

Il ruolo della chirurgia resettiva nella terapia del carcinoma epatocellulare su cirrosi

P. INNOCENTI, G. LIDDO, P. RAIMONDI, D. RISIO, F. SELVAGGI

Generalità

Il carcinoma epatocellulare (HepatoCellular Carcinoma; HCC) è il tumore più comune del sistema epatobiliare ed è la sesta patologia maligna più frequente al mondo. Rappresenta la terza causa di decesso per neoplasia e la prima causa di morte nei pazienti cirrotici. L'incidenza dell'HCC varia per area geografica: è relativamente raro in Europa continentale ed in America Settentrionale, più frequente in Europa del Sud e in America Meridionale ed estremamente frequente in Africa sub-Sahariana e nel Sudest Asiatico (1). Studi recenti dimostrano che negli ultimi anni in Europa e negli Stati Uniti stanno aumentando sia l'incidenza dell'HCC sia la mortalità ad esso correlata. Questo incremento, nonostante la campagna di vaccinazione contro l'HBV, è dovuto principalmente all'aumento dell'incidenza dell'infezione da HCV. Altri fattori implicati sono il diabete, l'obesità, il fumo di sigaretta, l'alcolismo (2). Storicamente l'HCC è stato considerato un tumore molto difficile da trattare perché associato, nella maggior parte dei casi, ad epatopatia cronica e perché diagnosticato generalmente in fase sintomatica e quindi in stato avanzato. Il trattamento resettivo dei rari HCC diagnosticati precocemente era gravato, inoltre, da elevate mortalità e morbidity (3). Oggi, grazie ai progressi nella conoscenza dell'epidemiologia e della storia naturale di cirrosi e HCC e allo sviluppo di nuove ed avanzate metodiche radiologiche, molti di questi tumori vengono diagnosticati in fase precoce ed associati ad una buona funzione epatica. Esistono inoltre, differenti trattamenti di tipo curativo (resezione - RE, trapianto - TF, radiofrequenza), nonché metodiche interventistiche e "target therapies" in grado di promuovere la regressione tumorale (4). Queste differiscono dai comuni farmaci citotossici (chemioterapia standard) per il meccanismo d'azione in quanto i farmaci standard hanno come bersaglio la sintesi delle purine e delle pirimidine, cioè interferiscono con la replicazione del DNA e la mitosi, mentre le "target therapies" sono molecole sintetizzate per inibire strutture bersaglio più specifiche o pathways di traduzione del segnale intracellulare implicate nella carcinogenesi dell'HCC.

Attualmente due importanti classi di agenti target sono disponibili: gli anticorpi molecolari, che bloccano il dominio extracellulare dei recettori tirosin-chinasici, quindi la propagazione del segnale intracellulare, e gli inibitori tirosin-chinasici (small-molecule tyrosine kinase inhibitors) che bloccano invece il dominio catalitico intracellulare dei recettori e quindi la loro fosforilazione.

Negli ultimi anni sono stati compiuti enormi progressi nella conoscenza dell'anatomia del fegato, nella tecnica chirurgica, nello sviluppo tecnologico e nelle metodiche anestesilogiche e rianimatorie. Per questi motivi l'HCC è considerato un tumore potenzialmente curabile con mortalità postoperatoria minore del 3% ed ottimi risultati a lungo termine (sopravvivenza a 5 anni superiore al 60%) (5). Questi risultati eccezionali, però, possono essere ottenuti solo utilizzando stretti criteri di selezione dei malati per ogni tipo di trattamento. Per tale motivo, sono state pubblicate dall'EASL (European Association for Study of Liver) nel 2001 (6) e dall'AASLD (American Associations for Study of Liver Diseases) nel 2005 (3) linee guida per il management del-

l'HCC. In alcune situazioni particolari, il gold standard terapeutico risulta chiaro ed accettato senza riserve dalla comunità scientifica. È il caso dell'HCC su fegato sano il cui trattamento di scelta è la RE (3). In caso di cirrosi scompensata associata ad HCC, unico del diametro massimo di 5 cm o multifocale (massimo 3 noduli) del diametro massimo di 3 cm senza invasione macrovascolare, interessamento linfonodale e metastasi (criteri di Milano) (5), il trattamento di scelta è il TF (3, 6-8). Il miglior trattamento per i tumori diagnosticati in fase precoce ed insorti su fegato cirrotico in buon compenso, invece, è argomento ancora dibattuto dalla comunità scientifica (3, 7, 9, 10). In alcuni Centri questi pazienti sono sottoposti a TF (11, 12). Il razionale del trattamento consiste nel trattare simultaneamente il cancro e la cirrosi. Altri autori prediligono in questo caso la RE, poiché considerano irrazionale sottoporre pazienti con buona funzione epatocellulare ai rischi correlati al TF ed all'immunosoppressione. Esiste inoltre il grave problema della scarsa disponibilità di organi. La RE, infine, può essere utilizzata in associazione al TF. Infatti, può essere impiegata, al pari di radiofrequenza e chemioembolizzazione, come trattamento d'attesa pretrapianto (8, 13).

Il ruolo della chirurgia resettiva

I pazienti con HCC su cirrosi devono essere attentamente valutati sia dal punto di vista oncologico (estensione tumorale), sia dal punto di vista epatologico. La maggior parte dei pazienti che potrebbero potenzialmente beneficiare di una terapia chirurgica resettiva, infatti, non possono essere sottoposti all'intervento a causa della patologia epatica di base (14). La RE su fegato cirrotico in fase di scarso o ridotto compenso è gravata da elevate mortalità e morbidità (9). Per anni la funzione epatica nei pazienti cirrotici è stata valutata in base alla classificazione di Child-Pugh. È noto oggi che questa classificazione in molti casi non riflette il reale stato di compenso epatico. È possibile, infatti, avere malati Child A con grave ipertensione portale, iperbilirubinemia o alterazione del bilancio idrico (segni di patologia epatica avanzata) (3). In molti Centri asiatici, la metodica di scelta per la valutazione della funzione epatica è il test al verde indocianina (15). In Europa e negli Stati Uniti, al contrario, lo status epatico è generalmente valutato in base all'integrazione di parametri clinici e laboratoristici, MELD, esami radiologici, endoscopici ed invasivi quali la biopsia epatica (16). Alcuni Centri, inoltre, utilizzano metodiche interventistiche di cateterizzazione delle vene sovraepatiche per un'accurata valutazione della pressione portale. I pazienti con valori normali di bilirubina e senza ipertensione portale sembrerebbero avere rischi operatori simili a quelli dei malati con fegato sano (3).

I criteri oncologici di selezione dei malati non sono ancora perfettamente stabiliti. A tale riguardo, le linee guida EASL e AASLD sostengono che possono beneficiare di RE solo i malati con nodulo singolo su fegato con buona funzione epatocellulare ed assenza di ipertensione portale. Il diametro del nodulo non controindica la RE, anche se questo tipo di trattamento è sconsigliato per un diametro >5 cm a causa dell'alta probabilità d'invasione vascolare (3, 6). I risultati della RE nei malati nei criteri EASL/AASLD sono eccellenti, con tassi di sopravvivenza a 5 anni fino al 70% (17, 18). Moltissimi malati con buona funzione epatica ma tumori di grandi dimensioni o multifocali sono fuori sia dai Criteri di Milano per il TF sia dai criteri EASL/AASLD per la RE e dovrebbero essere sottoposti, quindi, a trattamenti di tipo non curativo. Questi criteri, però, sono considerati da diversi Centri troppo restrittivi (9, 10, 18).

La multifocalità è considerata una controindicazione alla RE per l'elevata probabilità di recidiva tumorale (3, 6). Questi dati sono stati confermati da un recente studio multicentrico condotto comparando i risultati della RE in 380 malati con tumori multifocali di grandi dimensioni e 404 malati con tumori singoli di piccole dimensioni. Mortalità e morbidità postoperatorie erano simili nei due gruppi, ma i malati con tumori piccoli ed unici avevano una migliore sopravvivenza ($p < .001$) a 1 anno (88% vs. 74%), 3 anni (76% vs. 50%) e 5 anni (58% vs. 39%). La presenza di multifocalità era inoltre uno dei fattori indipendenti di prognosi negativa (18). È importante notare, però, che i risultati ottenuti dalle terapie palliative o dall'assenza di trattamento sono peggiori.

Llovet ha dimostrato che la sopravvivenza a 3 anni dei malati con HCC non trattato è solo dell'8% (19). La chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) permette di ottenere risultati migliori a breve termine (20). I benefici della TACE sui risultati a lungo termine non sono ancora

chiari. Alcuni studi hanno dimostrato, nei malati sottoposti a TACE come unico trattamento, una sopravvivenza a 5 anni variabile tra il 6 e il 19% (21-23). Nei malati con tumore multifocale, fuori quindi dai Criteri di Milano, la RE permette migliori risultati sia dell'assenza di trattamento sia della TACE e pertanto, quando la funzione epatocellulare lo permette, dovrebbe essere il trattamento di scelta per questi malati (18).

Le linee guida EASL/AASLD non controindicano la RE per criteri dimensionali, anche se sconsigliano l'intervento per lesioni >5 cm a causa dell'elevata probabilità d'invasione vascolare e, di conseguenza, dell'elevato rischio di recidiva (3, 6). Questi malati, inoltre, devono essere sottoposti ad epatectomie maggiori, interventi considerati ad alto rischio nei cirrotici. Negli ultimi anni, però, grazie a metodiche sempre più precise di valutazione della funzione epatica e all'emboizzazione portale preoperatoria (4, 35), i risultati postoperatori, mortalità e morbidità, delle resezioni maggiori su epatopatia cronica sono notevolmente migliorati (18). I risultati delle RE per HCC di grandi dimensioni rivelano che la sopravvivenza a lungo termine è inversamente correlata al diametro della lesione (24). Studi dimostrano che la sopravvivenza a 5 anni per tumori > 10 cm varia dal 16 al 32% soprattutto a causa dell'elevata incidenza di trombosi portale neoplastica (25). Ottimi risultati si ottengono, però, in caso di grossi tumori unici e senza invasione vascolare (sopravvivenza a 5 anni > 60%) (25). I risultati della RE per grossi HCC possono essere migliorati, inoltre, utilizzando particolari accorgimenti tecnici come l'epatectomia per approccio anteriore. Questa metodica prevede la resezione parenchimale prima della mobilizzazione del fegato. Tutte le manovre di mobilizzazione del fegato e di manipolazione tumorale sono eseguite solo dopo completa deconnessione vascolare (26). Quest'approccio "no touch" riduce i rischi di rottura intraperitoneale del tumore e di diffusione neoplastica endovascolare. Metodiche come la "hanging manoeuvre", inoltre, rendono più sicura l'epatectomia per approccio anteriore, anche in caso di cirrosi (27). Il gruppo del Queen Mary Hospital di Hong Kong ha comparato tecnica tradizionale ed approccio anteriore nei pazienti con HCC > 5 cm su cirrosi. Questo trial clinico randomizzato ha dimostrato nei pazienti sottoposti a RE per approccio anteriore sopravvivenze significativamente migliori, molto probabilmente a causa della ridotta manipolazione tumorale (28).

Un altro punto importante nel trattamento resettivo dell'HCC consiste nell'estensione della resezione. L'HCC ha una spiccata tendenza all'invasione portale. Per tale motivo una resezione anatomica segmentaria o settoriale è da preferire a resezioni più limitate. L'asportazione in blocco di tumore e rami portalì segmentari è associata a riduzione della recidiva e ad aumento della sopravvivenza (9). Un recente studio ha messo a confronto pazienti con HCC operati di RE anatomiche e non anatomiche. I pazienti sottoposti a resezioni anatomiche avevano una migliore sopravvivenza ed un più lungo intervallo libero da malattia nonostante si trovassero in questo gruppo tumori più grandi ed una maggiore prevalenza di invasioni vascolari (29).

Il ruolo della chirurgia resettiva in associazione al trapianto

RE e TF possono essere usati in associazione per ottenere migliori risultati nella terapia dell'HCC. È stato dimostrato che la RE pre-TF non ha effetti su morbidità e mortalità dopo TF. Inoltre, l'utilizzo della laparoscopia o dell'approccio trans-toracico rende ancora minori le difficoltà tecniche del TF post-RE (30).

La RE può essere utilizzata come trattamento pre-TF in 3 modi differenti:

- a) RE curativa con TF di salvataggio ("salvage liver transplant") in caso di recidiva o insufficienza epatica postoperatoria;
- b) RE come trattamento d'attesa pre-TF in pazienti già iscritti in lista d'attesa ("bridge liver resection");
- c) RE come metodica di selezione o esclusione dei pazienti per il TF dopo dettagliato esame anatomopatologico del tumore.

È stato dimostrato che per i malati con buona funzione epatocellulare e HCC in fase precoce il miglior trattamento è la RE. In caso di recidiva o insufficienza epatica postoperatoria questi pazienti possono essere sottoposti a TF di salvataggio con buoni risultati (12). In caso di recidiva, però, il TF può essere eseguito solo se il nuovo tumore rientra nei Criteri di Milano (30). Il tipo di recidiva tumorale dopo RE varia secondo l'eziologia dell'epatopatia di base. La maggior parte dei malati con cirrosi HBV-correlata tende a recidivare come nodulo unico nei Criteri di Milano.

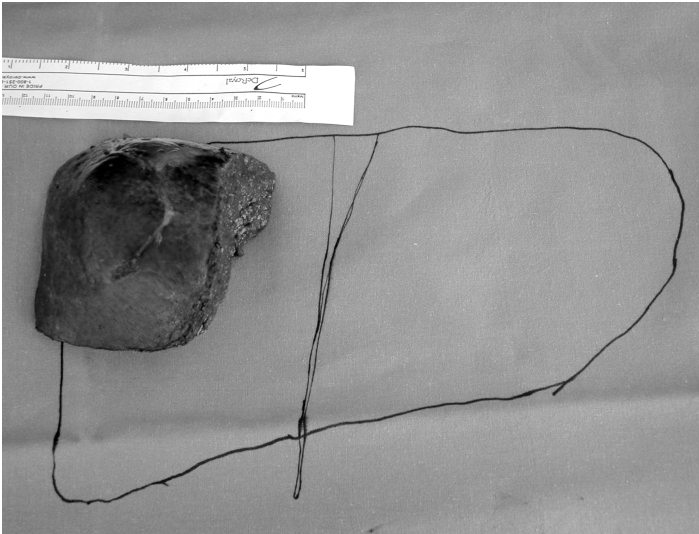


Fig. 1 - Resezione VII segmento epatico.



Fig. 2 - Pezzo operatorio (VII segmento epatico).



Fig. 3 - Il fegato residuo dopo resezione del VII segmento.

In una serie pubblicata da Poon nel 2002, l'80% dei malati con cirrosi HBV correlata e recidiva post-RE era trapiantabile perché rientrava nei Criteri di Milano (31). Al contrario, i pazienti con cirrosi HCV-correlata, anche quando resecati in fase molto precoce, hanno tendenza a recidivare fuori dai Criteri di Milano come tumori multifocali e con invasione vascolare. Il gruppo di Belghiti ha dimostrato che meno del 40% degli HCV-positivi può essere sottoposto a TF di salvataggio dopo recidiva (30) e pertanto è sconsigliato adottare questa strategia in questo tipo di malati.

La RE può essere usata come trattamento pre-TF nei pazienti già iscritti in lista d'attesa. I trattamenti d'attesa tradizionali (TACE e radiofrequenza), a differenza della RE, spesso non permettono un'eradicazione completa del tumore (necrosi parziale). Inoltre, la RE permette una valutazione istologica completa ed accurata del tumore e del parenchima epatico (30, 32). La possibilità di ottenere un esame istologico completo del tumore permette di selezionare i pazienti che possono beneficiare maggiormente del TF. La biopsia percutanea, infatti, risulta poco efficiente nel valutare la differenziazione tumorale (spesso eterogenea nell'ambito del tumore), l'invasione microvascolare, la presenza di micronoduli satellite e l'invasione capsulare (33). Questo tipo di approccio potrebbe permettere di trapiantare pazienti con tumori fuori dei Criteri di Milano ma con ottimi fattori prognostici (30). Pazienti nei Criteri di Milano ma ad alto rischio di recidiva, invece, potrebbero essere immediatamente iscritti in lista d'attesa e trapiantati (34) o essere esclusi (9).

Conclusioni

Anche se non esiste un consenso generale nella comunità scientifica sul trattamento dell'HCC, l'analisi della letteratura dimostra che la RE anatomica è il trattamento di scelta per pazienti con nodulo singolo, di piccole dimensioni e buona funzione epatocellulare in assenza di ipertensione portale. In questo caso i risultati si rivelano eccellenti e confrontabili con quelli ottenuti dal TF. I pazienti con HCC di grandi dimensioni e/o multifocali, con funzione epatocellulare conservata e fuori dai Criteri di Milano, dovrebbero essere resecati se tecnicamente possibile. L'embolizzazione portale preoperatoria dovrebbe sempre essere presa in considerazione al fine di ridurre i rischi di insufficienza epatica postoperatoria. La RE può essere utilizzata anche come trattamento d'attesa pre-TF e permette di selezionare i migliori candidati al TF. Il TF, inoltre, può essere utilizzato come procedura di salvataggio per recidiva post-RE. Resta da definire il ruolo dei nuovi chemioterapici nella terapia neo- e adiuvante dell'HCC.

Bibliografia

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
2. Rampone B, Schiavone B, Martino A, Viviano C, Confuorto G. Current management strategy of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroentero.* 2009 14;15(26):3210-6.
3. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42(5):1208-36.
4. Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7(3):237-57.
5. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 14;334(11):693-9.
6. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35(3):421-30.
7. Bellavance EC, Lumpkins KM, Mentha G, Marques HP, Capussotti L, Pulitano C, et al. Surgical management of early-stage hepatocellular carcinoma: resection or transplantation? *J Gastrointest Surg* 2008;12(10):1699-708.
8. Belghiti J, Durand F. Hepatectomy vs. liver transplantation: a combination rather than an opposition. *Liver Transpl* 2007;13(5):636-8.
9. Bartlett A, Heaton N. Hepatocellular carcinoma: defining the place of surgery in an era of organ shortage. *World J Gastroenterol* 2008 ; 28;14(28):4445-53.
10. Capussotti L, Ferrero A, Vigano L, Polastri R, Tabone M. Liver resection for HCC with cirrhosis: surgical perspectives out of EASL/AASLD guidelines. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(1):11-5.
11. 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(5):580-7.
12. Sarasin FP, Giostra E, Mentha G, Hadengue A. Partial hepatectomy or orthotopic liver transplantation for the treatment of resectable hepatocellular carcinoma? A cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 1998;28(2):436-42.

13. Belghiti J, Carr BI, Greig PD, Lencioni R, Poon RT. Treatment before liver transplantation for HCC. *Ann Surg Oncol* 2008;15(4):993-1000.
14. Emond JC, Samstein B, Renz JF. A critical evaluation of hepatic resection in cirrhosis: optimizing patient selection and outcomes. *World J Surg* 2005;29(2):124-30.
15. 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(9):984-92.
16. Belghiti J, Ogata S. Assessment of hepatic reserve for the indication of hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12(1):1-3.
17. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30(6):1434-40.
18. Ng KK, Vauthey JN, Pawlik TM, Lauwers GY, Regimbeau JM, Belghiti J, et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann Surg Oncol* 2005;12(5):364-73.
19. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29(1):62-7.
20. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37(2):429-42.
21. O'Suilleabhain CB, Poon RT, Yong JL, Ooi GC, Tso WK, Fan ST. Factors predictive of 5-year survival after transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003;90(3):325-31.
22. Ono Y, Yoshimasu T, Ashikaga R, Inoue M, Shindou H, Fuji K, et al. Long-term results of lipiodol-transcatheter arterial embolization with cisplatin or doxorubicin for unresectable hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2000;23(6):564-8.
23. Yoshioka H, Sato M, Sonomura T, Terada M, Kishi K, Yoshikawa A. Factors associated with survival exceeding 5 years after transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 1997;24(2 Suppl 6):S6-29-S6-37.
24. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Cancer*. 1994;15;74(10):2772-80.
25. Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T. Role of a hepatectomy for the treatment of large hepatocellular carcinomas measuring 10 cm or larger in diameter. *Langenbecks Arch Surg*. 2008 Jul;393(4):521-6.
26. Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL. Anterior approach for difficult major right hepatectomy. *World J Surg*. 1996;20(3):314-7; discussion 8.
27. Liddo G, Buc E, Nagarajan G, Hidaka M, Dokmak S, Belghiti J. The liver hanging manoeuvre. *HPB (Oxford)* 2009;11(4):296-305.
28. Liu CL, Fan ST, Cheung ST, Lo CM, Ng IO, Wong J. Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: a prospective randomized controlled study. *Ann Surg* 2006;244(2):194-203.
29. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Kaneko K, Cruz PV, Akazawa K, et al. Anatomic resection independently improves long-term survival in patients with T1-T2 hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14(4):1356-65.
30. Scatton O, Liddo G, Belghiti J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: current topics in France. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009 Sep 18.
31. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235(3):373-82.
32. Belghiti J. Resection and liver transplantation for HCC. *J Gastroenterol*. 2009;44 Suppl 19:132-5.
33. Pawlik TM, Gleisner AL, Anders RA, Assumpcao L, Maley W, Choti MA. Preoperative assessment of hepatocellular carcinoma tumor grade using needle biopsy: implications for transplant eligibility. *Ann Surg*. 2007;245(3):435-42.
34. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Sole M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1294-300.
35. Corroneo AR, Innocenti P, Marano G, Legnini M, Iezzi R. Pre-hepatectomy portal vein embolization: single center experience. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(1) 71-8.