tumori molto avanzati venivano considerati per il trapianto. Se si considerano invece gli anni più recenti in cui in cui si sono rispettati dei criteri di scelta si sono ottenute delle sopravvivenze a 5 anni intorno all'80% per i pazienti che soddisfavano i criteri di Milano o di San Francisco.

Il trapianto di fegato è quindi una reale opportunità terapeutica per i pazienti che presentano un epatocarcinoma non diversamente trattabile purchè si rispettino dei precisi e rigorosi criteri di selezione al fine di ottenere buoni risultati a distanza evitando lo spreco di organi che sono tuttora insufficienti a soddisfare le necessità.

Le metastasi epatiche da ca. colon  
Dr U.Maggi

Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena.  
Unità Operativa Centro Trapianti fegato e Polmone.  
e-mail: u.maggi@tiscali.it  
tel. Ospedale 02.5503.5837

Il cancro del colon (Colorectal cancer CRC) è il terzo per frequenza sia negli uomini che nelle donne in USA. E' la seconda causa di morte da cause neoplastiche, negli USA, e nel 2006 sarà verosimilmente responsabile di oltre 55000 decessi ([www.cancer.org](http://www.cancer.org)). La sopravvivenza a 5 anni globalmente, in Europa, per uomini e donne, è rispettivamente del 49,2 e 51%. L'AIOM calcola che in Italia, ad un Medico di Medicina generale (MMG) con 1500 assistiti, si presenti in media un caso all'anno di neoplasia del colon-retto e 15 casi sospetti.

Il fattore prognostico più affidabile identificato sino ad oggi nel CRC è la stadiazione della malattia nel momento in cui se ne inizia il trattamento. In base a questi stadi le sopravvivenze a 5 anni sono diverse; stadio I 93%; stadio IIA 85%; stadio IIB 73%; stadio IIIA 83%; stadio IIIB 64%; stadio IIIC 44%; stadio IV 8%.

Globalmente circa il 50% dei pazienti sviluppa metastasi epatiche nel corso della malattia colica.

Le metastasi sincrone (definibili come presenti al momento dell'intervento sino a 6 mesi dopo) sono presenti nel 15-25% dei pazienti, quindi circa in 1 pz su 5. Le metastasi metacrone incidono nell'8-50% dei casi; nelle casistiche più ampie e recenti viene riportata una incidenza del 12-13 % entro i primi 3 anni dall'intervento e del 14,5% a 5 anni.

In ambito diagnostico la TAC multistrato, la NMR con nuovi mezzi di contrasto, ma soprattutto la ecografia con mezzo di contrasto hanno permesso una più precoce identificazione delle metastasi.

A seconda del tipo di trattamento il tempo medio di sopravvivenza cambia: per pz con meta epatiche trattabili chirurgicamente è di 44 mesi vs 13,5 per quelle trattabili solo con chemioterapia. La sopravvivenza ad 1, 2 e 3 anni è rispettivamente di 95, 79 e 63% per la chirurgia e 64,24 e 5% per la chemioterapia (Leporrier). In assenza di trattamento per metastasi da cancro coloretale la sopravvivenza mediana è di 6-9 mesi.

Purtroppo, la chirurgia delle metastasi, in base a statistiche effettuate nel 2006, è attuabile solo nel 10-20% dei casi, e soprattutto per le metastasi metacrone che per le sincrone. Scopo della strategia terapeutica deve essere quindi di recuperare un maggior numero di pazienti ad un trattamento chirurgico con intento radicale.

Ebbene, negli ultimi anni si sono avuti molti miglioramenti utili allo scopo: si sono avuti progressi nella diagnosi, nella chemioterapia e nella chirurgia.

In ambito chemioterapico nuovi farmaci permettono oggi migliori risultati: così la chemioterapia è oggi un pilastro indispensabile del trattamento chirurgico delle metastasi.

La chirurgia da sola o in stretta concomitanza con la chemioterapia presenta oggi molte novità: 1) Esistono nuove apparecchiature (ad ultrasuoni, a radiofrequenza etc) che permettono resezioni senza manovre ischemizzanti il parenchima (manovre di Pringle) permettendo minori sanguinamenti intraoperatori 2) Non esiste più la necessità di mantenere 1 cm di distanza dalla metastasi da resecare, ma in base ai dati della letteratura è sufficiente avere un margine negativo 3) L'età avanzata, quale spesso si riscontra in pazienti con metastasi epatiche, non è più "per se" una controindicazione all'intervento recettivo 4) Nelle metastasi non reseccabili l'impiego di una chemioterapia più aggressiva può permettere il recupero alla reseccabilità di una quota di pazienti - 10/30% -, ottenendo sopravvivenze simili a quelle delle metastasi immediatamente reseccabili. 5) una maggiore aggressività chirurgica tramite epatectomie ripetute di metastasi recidive, permette ogni volta di "riportare indietro l'orologio" alla prima metastasi, permettendo sopravvivenze più

lunghe. 6) nel caso della necessità di resezioni che sacrificino una quantità di parenchima epatico superiore al 60-70%, è possibile preparare il fegato all'intervento programmando un aumento "guidato" del futuro fegato "residuo" tramite una embolizzazione portale. 7) E' possibile asportare anche metastasi bilobarie tramite interventi di epatectomia effettuabili in due tempi. 8) Il trattamento delle metastasi sincrone si sta avvalendo oggi di nuove strategie; il trattamento classico di asportazione contemporanea della neoplasia rettale e delle metastasi epatiche può in alcuni casi modificarsi, con buoni risultati a distanza: così oggi si può eseguire prima una chemioterapia, quindi un trattamento delle metastasi epatiche ed infine della neoplasia colica. 9) Il trattamento delle metastasi epatiche tramite radiofrequenza deve essere riservato attualmente, per gli alti tassi di recidiva, solo ai casi di metastasi non chirurgiche. 10) La presenza di metastasi extraepatiche, ed in particolar modo polmonari, oggi non sembra più una controindicazione alla chirurgia, se tali lesioni sono asportabili completamente.

Tutti i fattori sopra elencati permettono una lotta più incisiva alle metastasi epatiche da colon. E' necessario attuare strategie per ottenere un aumento della percentuale di pazienti con metastasi da sottoporre a chirurgia, unica opzione attuale con sopravvivenze soddisfacenti.

Per tale fine, la collaborazione tra chirurgo - oncologo - radiologo è indispensabile.

#### Bibliografia consigliata:

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: 962-9.

Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, Bismuth H:

Resection of Nonresectable Liver Metastases From Colorectal Cancer After Percutaneous Portal Vein Embolization

Ann Surg, 2000; 231:480-6

Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghémard O, Levi F, Bismuth H:

Rescue Surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy.

Ann Surg 2004; 240:644-658

Mentha G, Mayo PE, Andrei A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD:

Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary

Br J Surg, May 2006

Saunders M, Iveson T:

Management of advanced colorectal cancer: state of the art.

British Journal of Cancer (BJC), 2006; 95:131-8.

Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G:

A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer.

Br J Surg, 2006; 93, pp.465-74.

Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA:

Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases  
Ann Surg 2004;239: 818–827

McKay A, Dixon E, Taylor M:  
Current role of radiofrequency ablation for the treatment of  
colorectal liver metastases  
Br. J. Surg. 2006; 93: 1192-1201

Le metastasi epatiche da ca. colon: terapia medica  
Prof M. Tomirotti

Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena.  
Unità di Oncologia Medica  
e-mail: polionco@policlinico.mi.it  
tel. Ospedale 02.5503.2673

La poli-chemioterapia sistemica di ultima generazione (associazione di 5-Fluorouracile + Ac. Folico + Oxaliplatino / Irinotecan) ha significativamente migliorato la sopravvivenza dei pazienti portatori di metastasi epatiche da carcinoma del colon rispetto a quanto era possibile ottenere con la sola associazione di 5FU + AF. La aspettativa di vita nei pazienti non resecabili resta comunque limitata, con la sola chemioterapia, ad una mediana di 20 mesi.

La terapia medica locoregionale attuata attraverso perfusione del fegato con farmaci antiproliferativi per via arteriosa (HAI) ha conosciuto nel tempo fortune alterne, in rapporto all'affinarsi di metodiche sempre meno invasive di posizionamento di cateteri arteriosi ed al contemporaneo sviluppo di chemioterapici di seconda e terza generazione. In proposito, vanno ricordati i risultati della metanalisi pubblicata dieci anni or sono (J Natl Cancer Inst 88:252, 1996) che documentava come le procedure di infusione locoregionale di FUDR (Floxuridina – analogo del 5FU caratterizzato da un'altissima estrazione epatica al primo “passaggio” ) fossero in grado di produrre un modesto ma significativo incremento della sopravvivenza nei pazienti non resecabili rispetto alla terapia sistemica allora in uso (mediana 16 vs 13 mesi –  $p = 0.0009$ ). Tuttavia la applicazione routinaria di questa procedura non è mai stata applicata, per il contemporaneo sviluppo dei “nuovi” farmaci Oxaliplatino ed Irinotecan, in grado di produrre migliori risultati (sopravvivenza mediana: 20 mesi – vedi sopra) utilizzando la via sistemica, più semplice, meno a rischio di complicanze ed in grado di portare concentrazioni elevate di farmaco attivo anche nei distretti corporei extraepatici.

Ancora una volta la disponibilità di nuovi farmaci ha a sua volta stimolato l'avvio di studi volti a verificare fattibilità, tollerabilità ed efficacia del loro impiego per via locoregionale (HAI). Recente (2006) è la pubblicazione di due studi (uno francese ed uno belga) che comunicano i risultati ottenuti con l'infusione intraarteriosa di Oxaliplatino associato a 5FU-AF per via sistemica. Trattandosi di studi di fase due non randomizzati, non è possibile definire l'eventuale superiorità della terapia combinata (HAI + sistemica) sebbene vengano descritte risposte obiettive interessanti nel 40-60% dei pazienti: gli autori concludono sottolineando la fattibilità del trattamento sebbene a prezzo di una maggior tossicità epatica (colangite). Tali dati sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli ottenuti nell'ambito di uno studio policentrico milanese, già segnalati dal nostro gruppo (ASCO, 2002). Sono in corso studi di fase tre.

Ma di nuovo la terapia sistemica sembra prendersi la “rivincita”, attraverso l'impiego di terapia molecolari, recentissimamente introdotte nella pratica clinica. L'associazione alla chemioterapia di anticorpi monoclonali anti EGFR (Cetuximab) ed anti VEGF (Bevacizumab) è in grado di migliorare l'outcome del trattamento medico, in termini di risposta e di sopravvivenza. L'integrazione di tali agenti nell'ambito della terapia perioperatoria del paziente avviato a chirurgia resettiva delle metastasi epatiche e tutta da definire.

In ogni caso, sebbene i risultati della terapia medica vadano via via migliorando, è indubbio che lungosopravvivenze si possono ottenere solo nei pazienti avviati a chirurgia resettiva. Si rimanda alla relazione del chirurgo la discussione dei fattori predittivi di outcome chirurgici favorevoli.

La “scommessa” attualmente in corso è quella di definire se e come una terapia medica preoperatoria (definita “neoadiuvante” in senso lato) sia in grado di migliorare i risultati della chirurgia, sia riconducendo alla resecabilità pazienti inoperabili alla diagnosi, sia migliorando la sopravvivenza dei pazienti resecabili d'emblée. L'esperienza pubblicata nel 2004 dal gruppo del

Paul Brousse (Adam R., Ann Surg, 2004) sottolinea come sia possibile ottenere con la chemioterapia un “downstaging” oncologico in grado di recuperare alla chirurgia il 13% dei pazienti con malattia inoperabile all’esordio e come la sopravvivenza di questi (33% a 5 anni) sia superiore a quanto atteso dopo sola chemioterapia, ma inferiore a quella dei pazienti con indicazione chirurgica immediata (48% a 5 anni). Che i pazienti reseccabili solo dopo chemioterapia costituiscano un setting a prognosi meno favorevole è confermato da un recente lavoro del gruppo di Candiolo (Capussotti L., Br J Surg, 2006) , che peraltro sottolinea come nel 38% dei casi sia possibile reintervenire sulla recidiva epatica, riportando la prognosi di questi pazienti a coincidere (> 60% a 3 anni) con quella dei pazienti a presentazione più favorevole. Nella valutazione di questi dati, altamente suggestivi, occorre peraltro tener presente che la condizione di chemiosensibilità potrebbe costituire di per sé un elemento prognostico favorevole rispetto alla condizione di chemioresistenza, indipendentemente dalla presentazione clinica di malattia.

Non ostante i progressi ottenuti nel trattamento locoregionale, il 75% dei pazienti va incontro a ripresa di malattia entro i due anni dall’intervento e metà di questi recidiva nel fegato. Sulla scorta di tale dato una chemioterapia sistemica post-chirurgica (“adiuvante” in senso lato) viene spesso impiegata nella pratica clinica, sebbene non esistano studi randomizzati che ne abbiano definito con chiarezza l’utilità rispetto al trattamento a recidiva. Una recente metanalisi condotta a Boston (Clancy TE, J Gastrointest Surg, 2005) esclude l’utilità del trattamento medico locoregionale postchirurgico (HAI), per lo meno con l’impiego di farmaci di prima generazione.

Il ruolo della chemioterapia sistemica con farmaci di nuova generazione associati agli inibitori dell’angiogenesi resta tutta da definire.

Il Colangiocarcinoma intraepatico  
Dr ssa Paola Andreani  
Prof Daniel Azoulay

Unitè de Chirurgie Hèpato-Biliaire et de Transplantation Hépatique  
Hôpital Paul Brousse  
12, Av. Parc Vaillant Couturier,  
94804 Villejuif Cedex - France.  
e-mail: daniel.azoulay@pbr.ap-hop-paris.fr  
andreanip@yahoo.com  
tel. : 0033 6 24896059

Il colangiocarcinoma (CCC) intraepatico è un tumore raro, che si sviluppa a partire dalle cellule epiteliali dei canali biliari intraepatici, su un fegato e delle vie biliari sane, o su vie biliari patologiche (morbo di Caroli o colangite sclerosante primitiva). In termini percentuali il colangiocarcinoma rappresenta una complicanza del 10-15% dei pazienti con colangite sclerosante. La sua prognosi è la peggiore tra i tumori intraepatici. Al contrario dell'epatocarcinoma, non sono stati identificati fattori predisponenti o popolazione a rischio, ad eccezione dei malati affetti da litiasi intra-epatica nei Paesi dell'Estremo Oriente.

I segni clinici sono scarsi ed aspecifici. Essi sono dovuti in genere ad una sindrome di massa neoplastica, il che spiega lo stadio in genere tardivo in cui viene posta diagnosi. Tra i markers tumorali il più sensibile è il Ca 19-9. La TAC è l'esame strumentale più utile: a tale esame il CCC si presenta avascolare. La metodica più spesso diagnostica è la biopsia eco-guidata.

Un colangiocarcinoma insorto su fegato sano può presentarsi A) come una massa in crescita B) infiltrante periduttale C) a crescita intraduttale (con gettoni tumorali dentro i duttuli biliari) D) misto massa e infiltrante periduttale (A+C).

Classificazione dei colangiocarcinomi intraepatici:

	Classificazione TNM		Classificazione UICC
T1a	Invasione della mucosa	I	T1 N0 M0
T1b	Invasione della muscolare	II	T2 N0 M0
T2	Invasione del tessuto peri-biliare	III	T1/2 N1 M0
T3	Invasione vascolare	IVa	T3 Nx M0x
M1	Metastasi a distanza (fegato, peritoneo)	IVb	Tx Nx M1
N1a	Linfonodi positivi (peduncolo epatico)		
N1b	Linfonodi positivi a distanza		

La diagnosi è a volte molto difficile. Quando si sviluppa su un morbo di Caroli il CCC viene diagnosticato spesso solo con l'esame istologico sul pezzo asportato con l'intervento, eseguito appunto per le complicanze colangitiche di quella malattia.

Solo un trattamento "aggressivo" ha consentito di ottenere un certo allungamento della sopravvivenza: le resezioni adottate sono in genere "anatomiche". La resezione dunque deve essere ampia, con dei margini sani, esenti da malattia. Quando la neoplasia è giudicata resecabile (quindi con tumore localizzato al fegato, senza metastasi intraepatiche, linfonodali o extraepatiche) può essere utile una embolizzazione portale precedente la chirurgia; se invece c'è ittero può essere necessario preventivamente un drenaggio delle vie biliari del futuro fegato residuo.

I trattamenti associati quali una chemioterapia o una radioterapia esterna, pre o postoperatoria, sino ad oggi non hanno fornito prove di una loro efficacia. Comunque una chemioterapia adiuvante viene più spesso impiegata se all'intervento si sono identificati linfonodi positivi ed il margine di resezione sia risultato non indenne da lesione.

Il Cancro della Colecisti

Prof Giorgio Rossi

Dr U.Maggi

Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena.  
Direttore Unità Operativa Centro Trapianti Fegato e Polmone.  
giorgio.rossi@unimi.it

Il cancro della colecisti (GBC) è una malattia aggressiva, che si presenta in genere in stadi già avanzati, a rapida progressione, recidive precoci, e quindi pessima evoluzione.

È la patologia biliare più frequente, di più del colangiocarcinoma, la 5a neoplasia per frequenza del tratto Gastroenterico (la 2a in Cile)

Più frequente nelle donne (M:F 1:3,3) ha la maggiore frequenza tra esse in Cile (27/100000), Bolivia (15,5/100000), Polonia (14/100000), Indiani d'America (11,3), India (10/100000), Giappone (area di Nagasaki) (7/100000) ed Israele (5/100000). Tra le donne, nel Nord dell'India, nella regione di Delhi, è la neoplasia Gastrointestinale più frequente. In Pakistan la terza.

In Italia i dati disponibili (Associazione Italiana Registri Tumori – [www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it)) cumulano il ca. colecisti con le neoplasie delle vie biliari extraepatiche: essi rappresentano lo 0,8% dei tumori nei maschi e l'1,6 nelle femmine e l'incidenza/anno/100.000 uomini o donne è rispettivamente di 6,6 e di 9,6.

Esiste una stretta associazione tra GBC e colelitiasi: il ca. della colecisti si presenta nello 0,3-3% dei portatori di colelitiasi, nel 10-25% dei pazienti con colecisti a porcellana. Una associazione tra colelitiasi (GSD) e GBC si ha nell' 85-90% dei casi in Cile, 60-70% in India, < 50% in Giappone. L'incidenza del GBC è circa 7 volte maggiore nei pz con calcoli e colecistite cronica che in quelli senza calcoli. Peraltro, si calcola che meno dell'1% dei pz con litiasi asintomatica sviluppi un GBC dopo un periodo di 10-25 anni. Per quanto riguarda invece i polipi endocolecistici, devono essere considerati a rischio quelli che insorgono in pz con età > 50 anni, solitari e sessili e con diametro > 10 mm.

Clinicamente la GBC può presentarsi 1) Clinicamente ovvia (dolore, ittero, massa palpabile, perdita di peso, anoressia) – in stadio avanzato e non resecabile; 2) con una colica biliare da colelitiasi e quindi come una sorpresa nel corso di laparotomia (inaspettata) o laparoscopia (1-3%) nel corso dell'esame istologico successivo (incidentale). 3) Come secondarismo inaspettato molti mesi dopo (GBC “persa”) la colecistectomia come invasione linfonodale regionale o locale nel letto della colecisti, con sintomi di tipo ostruttivo biliari o gastrici. Tra i markers neoplastici CEA e Ca 19-9 sono abbastanza aspecifici mentre il Ca 125 sembra più specifico.

In relazione alla diagnosi la diagnosi preoperatoria di GBC precoce è oggi ancora praticamente impossibile”: è lecito porre un sospetto se: pz > 50 anni, con ispessimento delle pareti della colecisti o un polipo endoluminale o una colecisti atrofica o una litiasi non mobile o un aumento di volume di LN regionali. Tra gli esami strumentali utili alla diagnosi si considerano l'ecografia, quindi la TAC per la stadiazione, e quindi la NMR, la TAC-PET ed infine la col angiografia retrograda e l'EGDS per le infiltrazioni gastro duodenali.

Purtroppo la prognosi del ca. della colecisti è in genere cattiva, soprattutto a causa di una diagnosi spesso tardiva, dovuta anche all'assenza di segni clinici precoci: la sopravvivenza globale a 5 anni è del 5-12% anche se molto variabile a seconda dei diversi stadi. Essa in realtà dipende ancora dallo stadio con cui il tumore si presenta, ma un intervento curativo è possibile solo in un numero limitato di pazienti.

Le nozioni più importanti legati alla diffusione del ca. della colecisti è che la diffusione e l'interessamento linfatico sono i principali fattori legati alla sua prognosi; inoltre, in relazione al suo volume, l'interessamento dello strato muscolare che aggetta sulla sierosa della colecisti è

importante: infatti poichè la progressione del tumore avviene lungo il piano sottosieroso, che è anche il piano di dissezione durante una colecistectomia per litiasi, non è infrequente che durante tale intervento tumore possa dare una disseminazione.

Qualche nozione di profilassi e terapia: in Cile la colecistectomia per litiasi ha un valore di tipo profilattico per il GBC ed è l'intervento più frequente dopo il taglio cesareo. Può essere giustificabile in quel Paese per l'elevata frequenza del GBC, mentre in Occidente tale approccio non è applicabile. In relazione alla terapia chirurgica, semplificando, nei tumori limitati alla mucosa (T1a) è sufficiente una semplice colecistectomia; nei tumori estesi allo strato muscolare (T1b) ed al connettivo perimuscolare (T2), è necessario eseguire una colecistectomia estesa (EC) (resezione estesa a 2-3 cm di profondità del letto della colecisti nei segm IVB e V + linfadenectomia nel legamento epatoduodenale, sino ai LN soprapancreatici, excisione delle eventuali porte laparoscopiche + ev. resezione della Via Biliare principale). Sin qui si parla di GBC iniziale ("early"). Negli stadi avanzati l'interessamento linfonodale è più esteso: i giapponesi sino ad oggi hanno proposto protocolli chirurgici molto aggressivi, a differenza di un atteggiamento nichilista del Mondo Occidentale. Ma anche da noi tale atteggiamento è in fase di discussione. Un approccio aggressivo degli stadi avanzati (consistente in epatectomie destre o allargate + linfadenectomie + resezione della via biliare) con risultati cosiddetti R0, cioè con assenza di residui di malattia, avrebbe una percentuale di sopravvivenza a 5 ani intorno al 35% (vs 6%) con una mortalità operatoria intorno al 2%. Si tratta comunque in genere di interventi "eroici" che avrebbero un senso forse se accompagnati da una chemioterapia efficace, che invece oggi ancora è insoddisfacente.

In conclusione il GBC è una malattia grave, fortunatamente da noi non così frequente; la prognosi dipende dallo stadio iniziale e dall'interessamento linfonodale; la sopravvivenza negli stadi diagnosticati come iniziali (early) è buona: è dunque importante una diagnosi precoce. Il dibattito sulla colecistectomia profilattica nelle colelitiasi asintomatiche è aperto.

Ca. della colecisti e delle vie biliari: terapia medica  
Prof M. Tomirotti

Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena.  
Unità di Oncologia Medica  
e-mail: polionco@policlinico.mi.it  
tel. Ospedale 02.5503.2673

La patologia neoplastica delle vie biliari intra ed extraepatiche rappresenta un settore a tutt'oggi assai deludente in termini prognostici: si tratta di istotipi chemioresistenti ai regimi mono/polichemioterapici, con tendenza ad evolvere verso complicanze ostruttive che richiedono comunque l'intervento del chirurgo. Ove non sia possibile una resezione chirurgica radicale, le procedure di derivazione biliare sono prioritarie e propedeutiche a qualsiasi programma chemioterapico. Non esiste a tutt'oggi una terapia medica antiproliferativa sufficientemente efficace da porsi come standard di riferimento. La Gemcitabina in monoterapia può indurre una remissione parziale, ma transitoria, nel 30% dei pazienti. E' ipotizzato un sinergismo tra gemcitabina e cisplatino: esiste qualche dato preliminare favorevole sul piano clinico, tutto da verificare in pazienti con neoplasia delle vie biliari. Non è noto invece se esista una correlazione tra chemioresistenza e proliferazione cellulare, neoangiogenesi, espressione genica di fattori quali VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), TGF (Transforming Growth Factor), Beta-Catenine. Una corretta tipizzazione biologica potrebbe rivestire un ruolo chiave nella definizione della prognosi e nella identificazione di nuovi target per terapie biologiche.

Per questi motivi è in fase di attivazione presso il nostro Ospedale un protocollo di trattamento che coinvolge in forma strettamente interdisciplinare le competenze del Chirurgo, dell'Epatologo, dell'Anatomo Patologo, dell'Oncologo Medico. Obiettivo primario è verificare l'efficacia di un trattamento combinato con Cisplatino e Gemcitabina in pazienti affetti da carcinoma delle vie biliari e della colecisti in fase avanzata. Obiettivi secondari sono valutare tollerabilità e sopravvivenza, tipizzare la espressione genica e fenotipica e identificare possibili target per terapie biologiche.

Sono candidati al trattamento pazienti affetti da neoplasia delle vie biliari o della colecisti in fase avanzata, istologicamente dimostrata, non suscettibili di chirurgia radicale o in ripresa di malattia dopo precedente resezione chirurgica, non pretrattati con regimi chemioterapici, con neoplasia parametrabile, in buone condizioni cliniche generali (performance status 1-2).

I pazienti riceveranno e poli-chemioterapia con Cisplatino 75 mg/mq die 1 + Gemcitabina 1000 mg/mq die 1,8 ogni 3 settimane per un totale massimo di sei cicli con rivalutazione strumentale ogni 3 cicli di trattamento.

Al programma più strettamente clinico, finalizzato alla verifica della tollerabilità e della risposta al trattamento polichemioterapico proposto, sarà affiancato un complesso lavoro di ricerca biologica mirato alla identificazioni di possibili target diagnostico- prognostici (identificazione di nuovi marcatori di neoplasia) e terapeutici.

Pertanto, alla diagnosi, all'inizio del trattamento ed ogni 3 mesi verranno raccolti campioni di siero e di plasma, conservati in aliquote a -30°. Al momento della biopsia percutanea o chirurgica, il tessuto verrà posto in formalina per la processazione isto-patologica standard e, come da routine, verrà in parte criostatato e conservato a -80° per ulteriori determinazioni (banca dati biologica). In particolare verranno valutati: a) Meccanismi di regolazione della fase G1 del ciclo cellulare: Espressione della p53, p21, PRb e famiglia p16 b) Beta catenina c) Recettori ormonali per estrogeni alfa e beta per l'analisi del controllo ormonale sulla crescita cellulare d) Meccanismi di regolazione della neoangiogenesi. Analisi mediante RT-PCR della espressione di: VEGF-A e delle sue isoforme (121, 165, 189, 206), VEGF-B, -C, -D, -E, i recettori per VEGF Flt-1 e KDR, EG-

VEGF, angiopoietina-1 e -2 e il loro recettore Tie-2, osteopontina, midkine, angiostatina, endostatina e trombospondina

Verrà inoltre valutata: a) la proliferazione epatocitaria mediante colorazione immunohistochimica del proliferating cell nuclear antigen (PCNA) ed analisi morfometrica per la determinazione dell'indice di proliferazione epatocellulare (PCNA-LI). b) Studio dell'apoptosi mediante tecnica TUNEL ed analisi morfometrica per la determinazione dell'indice di apoptosi. c) Studio della neoangiogenesi mediante ricerca immunohistochimica della espressione del CD34. d) Studio dell'espressione cellulare dei recettori endoteliali TM e EPCR a livello degli epatociti e delle cellule endoteliali epatiche mediante immunohistochimica

Siero e plasma. Il siero e plasma verranno utilizzati per studiare la espressione periferica dei fattori sovraespressi e sovraespressi a livello tissutale. Il siero verrà inoltre stoccato per ulteriori studi della gnomica.

La complessità delle procedure e la bassa prevalenza della patologia suggeriscono la concentrazione della casistica in ambiti specialistici