

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE**

Dottorato di Ricerca

**Nuove tecniche e tecnologie in chirurgia epatobiliopancreatica avanzata
(XXI° ciclo)**

Coordinatore : Prof. Mario Sianesi

**“RESCUE SURGERY” NEL COLANGIOCARCINOMA
IN STADIO AVANZATO: RAZIONALE E RISULTATI
DI UN ATTEGGIAMENTO TERAPEUTICO
AGGRESSIVO**

Tutor:

Prof. PAOLO SOLIANI

Dottorando:

Dott. GIOVANNI FERRERI

INDICE

4. CARATTERISTICHE CLINICO-PATOLOGICHE.....	8
5. CLASSIFICAZIONI	15
5. CLASSIFICAZIONI.....	15
6.1 SELEZIONE DEI PAZIENTI – OPERABILITA’.....	22
.....	24
6.2 EMBOLIZZAZIONE PORTALE.....	24
.....	28
6.3 DRENAGGIO BILIARE.....	28
7. STRATEGIA E TECNICA CHIRURGICA.....	34
7.1 ENTITA’ DELLA RESEZIONE EPATICA E MARGINI DI RESEZIONE.....	34
7.2 RESEZIONE DELLA VIA BILIARE ASSOCIATA AD EPATECTOMIA	36
(Tumori di Klatskin).....	36
7.3 RESEZIONE “EN BLOC” DEL LOBO CAUDATO.....	42
7.4 LINFOADENECTOMIA.....	43
7.5 RESEZIONI VASCOLARI.....	50
L’infiltrazione vascolare del peduncolo rappresenta un evento particolarmente frequente in caso di neoplasie della convergenza biliare o di voluminosi tumori epatici ad origine delle unità S4B o S1; nei casi in cui l’infiltrazione interessa il ramo portale o arterioso omolaterale rispetto alla porzione di fegato da resecare, la resezione epatica non comporta particolari difficoltà tecniche. Quando l’infiltrazione coinvolge la convergenza portale e/o il tronco portale o il ramo arterioso controlaterale , si pone la necessità di una resezione con successiva ricostruzione vascolare.	50
RICOSTRUZIONE PORTALE.....	50
Se la neoplasia, che infila ad esempio il ramo portal destro, interessa la biforcazione portale solo a livello dell’origine di esso dal tronco principale, un clamp vascolare è posizionato sul tronco portale al di sotto della biforcazione, mentre l’altro viene posizionato sul ramo portale sinistro; si seziona quindi la vena porta e la si sutura mediante un filo monofilamento non riassorbibile mediante un sopraggitto. Al termine si rimuovono i clamp vascolari e si valuta che il tronco portale suturato abbia un calibro adeguato. Se la neoplasia infila maggiormente la convergenza portale sarà necessario resecare un segmento di vena porta ed eseguire la ricostruzione vascolare. Se il tratto resecato non supera i 3-4 cm, è possibile effettuare un’anastomosi termino-terminale a punti staccati in monofilamento non riassorbibile 5/0. Se i due capi da anastomizzare sono ampi, la sutura può essere continua anziché a punti staccati. È importante ricordare come la completa mobilizzazione del fegato, eventualmente associata alla manovra di Kocher, permetta nella quasi totalità dei casi di avvicinare i due monconi portali e di eseguire l’anastomosi.	50
RICOSTRUZIONE ARTERIOSA.....	51
La resezione di un tratto dell’arteria epatica propria o dell’arteria epatica controlaterale alla porzione di fegato da resecare rappresenta un evento non infrequente soprattutto nelle neoplasie della convergenza biliare. L’arteria epatica clampata a monte e a valle del segmento infiltrato, viene resecata e ricostruita a punti staccati in monofilamento non riassorbibile 7/0. nella quasi totalità dei casi, i due capi arteriosi da anastomizzare si avvicinano senza particolari problemi anche grazie alla precedente mobilizzazione epatica. In caso di difficoltà un’utile manovra consiste nella legatura-sezione dell’arteria gastroduodenale con successiva ulteriore mobilizzazione dell’arteria epatica propria.....	51

RESEZIONE DELLA VENA CAVA.....	51
È indicata la resezione parziale della parete cavale, qualora essa sia interessata dalla neoplasia per un'estensione inferiore a 60°-70° della sua circonferenza. Si esegue un clampaggio cavale tangenziale con una pinza di Satinsky ad ampia curvatura: il flusso cavale rimane conservato, anche se ridotto, senza il rischio di alterazioni emodinamiche. Si esegue un esame estemporaneo al congelatore sul margine di sezione venoso per escludere un'infiltrazione neoplastica, che richiederebbe un ampliamento della resezione. Qualora la resezione sia limitata, la ricostruzione viene eseguita mediante una sutura continua (andata e ritorno) tipo Blalock in polipropilene 4/0. Nei casi in cui la sutura diretta possa causare una stenosi significativa del lume vasale, si rende necessario l'impiego di un patch, autologo (v. safena, vv. iliache) o di sintesi (PTFE), per sostituire la perdita di sostanza.	51
Nei casi in cui l'infiltrazione neoplastica della vena cava superi il 60% della sua circonferenza, ma con un'estensione cranio-caudale non superiore a 1.5 cm, previo clampaggio del vaso, cranialmente e caudalmente al tratto infiltrato, si esegue la resezione e si effettua un'anastomosi termino-terminale a punti staccati in polipropilene 4/0.....	52
La sostituzione di un tratto completo di VCI è indicata qualora l'infiltrazione stimata della parete sia maggiore dei 70% della circonferenza.	52
I vantaggi del materiale autologo (v. safena, vv. iliache, patches pericardici) sono essenzialmente la perfetta tollerabilità, il basso rischio di trombosi e la resistenza all'infezione. Gli svantaggi: dilatazione dei tempi operatori per il prelievo e il successivo rimodellamento del patch. Riguardo l'impiego di materiale di sintesi, noi utilizziamo protesi rinforzate in Gore-Tex di 18-20 mm di diametro, strutturate ad anelli rigidi, che, impedendo il collasso e/o la torsione del graft, ridurrebbero l'incidenza di complicanze trombotiche.....	52
INFEZIONE FERITA CHIRURGICA.....	78
IRA.....	78

1. INTRODUZIONE

Il colangiocarcinoma (adenocarcinoma delle vie biliari intra-extraepatiche), per collocazione anatomica e caratteristiche anatomo-patologiche, rappresenta ancora oggi una delle sfide più affascinanti della chirurgia moderna e nel contempo costituisce un'impresa impegnativa anche per il chirurgo epatobiliare esperto.

Le neoplasie delle vie biliari, globalmente considerate, sono rare, costituiscono circa il 2% di tutte le neoplasie maligne. ¹ Sebbene tutto l'albero biliare possa

essere colpito, la confluenza biliare (colangiocarcinoma ilare) è la sede più frequente di insorgenza, comprendendo il 60% dei casi. ²

Il colangiocarcinoma dell'ilo epatico viene denominato anche "tumore di Klatskin" dal nome dell'epatologo americano Gerald Klatskin che nel 1965 per primo ne descrisse in modo approfondito le peculiari caratteristiche in una pubblicazione divenuta di importanza storica: "Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features" (Klatskin G. Am J Med, 1965, 38:241-256 ³).

Se non trattato il colangiocarcinoma, indipendentemente dalla localizzazione primitiva, determina la morte del paziente in un tempo variabile da sei mesi ad un anno dalla diagnosi, a seguito dello sviluppo di insufficienza epatica progressiva o sepsi secondaria ad episodi colangitici ricorrenti.

La chirurgia R0 è attualmente l'unico trattamento potenzialmente curativo, anche se perseguibile in una percentuale ancora troppo limitata di pazienti (circa il 30% di quelli osservati) e costituisce un obiettivo vincolante per l'eligibilità del paziente all'intervento chirurgico resettivo. Tale atteggiamento ha permesso di ottenere una sopravvivenza globale (IHCC e TK) a cinque anni dall'intervento chirurgico di circa il 57% (Cameron, Ann Surg 1996), che tuttavia si riduce al 20-30% per i tumori di Klatskin.

2. EPIDEMIOLOGIA

Il colangiocarcinoma (CC: Colangio-Cellular Carcinoma), è una neoplasia piuttosto rara, con una incidenza di 1-2 casi su 100.000 abitanti, pur rappresentando il 10-20% dei tumori maligni primitivi del fegato, con un rapporto maschio/femmina di 1.5/1⁴. L'età di insorgenza è più alta rispetto a quella dell'HCC; colpisce infatti soggetti di età superiore ai 65 anni con un picco di incidenza nell'ottava decade.

Si calcola che negli USA vi siano fra i 3000 ed i 4500 nuovi casi di colangiocarcinoma all' anno, di cui il 30-60% sono Klatskin.^{2,20}

In un' importante review effettuata da Nakeeb²¹ su 294 colangiocarcinomi il 66% dei pazienti aveva un tumore ilare, nel 27% dei casi il tumore era localizzato alla porzione media o distale della via biliare, nel rimanente 6% dei casi il colangiocarcinoma era intraepatico. Tale dato viene confermato anche da diversi studi successivi in cui più del 50% dei colangiocarcinomi extraepatici appare localizzato alla biforcazione.⁵⁻⁶

Sembra inoltre che alcuni gruppi etnici presentino una maggiore predisposizione. Si è riscontrata, per esempio, un'incidenza più elevata in Israele, Giappone e fra gli Indiani d'America rispetto alla popolazione americana media.

3. EZIOLOGIA

Sebbene un chiaro agente eziologico dei tumori delle vie biliari, intra- ed extraepatiche, non sia stato individuato, alcune condizioni patologiche che provocano una lesione acuta o cronica all'epitelio biliare sembrano predisporre alla loro insorgenza (Tab. 1).

Tab. 1 Fattori di rischio associati a maggiore incidenza di colangiocarcinoma (TK e IHCC)

Malattie congenite	Fibrosi epatica congenita
	Dilatazione cistica dei dotti (es. Malattia di Caroli)
	Dilatazione cistica del coledoco (Sindrome di Todani)
	Policistosi epatica
	Complesso di Von Meyenburg (amartoma biliare)
Infezioni parassitarie	Clonorchis sinensis (Cina, Giappone, Hong Kong)
	Opistorchis viverrini (Thailandia e Malesia)
Colelitiasi ed epatoliti	
Colangite sclerosante primitiva (CSP)	Nel 10-30% dei pz sottoposti a trapianto epatico per CSP è stato trovato un colangiocarcinoma misconosciuto
Rettocolite ulcerosa associata o meno a CSP	
Cirrosi biliare primitiva	
Materiali tossici	Thorotrast, arsenico, diossina, nitrosamine ecc.
Farmaci	Contraccettivi orali, Metildopa, Isoniazide
Infezione cronica da tifo	Salmonella Tiphyl (modificazioni della composizione della bile da parte dei batteri)

Un colangiocarcinoma occulto è stato trovato in più del 40% delle autopsie di pazienti con colangite sclerosante primitiva (CSP) e in percentuali dal 9% al 36% dei fegati espantati in corso di trapianto per CSP.⁷⁻⁸

In caso di insorgenza in un contesto di colangite sclerosante primitiva il tumore può essere multifocale e si osserva un'elevata percentuale di recidive intraepatiche che raggiunge il 90% ad 1 anno.

Inoltre una trasformazione maligna è stata riscontrata fino al 28% dei pazienti con Malattia di Caroli (dilatazione cistica congenita dei dotti biliari).

Ulteriori fattori di rischio di cui però non si conosce realmente la potenzialità degenerativa sono: l'infezione parassitaria da parte di parassiti endemici nel sud-est asiatico (Clonorchis sinensis e Opisthorchis viverrini), la colelitiasi, l'epatoliti e la pregressa colecistectomia. Viene riportata infatti una elevata incidenza nei pazienti che avevano o avevano avuto calcoli biliari o pregressi

interventi di asportazione della cistifellea, con percentuali variabili dal 50% al 100% dei casi osservati.

La colangioepatite orientale, una rara forma di colangite piogenica ricorrente associata a multipli calcoli intraepatici, è associata ad un rischio di incidenza di colangiocarcinoma del 5-12% durante la vita. Fattori meno documentati includono i portatori cronici di tifo, e l'esposizione a fattori tossici come il Diossido di Torio (TO₂) un mezzo di contrasto intravascolare usato in radiologia fino al 1950, l'asbesto, le nitrosamine, ecc.

L'infiammazione cronica con un insulto prolungato sulla via biliare è sicuramente uno dei fattori implicati nella genesi dei tumori delle vie biliari. Le infezioni parassitarie causano lesioni al DNA e di conseguenza mutazioni attraverso la produzione di sostanze cancerogene e radicali liberi. Nella patogenesi sono implicati anche i sali biliari, sia endogeni che di produzione batterica.

Per quanto riguarda le indagini genetiche, peraltro ancora in fase iniziale, è stata trovata una mutazione puntiforme sul codone 12 dell'oncogene K-ras associata ad una maggiore frequenza di sviluppo di colangiocarcinoma. Inoltre sembra che la proteina P53 sia espressa in modo ridotto nei colangiocarcinomi, determinando di conseguenza un'inibizione dell'apoptosi cellulare.

4. CARATTERISTICHE CLINICO-PATOLOGICHE

CARATTERISTICHE CLINICHE

La presentazione clinica è aspecifica e si caratterizza per il dolore addominale, l'anoressia associata al calo ponderale, l'ittero e il prurito. Nella forma intraepatica l'ittero è presente solo nel 24% dei casi⁸ mentre costituisce il principale sintomo d'esordio nella forma ilare (90-98% dei pazienti), seguito dal prurito (nel 30% circa). La comparsa di ittero è più tardiva se è coinvolto solo uno dei dotti biliari principali poiché il restante parenchima compensa in parte. Circa un terzo dei pazienti si presenta con lieve dolore epigastrico. L'ostruzione di un dotto biliare provoca stasi biliare ed alterazioni della funzionalità epatica agli esami di laboratorio, in particolare un innalzamento dei valori di fosfatasi alcalina, gamma GT (gamma glutamil-transferasi), e transaminasi. Quando prolungata provoca insufficienza epatica, malnutrizione, coagulopatia, insufficienza renale e colangite. Se il tumore evolve ed infiltra un ramo portale conducendo ad atrofia epatica omolaterale un isolato aumento della fosfatasi alcalina può essere l'unico reperto clinico-laboratoristico. A dispetto di un'elevata frequenza di contaminazione batterica della bile, la colangite è rara come sintomo di esordio, mentre diviene invece frequente dopo manovre invasive sulle vie biliari (drenaggi o tentativi di drenaggio endoscopico o percutaneo, interventi chirurgici).

Spesso i sintomi compaiono quando la neoplasia si trova ad uno stadio già avanzato, questo per diversi motivi, tra cui le proprietà detergenti della bile stessa che le consentono un sufficiente flusso anche in caso di parziale ostruzione del dotto. Inoltre la diagnosi tardiva è imputabile anche alle particolari caratteristiche anatomo-patologiche del tumore: a lenta crescita, raramente rappresentato dal sottotipo nodulare, ma piuttosto, con maggiore frequenza, dal tipo infiltrante.

CARATTERISTICHE ANATOMO- PATOLOGICHE ED ISTOLOGICHE

Le neoplasie maligne delle VB nella maggior parte dei casi sono costituite da adenocarcinomi, che rappresentano il tipo più importante tra i tumori primitivi delle VB. È stata dimostrata la capacità di trasformazione maligna da parte di adenomi biliari. In rare occasioni tumori diversi dal colangiocarcinoma possono interessare le vie biliari extraepatiche: essi includono tumori metastatici (ad esempio il carcinoma colo-rettale) e tumori primitivi, come i carcinoidi.

I colangiocarcinomi possono essere suddivisi in intraepatici o extraepatici a seconda della loro insorgenza dal sistema biliare intra-epatico (intraparenchimale) o extra-epatico (dotti epatici o coledoco).

Il colangiocarcinoma dell'ilo epatico presenta alcune caratteristiche peculiari (Tab. 2), tra cui la lenta crescita, l'invasività locale e le metastasi a distanza tardive. Le metastasi linfonodali appaiono essere abbastanza precoci, generalmente presenti alla diagnosi in circa il 30-40% dei pazienti.⁹⁻¹⁰

Tab. 2. Caratteristiche clinico-patologiche dei Colangiocarcinomi.

<u>Caratteristiche anatomico-patologiche</u>	<u>Caratteristiche cliniche</u>
Crescita lenta	Insorgenza con ittero ostruttivo, spesso diagnosi tardiva. Generalmente neoplasia di piccole dimensioni.
Crescita longitudinale: estensione lungo gli spazi periduttali, perineurali e linfatici	Alta percentuale di margini istologicamente positivi alla resezione macroscopica del tumore, da cui la necessità di resezioni estese.
Crescita infiltrativa (o verticale)	Infiltrazione delle strutture adiacenti.
Localizzazione anatomica in prossimità di essenziali strutture vascolari	Necessità di resezioni vascolari (VP, AE, VCI)
Tendenza ad invadere il parenchima epatico in particolare il I segmento. (Tumore di Klatskin)	Necessità di resezioni epatiche estese.
Metastasi linfonodali precoci	Frequenti metastasi linfonodali alla diagnosi. Necessità di linfadenectomia radicale (N1, N2, talora N3).
Metastatizzazione a distanza tardiva	
Quattro istotipi: papillare, nodulare, sclerosante e diffuso.	La variante sclerosante è la più frequente nei tumori dell'ilo.
Elevata componente di sclerosi e fibrosi	Diagnosi istologica difficile, soprattutto la diagnosi differenziale con la colangite sclerosante. Bassa specificità e sensibilità degli esami dei margini al congelatore.

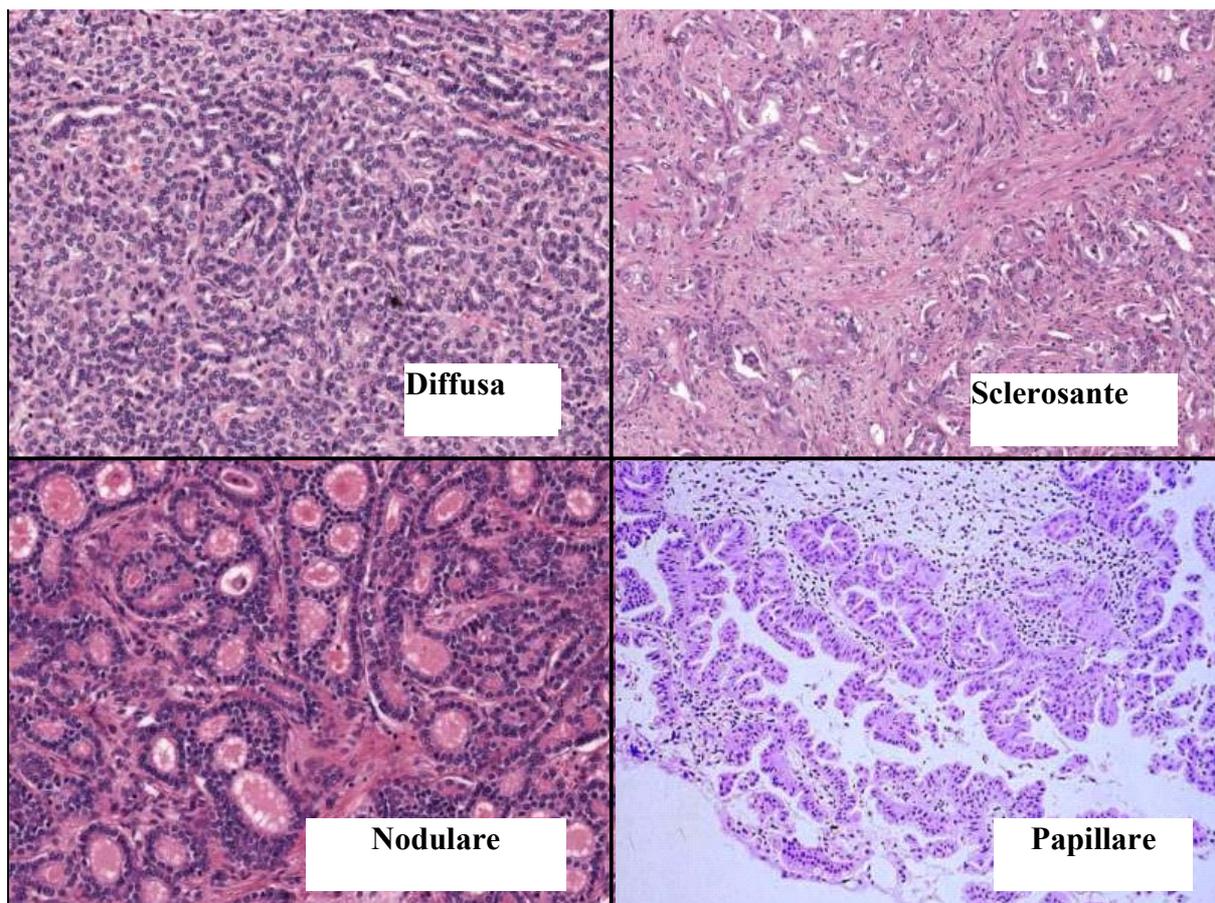
Il pattern di infiltrazione locale mostrato dal colangiocarcinoma extraepatico include sia l'estensione longitudinale che quella verticale. **L'estensione longitudinale** consiste nell'infiltrazione superficiale e sottomucosa e talora coinvolge anche il tessuto linfatico e perineurale adiacente. L'interessamento perineurale e linfatico è stato registrato in percentuali che vanno dal 20% all'80%.⁴¹ La diffusione sottomucosa è quella predominante negli istotipi infiltranti e la sua estensione media è di 6 mm. La diffusione superficiale invece è prevalente negli istotipi papillare e nodulare e la sua estensione media è di 20 mm. Tali osservazioni anatomo-patologiche, studiate anche in diversi lavori tra cui i più importanti sono quelli di Sakamoto⁴² e di Ebata,⁴³ hanno ripercussioni sulla condotta operatoria, infatti durante l'intervento chirurgico si dovrebbe cercare di ottenere un margine di resezione macroscopico maggiore di 1 cm. nel tipo infiltrante e di 2 cm nel tipo papillare e nodulare. **L'estensione verticale** invece consiste nella diffusione verso le strutture del legamento epato-duodenale, nel cui contesto l'arteria epatica e la vena porta decorrono in prossimità del dotto biliare. I colangiocarcinomi dell'ilo epatico infiltrano frequentemente l'arteria epatica destra che comunemente decorre dietro al dotto epatico comune. Anche questa considerazione anatomo-patologica potrebbe avere ripercussioni sulla strategia chirurgica da adottare. Makuuchi⁴⁰ infatti considera preferibile eseguire una epatectomia destra estesa se il tumore mostra segni di invasione del tessuto perivascolare.

Dal punto di vista istologico tutti i colangiocarcinomi sono adenocarcinomi. Sako⁴ li ha subclassificati, indipendentemente dalla sede intra- o extra-epatica, a seconda dell'aspetto macroscopico in papillare, nodulare, sclerosante e diffuso (Fig. 1).

La variante **papillare** comprende circa il 10% dei colangiocarcinomi ed ha una crescita prevalentemente intraluminale come una massa polipoide soffice, con una limitata tendenza all'estensione trasmurale. Spesso è multicentrico, da cui l'ipotesi che rifletta un "*field change*" nell'epitelio biliare. La variante papillare

ha una prognosi più favorevole e si trova soprattutto nei tumori del terzo medio e distale. La variante nodulare è più frequente negli IHCC e nel terzo superiore e medio della VBP, generalmente si presenta come una massa fibrotica con proiezioni intraduttali. La variante sclerosante comprende circa il 70% dei colangiocarcinomi dell'ilo, ed istologicamente si presenta come un ispessimento anulare della parete del dotto con infiltrazioni tumorali sia longitudinali che radiali. La variante diffusa è rara e si presenta con un esteso coinvolgimento dell'intero dotto biliare extraepatico, con un ispessimento del legamento epatoduodenale, o di un intero emisistema biliare intraepatico.

Fig. 1. Immagini istologiche delle quattro varianti di colangiocarcinomi periferici.



La forte componente di sclerosi era già stata descritta anche dai primi Autori, infatti Altmeier⁵ nel 1957 lo aveva chiamato “carcinoma sclerosante dei dotti epatici”. Tale fibrosi rende spesso la diagnosi istologica difficile. Non è sempre facile la distinzione dalle patologie fibrosanti benigne come la colangite sclerosante, la cirrosi biliare primitiva e la malattia di Caroli. Inoltre rende poco dirimente l’esito di esami su campioni di tessuto allo scopo di ottenere una diagnosi preoperatoria, come ad esempio l’esame citologico per agoaspirazione, l’esame citologico sulla bile o il brushing effettuato durante l’esplorazione endoscopica. Anche l’esame istologico estemporaneo al congelatore, effettuato durante l’intervento per verificare la negatività dei margini di resezione, è caratterizzato da una bassa sensibilità e specificità, rispettivamente del 56 e 41%.

La stadiazione attualmente più utilizzata per i colangiocarcinomi è quella TNM della 6° edizione dell’American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Tab. 3a- 3b), ma sono molto diffuse anche altre due classificazioni: quella della Japanese Society of Biliary Surgery (JSBS)⁴⁵ e quella americana del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)⁴¹.

Tab. 3a. Stadiazione TNM dei colangiocarcinomi extraepatici (EHCC) secondo la 6° edizione della American Joint Committee on Cancer (AJCC).⁴⁴

Tis	– Carcinoma in situ
T1	– Tumore limitato alla mucosa(T1a) o allo strato muscolare(T1b)
T2	– Tumore che invade il tessuto connettivo periduttale
T3	– Tumore che invade le strutture circostanti
T4	– Tumore che invade gli organi adiacenti o rami vascolari bilaterali
N0	– Assenza di coinvolgimento linfonodale
N1	– Coinvolgimento dei linfonodi del dotto cistico, pericoledocici e ilari
N2	– Coinvolgimento dei linfonodi peripancreatici, periduodenali, periportali, dell’arteria epatica, celiaci, della mesenterica superiore.
M0	– Assenza di metastasi a distanza
M1	– Presenza di metastasi a distanza
STADIO 0	Tis, N0, M0
STADIO IA	T1, N0, M0
STADIO II	T2, N0, M0
STADIO III	T1-2, N1-2, M0
STADIO IVA	T3, N0-2, M0
STADIO IVB	T1-4, N0-2, M1

Tab. 3b. Stadiazione TNM dei colangiocarcinomi intraepatici (IHCC) secondo la 5°-6° edizione della American Joint Committee on Cancer (AJCC).⁴⁴

Tumor Classification Fifth and Sixth Edition		
Primary liver tumor		
	Fifth Edition	Sixth Edition
T1	Solitary < 2 cm, without vascular invasion	Solitary without vascular invasion
T2	Solitary < 2 cm, with vascular invasion Multiple, 1 lobe, < 2 cm, without vascular invasion	Solitary with vascular invasion Multiple < 5 cm
T3	Solitary > 2 cm, without vascular invasion Multiple, 1 lobe, < 2 cm, with vascular invasion Multiple, 1 lobe, > 2 cm, with or without vascular invasion	Multiple > 5 cm Invades major branch of portal or hepatic vein(s)
T4	Multiple, both lobes Invades major branch of portal or hepatic vein(s) Invades adjacent organs other than gallbladder Perforates visceral peritoneum	Invades adjacent organs other than gallbladder Perforates visceral peritoneum

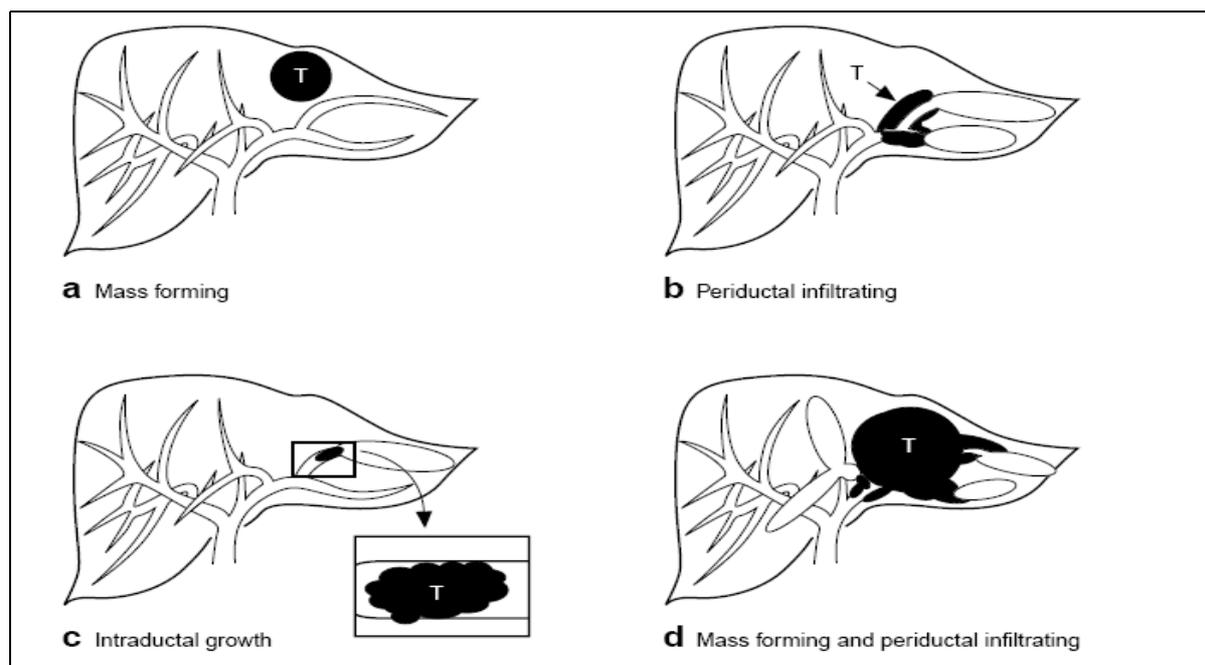
Stage	Primary Tumor	Regional Lymph Nodes	Distant Metastasis
UICC Fifth edition			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N1	M0
IVA	T4	Any N	M0
IVB	Any T	Any N	M1
UICC Sixth edition			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Any T	N1	M0
IV	Any T	Any N	M1

5. CLASSIFICAZIONI

I colangiocarcinomi vengono classificati come extraepatici o intraepatici a seconda della loro localizzazione (classificazione topografica).

Il **colangiocarcinoma intraepatico** viene trattato con le stesse modalità delle altre neoplasie intraepatiche, primitive o secondarie, e non necessita pertanto di una specifica classificazione topografica; d'altra parte esiste una classificazione anatomopatologica, quella di Yamamoto del 1998, recentemente aggiornata dal Liver Cancer Group of Japan (2003), che associa alle caratteristiche morfo-strutturali dei diversi istotipi di IHCC la differente prognosi dopo resezione chirurgica R0 (Fig. 2).

Fig. 2. Colangiocarcinoma intraepatico: Classificazione/stratificazione prognostica (Liver Cancer Study Group of Japan -2003-)



- a) **tipo mass forming → sopravvivenza a 5 anni: 39%**
- b) **tipo periductal infiltrating → sopravvivenza a 5 anni: 17%**
- c) **tipo intraductal growth → sopravvivenza a 5 anni: 80%**
- d) **tipo mass forming and periductal infiltrating → sopravvivenza a 5 anni: 12%**

I **colangiocarcinomi extraepatici** vengono suddivisi in tre gruppi a seconda della loro localizzazione:

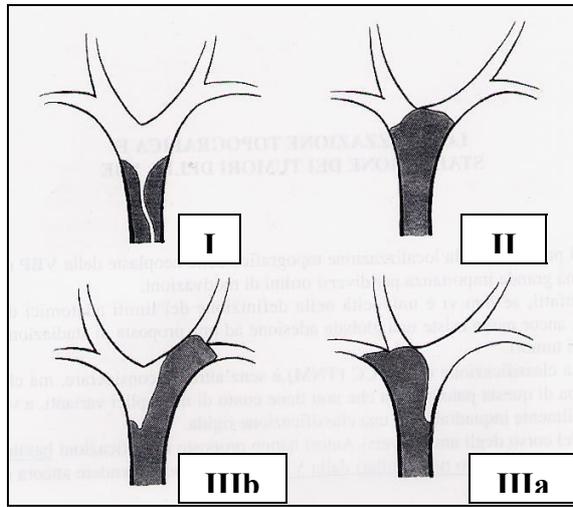
- ilari (o dell'ilo epatico o tumori di Klatskin)
- del terzo medio
- del terzo distale

I tumori della confluenza dei dotti (ilari) sono stati a loro volta classificati in base alla loro estensione, inizialmente da Bismuth e Corlette nel 1975.⁴⁶ Questa prima classificazione, che prevedeva quattro sottotipi (I, II, IIIa-b), è di importanza storica, e, anche se è stata più volte modificata nel tempo, rimane un punto di riferimento quando si parla di tumori di Klatskin. Negli anni successivi oltre al parametro di estensione lungo i dotti biliari su cui si basa la classificazione di Bismuth e Corlette sono stati presi in considerazione anche altri importanti parametri quali l'invasione vascolare e l'atrofia del parenchima epatico.

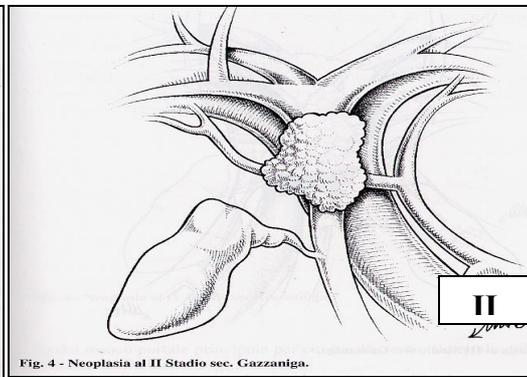
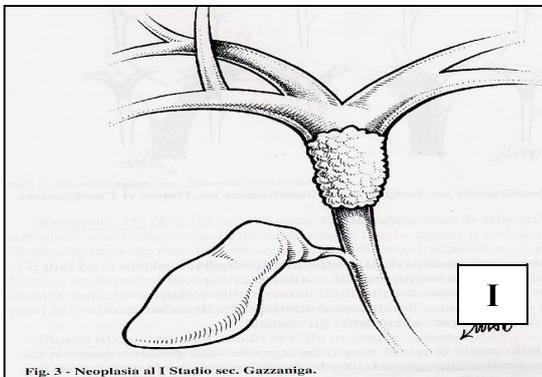
Di seguito sono elencate le diverse classificazioni proposte, con i vari parametri considerati da ciascuna.

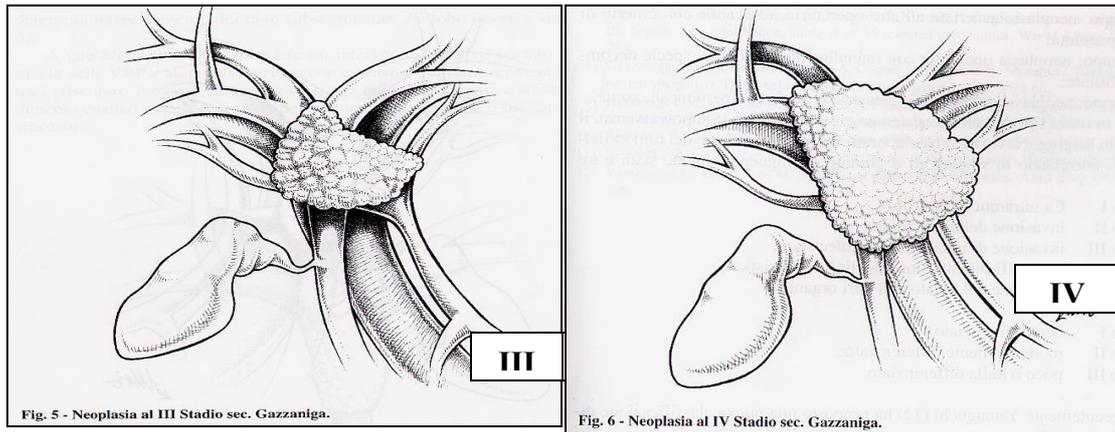
Tumore di Klatskin: classificazioni

1)	Bismuth e Corlette, 1975 ⁴⁶	4 classi: I, II, IIIa, IIIb
	Parametro:	Via biliare
		storico



2)	Gazzaniga, 1984 ⁴⁷	4 classi: I, II, III, IV
	Parametri:	Via biliare
		Diffusione loco-regionale
		Invasione vascolare





Ha il pregio di essere la prima classificazione che tiene conto dell'aspetto chirurgico, cioè adatta ad una stratificazione preoperatoria dei pazienti.

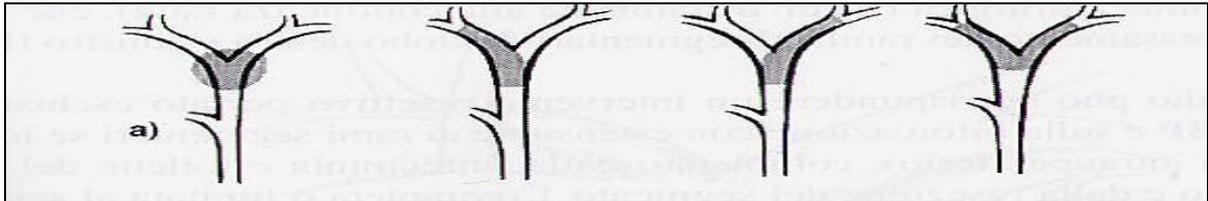
TIPO I: neoplasia che interessa il dotto epatico comune senza coinvolgere la confluenza dei dotti destro e sinistro e che rimane localizzata al dotto biliare senza invasione dei tessuti circostanti. Intervento necessario: resezione della VB.

TIPO II: neoplasia che interessa la i rami biliari monolateralmente con invasione portale omolaterale. Intervento necessario: resezione della VB associata a resezione epatica.

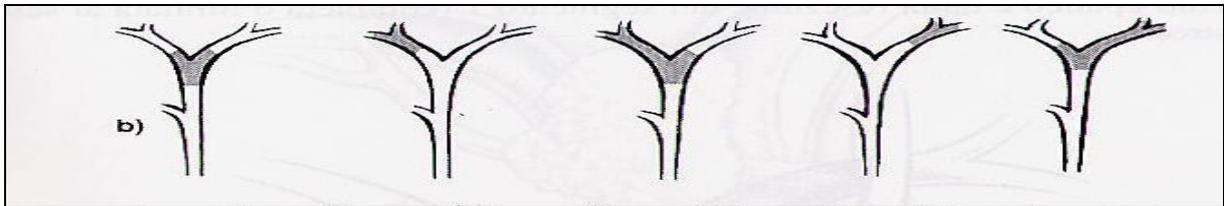
TIPO III: neoplasia che interessa i rami biliari monolateralmente, il peduncolo vascolare omolaterale e una componente arteriosa o portale controlaterale. Intervento necessario: resezione della VB, resezione epatica, resezione e ricostruzione vascolare.

TIPO IV: neoplasia che interessa i rami biliari mono o bilateralmente con infiltrazione vascolare bilaterale. Interventi palliativi.

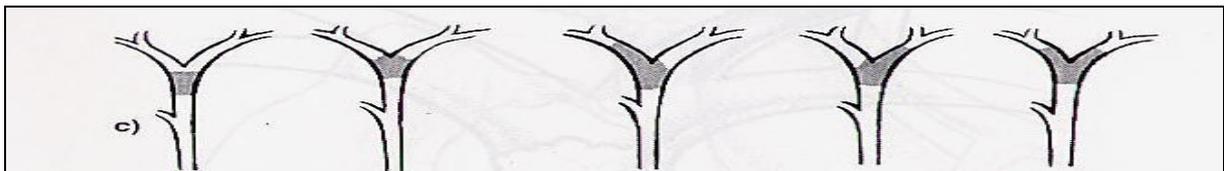
3)	Bengmark, 1987 ¹⁵	5 classi: I, II, IIIa, IIIb, IV
	Parametro:	Via biliare
		Modifica la classificazione di Bismuth e Corlette aggiungendo il tipo IV, che coinvolge entrambi gli emisistemi epatici.



4)	Pinson, 1988 ¹⁴	5 classi: I, II, III, IV, V
	Parametro:	Via biliare
		Suddivide le classi a seconda dell'obstruzione alle ramificazioni più o meno distali. Non utilizzato.



5)	Ogura e Mizumoto, 1993 ⁴⁸	5 classi: I, II, IIIa, IIIb
	Parametro:	Via biliare
		Classificazione in base alla colangiografia preoperatoria, e all'aspetto macroscopico intraoperatorio. Non utilizzato.



6)	Burke, Jarnagin, Blumgart, 1998 ⁴⁹	3 classi: T1, T2, T3
	Parametri:	Via biliare Invasione vascolare

Modificata successivamente nel 2000 dallo stesso gruppo dello Sloan-Kettering Cancer Centre di New York ²² inserendo il parametro T4 (Tab. 4). Gli Autori hanno dimostrato che la classificazione di Bismuth e Corlette, basata essenzialmente sulle immagini colangiografiche, spesso non corrisponde al reperto intraoperatorio e soprattutto non permette una adeguata selezione dei pazienti ed una programmazione dell'intervento da eseguire.

Tab. 4. Criteri di T-staging dello Sloan-Kettering Cancer Centre di New York.

T1	Tumore che coinvolge la confluenza \pm estensione al dotto epatico destro o sinistro senza coinvolgimento portale o atrofia epatica.
T2	Tumore che coinvolge la confluenza \pm estensione al dotto epatico destro o sinistro e atrofia epatica ipsilaterale senza coinvolgimento della vena porta
T3	Tumore che coinvolge la confluenza \pm estensione al dotto epatico destro o sinistro con coinvolgimento omolaterale di un ramo della vena porta \pm atrofia epatica.
T4	Tumore che coinvolge i dotti biliari bilateralmente fino alle ramificazioni di secondo ordine oppure coinvolgimento del tronco comune della vena porta.

6. PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO

6.1 SELEZIONE DEI PAZIENTI – OPERABILITA'

Come precedentemente esposto vi sono molti fattori che contribuiscono a rendere la diagnosi tardiva. Tuttavia viene da più parti confermato che negli ultimi anni è aumentata la percentuale di pazienti candidati all'intervento resettivo (operabilità) e tra questi è aumentato il numero in cui si è ottenuta una resezione curativa (resecabilità R0).^{11-12 -13-14}

Nella Tab. 5 sono elencati i criteri di inoperabilità maggiormente condivisi.

Tab. 5. Criteri di inoperabilità

Estensione ai peduncoli biliari periferici bilateralmente.
Infiltrazione della vena porta al tronco comune. (Relativo)
Infiltrazione dell'arteria epatica al tronco comune o del ramo controlaterale. (Controverso)
Infiltrazione estesa degli organi adiacenti. (Relativo)
Atrofia di un lobo epatico con infiltrazione del ramo portale controlaterale.
Atrofia di un lobo epatico con coinvolgimento dei peduncoli biliari di secondo ordine controlateralmente.
Metastasi ai linfonodi N2. (Controverso)
Metastasi a distanza (secondo alcuni Autori ³² comprende il sospetto radiologico di metastasi ai linfonodi para-aortici) o N3
Pazienti ad alto rischio chirurgico per le condizioni generali (ASA).
Età avanzata. (Parametro relativo).
Cirrosi o altre epatopatie che non consentano una epatectomia (Child B e C).

Nella Tab. 6 sono riportate le esperienze di diversi centri, compreso il nostro, con le relative percentuali di operabilità. Da questa tabella si evince che in media viene esplorato chirurgicamente il 70% dei pazienti (range 27-88%), di cui si ottiene una resezione curativa (R0) mediamente del 50% (range 7-80%).

Tab. 6. Percentuali di operabilità riportate in letteratura (Tumori di Klatskin)

Autore/Centro	Anni di riferimento	N° pz osservati	N° pz operati	Operati con intento curativo (R0-R1)	R0 / pz operati
Bismuth, 1992 ⁵⁰	1960-1990	136	122 (90%)	19 (16%)	7%
Burke, 1998 ⁴⁹	1991-1997	90	69 (77%)	30 (43%)	36%
Miyazaki, 1998 ²⁵	1981-1995	120	76 (63%)	76 (100%)	71%
Kosuge, 1999 ²⁷	1980-1997	107	89 (83%)	65 (73%)	38%
Launois, 1999 ⁵²	1968-1993	94	40 (43%)	35 (88%)	80%
Jarnagin, 2001 ³⁹	1991-2000	225	160 (71%)	80 (50%)	39%
Ebata, 2003 ³¹	1979-2000	240	188 (78%)	162 (86%)	71%
Seyama, 2003 ³²	1989-2001	131	93 (71%)	87 (66.4%)	40%
Hemming, 2005 ³⁵	1997-2004		80	53 (66%)	53%
Veroux, 2006 ³⁷	1985-2001	50	36 (72%)	30 (83%)	53%
CCTO*, 2008	1997-2008	119	33 (27%)	29 (87%)	77%

*CCTO: Clinica Chirurgica e Trapianti d'Organo, Università di Parma

Quindi per un'adeguata selezione dei pazienti un buono studio preoperatorio è indispensabile. Sono stati proposti numerosi sistemi di stadiazione del colangiocarcinoma ilare: quelli più comunemente usati sono il sistema TNM dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) e la classificazione di Bismuth e Corlette modificata. Entrambi i sistemi sono basati interamente

sull'estensione del tumore primitivo all'interno del sistema duttale ed ignorano altri fattori come il coinvolgimento portale, dell'arteria epatica o la sottostante funzionalità epatica. Questo rende i suddetti sistemi di classificazione inadeguati per una corretta pianificazione preoperatoria dell'intervento chirurgico. Il gruppo dello Sloan-Kettering Center di New York propone una nuova classificazione del parametro T prendendo in considerazione sia il coinvolgimento vascolare da parte della neoplasia, sia l'atrofia del parenchima epatico associata. Questo sistema è risultato predittivo della resecabilità, della presenza di metastasi linfonodali e/o a distanza e della sopravvivenza a lungo termine.

Negli ultimi anni è aumentata la percentuale di pazienti operati con intento curativo senza contemporaneo aumento della mortalità operatoria.¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸

L'unica controindicazione assoluta alla resezione, posta dal gruppo di Nimura, è rappresentata dal coinvolgimento bilaterale dell'arteria epatica o della vena porta.⁵⁷

Le resezioni epatiche maggiori aumentano la possibilità di trattamenti radicali e quindi di interventi curativi, ma aumentano il rischio di complicanze, rappresentate soprattutto dall'insufficienza epatica. Per ridurre questo rischio sono state adottate in particolare due strategie: il drenaggio biliare decompressivo e l' embolizzazione portale preoperatoria. (Fig. 3).

6.2 EMBOLIZZAZIONE PORTALE

Il primo a riportare l'uso routinario dell'embolizzazione portale (portal vein embolization: PVE) preoperatoria per aumentare la sicurezza delle epatectomie maggiori eseguite per colangiocarcinoma ilare è stato Makuuchi⁶² nel 1990. Successivamente soprattutto gli studi condotti da Nagino⁶³ della Nagoya University hanno dimostrato che la PVE è utile a questo scopo. Sono stati

standardizzati i criteri di misurazione della volumetria e della funzionalità epatica dopo PVE. Si è registrato un tasso di complicanze basso, a fronte di benefici elevati in termini di netto incremento della resecabilità. Tuttavia i potenziali benefici di questa procedura non sono ancora validati da trial clinici controllati e randomizzati. Inoltre le indicazioni alla PVE non sono ancora chiaramente codificate, poichè esistono pochi dati riguardanti il volume epatico residuo necessario a mantenere la funzione minima vitale dopo decurtazione parenchimale spinta. Alcuni Autori affermano che per poter effettuare una resezione epatica in modo sicuro dovrebbe rimanere il 40% del fegato in pazienti con fegato sano.⁶⁴ Altri invece affermano che il volume essenziale minimo residuo sia del 25-30% e pare che vi sia un generale consenso a tale riguardo.⁶⁵⁻⁶⁸

Molti autori, soprattutto giapponesi, riportano, come loro protocollo, l'esecuzione di una PVE preoperatoria nei pazienti candidati a resezioni epatiche maggiori (> 60% di parenchima) per poi eseguire l'intervento 2-3 settimane dopo l'embolizzazione e dopo che i valori di bilirubina scesi sotto i 5 mg/dl.¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²⁻²³ Nei paesi occidentali il tempo di attesa dopo PVE è di 4-6 settimane, ma recenti studi giapponesi dimostrano che 2-3 settimane rappresentano un tempo sufficiente per ottenere una buona ipertrofia.

Nagino utilizza il cosiddetto "approccio ipsilaterale" da lui messo a punto che consiste nella puntura percutanea ecoguidata della vena porta dal lato da embolizzare.⁶⁹ Egli ha inoltre standardizzato la tecnica per l'embolizzazione portale trisegmentaria destra e sinistra.^{70, 71} Sempre Nagino, per pazienti con funzionalità epatica particolarmente compromessa, e/o laddove non si sia ottenuta una soddisfacente ipertrofia dopo PVE, propone come metodo efficace l'embolizzazione anche dell'arteria epatica, da eseguirsi a distanza di 3-6 settimane dalla prima procedura.⁷²

Dopo la PVE vengono misurati essenzialmente due parametri:

- 1) La volumetria epatica.

2) La funzionalità epatica.

1) La volumetria epatica viene calcolata mediante una TAC con Mdc eseguita 2-3 settimane dopo la PVE. In ogni fetta (slice), dello spessore tra i 3 e i 10 mm, viene tracciata con il cursore l'area che si desidera misurare. Sommando le varie aree si ottiene la volumetria della porzione di parenchima studiata. Viene allora definito un parametro denominato "hypetrophy ratio" (HR) che si ottiene dal rapporto tra il volume dopo la PVE e quello prima della PVE (HR: V_a/V_b : Volume after/Volume before). Mentre il cambiamento di volume del fegato embolizzato viene definito dall'"atrophy ratio" misurato in modo analogo. Nel corso di tali misurazioni non viene conteggiato il lobo caudato, poiché è escluso dalla misurazione del volume non embolizzato in quanto viene poi resecato.

2) La funzionalità epatica viene misurata attraverso il test della clearance del verde di Indocianina (Indocyanine green: ICG test). Il test viene eseguito 1-3 giorni prima della PVE e successivamente 11-13 giorni dopo la PVE. Il verde di Indocianina viene somministrato endovena alla dose di 0,5mg/Kg e un campione di sangue viene prelevato a 5, 10 e 15 minuti dall'iniezione e poi analizzato ad uno spettrofotometro a 805 nm. La scomparsa dal plasma del verde di Indocianina (clearance del verde di Indocianina: KICG o PDR: Plasma Disappearance Rate) segue una funzione lineare. Il parametro più importante è la percentuale ritenzione del verde di Indocianina dopo 15 minuti (retention rate a 15 minuti: R15. Valore normale: $R15 < 10\%$). La misura della KICG del futuro fegato residuo si ottiene dalla seguente formula: $KICG X (\% \text{ di volume del fegato residuo}) / 100$. Inoltre vengono utilizzati anche i comuni parametri di laboratorio per lo studio della funzionalità epatica dopo PVE: bilirubina, AST e ALT.

Risultati della PVE: Nagino, nella sua casistica comprendente 240 PVE (tutte eseguite da chirurghi e non da radiologi), riporta solamente 2 complicanze maggiori. Frequentemente i pazienti presentano una lieve risposta infiammatoria caratterizzata da lieve rialzo termico e lieve dolore addominale.

Le due complicanze riportate sono un caso di ipersplenismo con splenomegalia che però non ha impedito il successivo intervento chirurgico resettivo. Nel secondo caso si instaurò una trombosi portale massiva estesa alla vena mesenterica superiore dovuta ad un deficit di proteina S. Il paziente fu trattato con trombolitici e successivamente operato. In 7 casi su 240 i pazienti presentarono una progressione della malattia durante il tempo di attesa dopo la PVE, tale da precludere un intervento resettivo. In 40 casi si procedette solo ad una laparotomia esplorativa con riscontro di disseminazione peritoneale. In totale perciò i pazienti non sottoposti a resezione dopo la PVE sono stati 47 su 240 (19.6%). Non si sono verificati inconvenienti legati alla PVE nei 47 pazienti non resecati. ²⁵ Kawasaki ²⁹ effettua la PVE attraverso una piccola incisione in fossa iliaca destra ed incannula la vena ileo-colica. Nel frattempo esegue una esplorazione locale dell'addome (limitata dalla piccola incisione). Se riscontra una disseminazione peritoneale il paziente viene giudicato inoperabile e la PVE non viene effettuata.

Kondo ³⁴ attribuisce i buoni risultati ottenuti nella sua serie di 40 pazienti operati, con nessun caso di insufficienza epatica post-operatoria, anche all'embolizzazione portale preoperatoria.

Neuhaus ²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹ ritiene l'embolizzazione preoperatoria estremamente utile anche perchè spesso l'intervento più adeguato per ottenere margini indenni e maggiore radicalità oncologica è la trisegmentectomia destra estesa al lobo caudato, con conseguente rischio di insufficienza epatica post-operatoria. Al posto dell'embolizzazione portale utilizza l'embolizzazione dell'arteria epatica destra a scopo ipertrofizzante, e dimostra che è una procedura sicura ed efficace. Questo metodo viene da lui utilizzato di routine, insieme al drenaggio biliare endoscopico dei segmenti di sinistra, in tutti i pazienti in cui è programmata una trisegmentectomia destra.

Dallo studio di Nagino ⁶³ emerge che la PVE ha un potenziale beneficio clinico e che è sicura, poiché la mortalità nel gruppo di pazienti sottoposti a PVE

preoperatoria è stata sovrapponibile a quella del gruppo di pazienti in cui la resezione epatica è stata minore del 50% e che quindi non sono stati sottoposti a PVE. D'altra parte, come afferma anche Abdalla, ⁶⁶ non sarebbe eticamente corretto uno studio randomizzato sull'efficacia della PVE, poiché significherebbe negare ad un gruppo di pazienti una procedura che appare essere sicura e con potenziale beneficio, in presenza di un elevato rischio di ridurre le possibilità di una resezione adeguata, oppure di andare incontro ad una insufficienza epatica post-operatoria. Perciò sono necessarie ulteriori analisi prospettiche per chiarire definitivamente le corrette indicazioni alla PVE.

6.3 DRENAGGIO BILIARE

Numerosi lavori indicano che la chirurgia epatica in caso di ittero ostruttivo (colestasi grave) è gravata da un elevato tasso di complicanze. ^{2, 73, 74} Da ciò nasce l'ipotesi che il drenaggio biliare preoperatorio possa contribuire a ridurre l'elevata percentuale di complicanze registrata in questi pazienti. Attualmente vi sono opinioni discordanti riguardo all'utilità del drenaggio biliare preoperatorio. In particolare vi è una differenza di vedute tra la scuola statunitense, rappresentata principalmente dai chirurghi epatobiliari del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York, e gli Autori giapponesi.

Hochwald ² dello Sloan-Kettering nel 1999 ha pubblicato una serie di 90 pazienti con tumore di Klatskin, valutati retrospettivamente, in cui ha valutato l'utilità del posizionamento di un drenaggio biliare preoperatorio. Le conclusioni dello studio furono che il drenaggio biliare preoperatorio aumenta il tasso di contaminazione batterica della bile e le complicanze infettive post-operatorie. In particolare gli stent posizionati endoscopicamente spesso non risultano utili nel ridurre l'ittero e sono gravati da un maggior tasso di contaminazione. Questi dati sono confermati in pubblicazioni successive da parte dello stesso centro nel 2000 e nel 2001. ^{22, 39} I pazienti itterici non

precedentemente drenati, senza evidenza di colangite, non vengono sottoposti a drenaggio biliare, ma si procede all'intervento nell'arco di una settimana. Se sono presenti complicanze, legate all'ostruzione biliare o a pregressi interventi sulle vie biliari (colangite, pancreatite, ecc.), esse vengono state trattate prima dell'intervento. In alcuni pazienti ad esempio è stato necessario riposizionare il drenaggio biliare precedentemente messo in sede oppure posizionarne uno nuovo, oppure si è reso necessario il drenaggio percutaneo di raccolte associato ad una prolungata terapia antibiotica.

Cherqui ⁷⁵ propone il concetto di "rapid hepatectomy" per i pazienti itterici e riporta resezioni epatiche maggiori eseguite in pazienti itterici per colangiocarcinoma ilare senza drenaggio biliare preoperatorio e senza PVE.

D'altra parte invece sono numerosi gli studi, soprattutto provenienti da Autori giapponesi, che considerano il drenaggio biliare preoperatorio fondamentale per la preparazione del paziente all'intervento, spesso in associazione all'embolizzazione portale. Il razionale per l'applicazione sistematica del drenaggio biliare preoperatorio (in associazione o meno alla PVE), viene spiegato da alcune considerazioni. Oltre al documentato aumento del rischio di complicanze di interventi maggiori eseguiti sul fegato colestatico, la dilatazione della via biliare sembra possa determinare una compressione anche sulle adiacenti strutture portali fino alla periferia, generando quindi una ipertensione portale che riduce la ipertroffizzazione in caso di PVE. ³⁰⁻³³⁻³⁸

Il 95% dei pazienti al Nagoya tra 1977 e 1995 sono stati sottoposti a drenaggio biliare transepatico preoperatorio, sia per studiare meglio il coinvolgimento biliare, ma anche per ridurre la colestasi. Comunque il drenaggio veniva posizionato sempre con l'estremità distale nel terzo medio del dotto biliare comune e non attraversava lo sfintere di Oddi, questo per ridurre la contaminazione enterica. ³¹⁻³²

Kondo ³⁴ attribuisce i buoni risultati ottenuti nella sua serie di 40 pazienti operati, con nessun caso di insufficienza epatica, oltre che alla PVE, anche alla

precoce e sistematica decompressione biliare, con conseguente riduzione dell'ittero e trattamento della colangite. Anche Neuhaus ²⁶ utilizza lo stent biliare a scopo decompressivo nel fegato di sinistra (in associazione all'embolizzazione arteriosa destra) in tutti i pazienti in cui è programmata una trisegmentectomia destra.

Soprattutto negli ultimi anni sono numerose le pubblicazioni a favore del drenaggio biliare preoperatorio, che viene considerato indicato con livelli di bilirubina > di 5 mg/dl. Nella maggior parte dei casi si procede all'intervento chirurgico solo quando la bilirubinemia scende sotto i 5 mg/dl o in alcuni casi addirittura sotto i 2 mg/dl. ^{25, 27, 28, 31, 33, 35, 58} Tuttavia l'indicazione al posizionamento del drenaggio biliare preoperatorio non è ancora del tutto standardizzata, e lo stent viene spesso posizionato a discrezione del chirurgo, del radiologo o dell'endoscopista.

Dal gruppo di Makuuchi ³² nel 2003 viene pubblicato uno studio su 58 pazienti sottoposti a resezioni epatiche maggiori per colangiocarcinoma dell'ilo con mortalità zero, in risposta a precedenti studi in cui si sottolineava l'alta mortalità, dovuta soprattutto a insufficienza epatica, nelle epatectomie maggiori con funzionalità epatica ridotta a causa dell'ittero. Makuuchi propone un algoritmo decisionale per il trattamento preoperatorio di questi pazienti con drenaggio biliare e con embolizzazione portale. Il consiglio è quello di drenare solo il "futuro fegato residuo" (FRL: future remnant liver).

La procrastinazione dell'intervento chirurgico dovuta all'esecuzione di trattamenti preoperatori come il drenaggio biliare o la PVE (in media 46 gg; range 14-86 gg nei pazienti sottoposti ad entrambe le procedure) non ha influenzato la sopravvivenza a distanza.³² Per primo viene effettuato il drenaggio, si attende in media 4 settimane per la riduzione dell'ittero, poi altre 2 settimane dopo la PVE. L'incidenza di colangiti è stata del 30%. Tuttavia il rischio di colangite si è drammaticamente ridotto nei 5 anni più recenti dello studio grazie all'impiego di alcune accortezze procedurali:

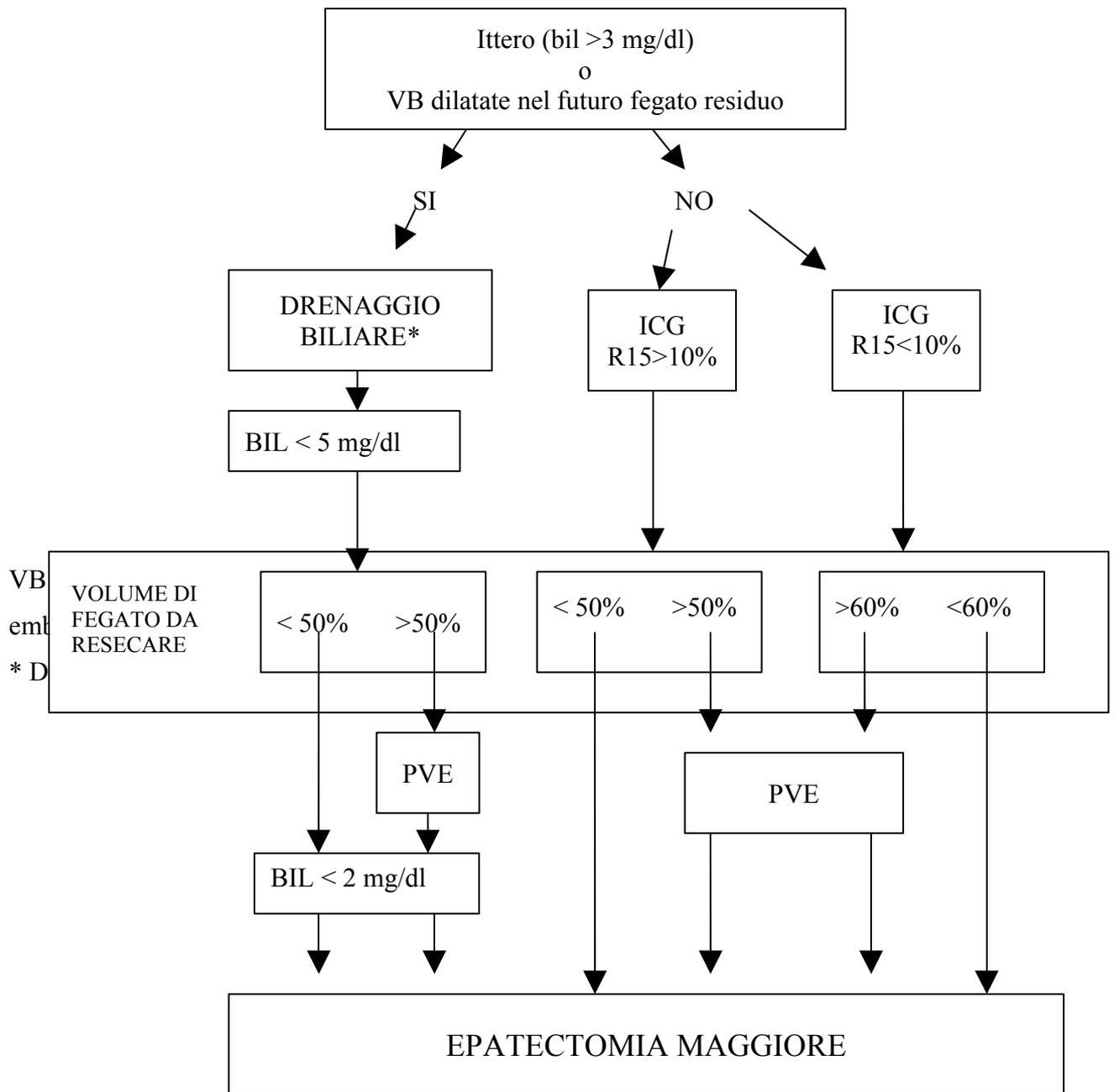
- 1) Evitare colangiografie ripetute, ma limitarsi ad una al momento dell'inserzione del tubo e una la sera precedente l'intervento.
- 2) Molta attenzione deve essere prestata nell'esercitare la corretta pressione nell'albero biliare al momento della colangiografia, infatti non si dovrebbero visualizzare i dotti del settore controlaterale (quello da resecare) per evitare di spingere bile contaminata nel settore non drenato.
- 3) La via endoscopica non deve essere scelta se esiste una interruzione della comunicazione tra il lobo destro e sinistro, poiché potrebbe insorgere una colangite nell'emifegato non drenato.
- 4) Eseguire di routine un esame colturale della bile drenata.

Il drenaggio biliare per via endoscopica non dovrebbe essere perciò utilizzato nei pazienti con carcinoma ilare, soprattutto nei casi in cui si sia instaurata una interruzione tra i due emisistemi biliari, a causa dell'elevato rischio di infezione retrograda. D'altra parte il drenaggio per via percutanea presenta un rischio di seeding cutaneo (incidenza del 5-10%). Questo rischio è aumentato quando si utilizzano più drenaggi. Quindi può essere ridotto drenando solo il futuro fegato residuo ed utilizzando il minor numero possibile di drenaggi. In ogni caso il seeding tumorale nel tratto del drenaggio non ha dimostrato essere un fattore che influenza negativamente la prognosi, dal momento che si è di fronte ad una neoplasia in stadio già avanzato ed i pazienti presenteranno in futuro recidive

multiple. D'altra parte Sakata ⁷⁶ ha dimostrato che la resezione di una metastasi isolata lungo il tramite del drenaggio è possibile e prolunga la sopravvivenza. Da una analisi dei dati trovati nella letteratura degli ultimi 10 anni (1995-2005) Makuuchi conclude che risultati significativi sulla sopravvivenza a lungo termine in casi di epatectomia maggiore si sono ottenuti solo nei casi in cui al drenaggio biliare era associata la PVE. ³²

Fig. 3. Algoritmo decisionale per la preparazione del paziente ad un intervento di

epatectomia maggiore per colangiocarcinoma (Da Seyama, Ann Surg 2003³²).



7. STRATEGIA E TECNICA CHIRURGICA

Esiste una dicotomia tra la necessità di ottenere maggiori percentuali di margini R0, attraverso epatectomie sempre più estese, ed il rischio di insufficienza epatica post-operatoria. Trovare il giusto equilibrio risulta particolarmente complesso.

Nell'affrontare le problematiche concernenti la strategia chirurgica da adottare per il trattamento dei colangiocarcinomi emergono fondamentalmente cinque punti essenziali:

- 1) ENTITA' DELLA RESEZIONE EPATICA E MARGINI DI RESEZIONE
- 2) RESEZIONE DELLA VIA BILIARE +/- ASSOCIATA AD EPATECTOMIA (tumori di Klatskin)
- 3) RESEZIONE "EN BLOC" DEL LOBO CAUDATO (tumori di Klatskin)
- 4) ESTENSIONE DELLA LINFOADENECTOMIA
- 5) RESCUE SURGERY

7.1 ENTITA' DELLA RESEZIONE EPATICA E MARGINI DI RESEZIONE

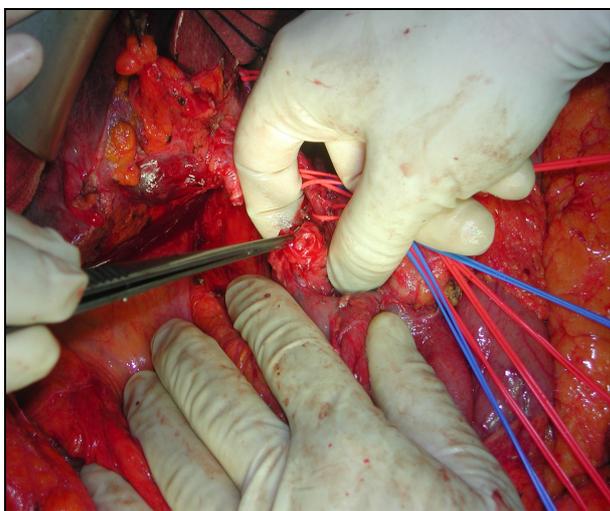
La considerazione che la resezione chirurgica rimane a tutt'oggi l'unico trattamento in grado di ottenere sopravvivenze a lungo termine, indica di conseguenza che solo una resezione R0 può essere considerata "curativa". Nella maggior parte dei casi per ottenere una resezione curativa è necessaria una resezione epatica e talora una decurtazione parenchimale estesa. Purtroppo non è sempre possibile stabilire durante la fase intraoperatoria se i margini sono indenni. Infatti, come viene spiegato nel capitolo relativo alle caratteristiche anatomo-patologiche dei colangiocarcinomi periferici, l'esame istologico estemporaneo ha una bassa specificità e sensibilità a causa della elevata

componente di fibrosi di questi tumori, difficilmente differenziabile dalla flogosi cronica e dalla colangite sclerosante. Perciò il ruolo dell'esame istologico al congelatore eseguito sui margini di resezione è controverso, alcuni Autori ritengono che vada comunque eseguito in tutti i casi ^{27, 29, 30, 39, 51, 58} mentre altri lo considerano di scarsa utilità. ^{34, 35, 52}

Hemming ³⁵ riporta che degli 11 pazienti risultati con margini positivi all'esame microscopico (resezioni R1) nove erano risultati negativi all'esame estemporaneo.

Wakai ⁷⁹ nel 2005 pubblica uno studio sul valore prognostico dello stato del margine di resezione. Lo studio nasce dall'osservazione che una piccola parte di pazienti con margini positivi (R1) aveva sopravvivenze anche maggiori di 5 anni. In conclusione osserva che non vi è una differenza significativa di sopravvivenza a lungo termine tra i pazienti R0 e quelli R1 con microcarcinoma in situ sul margine di resezione, mentre si registra una forte differenza se il residuo tumorale è di tipo invasivo. Il nostro atteggiamento è quello di eseguire l'esame istologico estemporaneo dei margini in tutti i pazienti, consci peraltro di tutti i limiti intrinseci alla metodica riportati in letteratura (Fig. 4).

Fig. 4 Prelievo di un campione di tessuto dal margine distale della VB per l'esame istologico estemporaneo. (Casistica: "Programma di Chirurgia HB avanzata", Clinica Chirurgica Generale e dei Trapianti d'Organo).



7.2 RESEZIONE DELLA VIA BILIARE ASSOCIATA AD EPATECTOMIA

(Tumori di Klatskin)

La resezione della via biliare è stata a lungo considerata in passato la modalità di trattamento chirurgico del colangiocarcinoma periferico.^{12, 46, 53, 54, 80} Ma in tempi più recenti sempre più chirurghi epato-biliari eseguono routinariamente una resezione epatica associata a quella della via biliare. Infatti è stato dimostrato da più Autori che nei pazienti sottoposti ad epatectomia, la resezione parenchimale incrementa in modo significativo la radicalità e di conseguenza la percentuale di interventi R0.^{23, 25, 26, 27, 35, 40, 49, 58, 81, 82}

Neuhaus²⁶ riporta di aver ottenuto margini R0 nel 29% dei pazienti sottoposti a resezione isolata della via biliare (nei primi anni dello studio) e nel 61% del gruppo sottoposto ad epatectomia associata ($p>0.05$). Nel primo gruppo (resezione isolata della via biliare) non si è registrato nemmeno un caso di sopravvivenza a 5 anni, nemmeno tra quelli risultati R0. Tale sopravvivenza invece si è osservata in una certa percentuale di pazienti nel gruppo sottoposto a resezioni più estese (13%)²⁶. La resezione isolata della via biliare comporta un elevato rischio di recidiva locoregionale, fino all'80%, anche in caso di margini R0.²⁹

Diversi Autori inoltre riportano che la possibilità di effettuare resezioni epatiche associate in questi pazienti, non solo aumenta il tasso di resezioni curative, ma incrementa anche il numero di pazienti arruolabili per l'intervento chirurgico e che con i precedenti criteri sarebbero stati giudicati inoperabili.^{26, 39, 52}

Nella Tab. 7 sono riportate le esperienze di alcuni Autori con riferimento alle percentuali di epatectomie effettuate e alla percentuale di margini R0 ottenuta. Appare evidente una correlazione direttamente proporzionale tra i due parametri dove con l'aumentare della percentuale di resezioni parenchimali aumenta il tasso di resezioni R0 (Fig. 5).

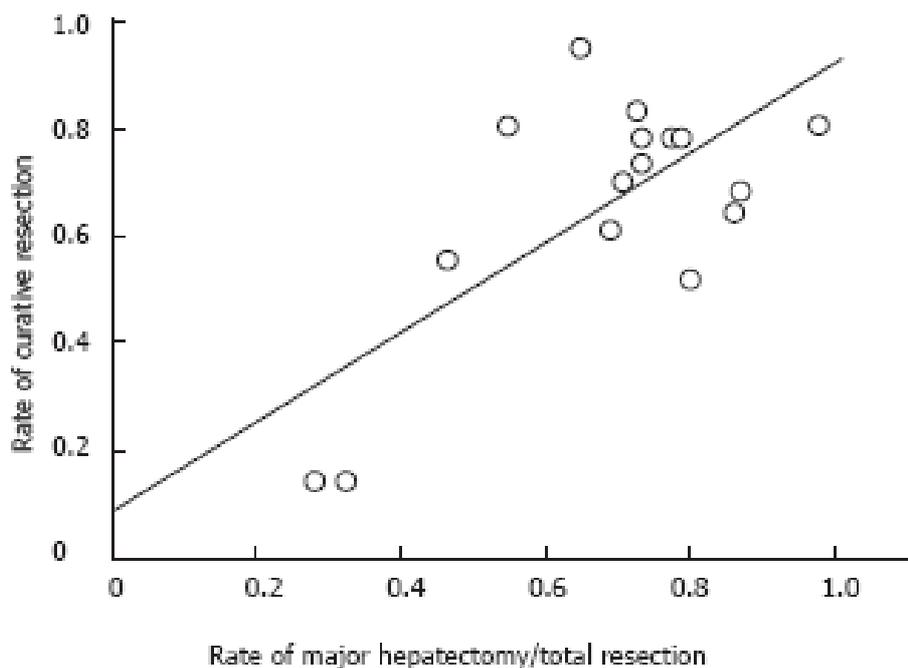
Tab. 7. Percentuali di resezione epatica associata e di margini R0: revisione della letteratura.

Autore	Anni di riferimento	N° resezioni R0-R1	% epatectomia	% margini R0
Cameron, 1990 ⁵³		39	20%	15%
Bismuth, 1992 ⁵⁰	1960-1990	19	11%	7%
Klempnauer, 1997 ⁸³	1971-1995	147	74%	79%
Burke, 1998 ⁴⁹	1991-1997	30	73%	83%
Miyazaki, 1998 ²⁵	1981-1995	76	86%	71%
Gerhards, 1999 ⁵¹	1983-1991	79	20%	6%
Kosuge, 1999 ²⁷	1980-1997	65	80%	52%
Launois, 1999 ⁵²	1968-1993	36	69%	88%
Neuhaus, 1999 ²⁶	1988-1998	73	69%	61%
Jarnagin, 2001 ³⁹	1991-2000	80	78%	78%
Seyama, 2003 ³²	1989-2001	55	100%	67%
Rea, 2004 ³³	1979-1997	46	100%	80%
Kondo, 2004 ³⁴	1999-2002	40	78%	95%
Hemming, 2005 ³⁵	1997-2004	53	65%	80%
Veroux, 2006 ³⁷	1985-2001	30	43%	63%
CCTO*, 2008	1997-2008	33**	80%	77%

** 2 pazienti con resezione isolata della VBP e 1 paziente con resezione della VBP + S5-S4b.

*CCTO: Clin. Chir. Trapianti d'Organo- Università di Parma.

Fig. 5. Grafico ottenuto estrapolando i dati della letteratura che evidenzia la correlazione lineare tra il tasso di epatectomie e quello di resezioni R0. (Da Seyama, World Journal of Gastroenterology 2007 ⁴⁰)



Boerma ⁸⁴ nel 1990 aveva argomentato che il lieve aumento nella sopravvivenza dei pazienti sottoposti a resezione epatica associata non era giustificato per l'aumento della mortalità dovuto alle complicanze post-operatorie. Ma la maggior parte dei reports pubblicati negli anni successivi hanno dimostrato che la resezione epatica per i colangiocarcinomi dell'ilo non aumenta significativamente la mortalità e la morbilità. ^{29, 32, 57}

La resezione isolata della via biliare appare quindi indicata solo quando il tumore è localizzato al terzo medio del dotto epatico comune in assenza di invasione locale ed in pazienti ad alto rischio chirurgico. Resezioni epatiche limitate, come ad esempio S4 + S1 o S1 isolato, o S4b + S1, sono un'alternativa utile in pazienti in cattive condizioni generali che non potrebbero comunque sopportare una epatectomia maggiore. ⁴⁰

Anche se risulta ormai accertato il beneficio apportato dalla epatectomia, rimangono controversie su quale sia il tipo di resezione più adeguato.

Da un fondamentale lavoro pubblicato da Kondo ³⁴ del 2004 emerge che il tipo di epatectomia effettuato è un fattore prognostico indipendente. Infatti i pazienti sottoposti ad epatectomia destra ottenevano risultati migliori rispetto a quelli sottoposti ad epatectomia sinistra o a resezione isolata del caudato. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che la confluenza dei dotti biliari giace nella parte destra dell'ilo epatico. Inoltre l'epatectomia destra facilita la resezione "en bloc" includendo l'arteria epatica destra, spesso infiltrata (microseeding), che decorre vicino alla confluenza, quindi aumenta potenzialmente la radicalità. Da ciò nasce la proposta di effettuare una epatectomia destra anche in caso di tumori di tipo I e II sec. Bismuth e Corlette.

Già nel 1999 Neuhaus ²⁶ aveva ipotizzato che l'intervento migliore per il trattamento dei tumori di Klatskin fosse la trisegmentectomia destra associata alla resezione "en bloc" del caudato, estendendo la resezione a sinistra fino alla biforcazione del dotto epatico omolaterale. Infatti in questo gruppo di pazienti si era osservata la migliore percentuale di R0 e di sopravvivenza a 5 anni, anche migliore rispetto al trapianto, nonostante in questo gruppo ci fossero numerosi Klatskin tipo IV. La possibile spiegazione data da Neuhaus riguarda il decorso dell'arteria epatica destra, molto adiacente alla confluenza biliare e risparmiata in corso di epatectomia sinistra, con conseguente rischio di microseedeig residuo. A ciò si aggiunge il fatto che anche all'esame istologico, in particolare a quello estemporaneo intraoperatorio, l'infiltrazione tumorale dei vasi risulta difficilmente diagnosticabile e rimane spesso misconosciuta per l'indistinguibilità da una fibrosi perivascolare, specie in tumori ad alta componente fibroplastica.

Sempre riguardo alla discussione su quale sia il tipo di resezione epatica più indicata, Neuhaus ²⁶ riporta che i peggiori risultati, in termini di R0, sono stati ottenuti con la epatectomia sinistra, eseguita soprattutto per i pazienti con Klatskin tipo IIIb. La possibile spiegazione a questi scarsi risultati viene fornita dalla considerazione che il dotto epatico di destra è molto più corto di quello di

sinistra, perciò non si otterrebbe un adeguato “tumor-free margin” (classicamente è ritenuto sufficiente un margine anche minore di 10 mm in chirurgia epatobiliare). A conferma di questa ipotesi riporta il dato che non solo le trisegmentectomie, ma anche la semplice epatectomia destra, eseguita soprattutto per i Klatskin tipo IIIa, ha ottenuto risultati migliori in termini di R0. Inoltre, a sostegno della teoria di “insufficient lateral radicality” dell’epatectomia sinistra, Neuhaus riferisce che anche nella valutazione dell’infiltrazione portale questa è stata trovata con maggiore frequenza in pazienti sottoposti ad epatectomia sinistra (50%) rispetto alle resezioni destre (12%). Dall’analisi dei dati la resezione portale “en bloc” è risultata uno dei fattori indipendenti che determinano la sopravvivenza dopo la resezione R0.²⁶

Un’altra possibile spiegazione ai migliori risultati ottenuti con le resezioni destre è dovuta al fatto che in queste resezioni è di più frequente applicazione il principio oncologico della “no-touch technique” durante la dissezione dell’ilo epatico. Con questa tecnica infatti non è necessario ricorrere all’isolamento del ramo portale destro dalla confluenza biliare.

In conclusione Neuhaus²⁴ sostiene, anche in studi successivi, che interventi radicali per il colangiocarcinoma ilare possono essere eseguiti solamente mediante resezioni destre associate a resezione della vena porta. Questo per vari motivi: 1) Non è necessario effettuare dissezioni in vicinanza del tumore. 2) L’arteria epatica destra, frequentemente infiltrata, può essere asportata. 3) Non è necessario effettuare manovre di isolamento sul ramo destro della vena porta (resezione della biforcazione portale e anastomosi termino-terminale tra tronco comune e ramo sinistro). 4) La trancia epatica è più piccola. 5) Si ottiene una maggiore distanza dal tumore eseguendo la resezione alle sezioni laterali di sinistra (5 cm) rispetto a quelle di destra (1 cm).

Tra le diverse resezioni epatiche possibili, Neuhaus²⁴ critica la proposta di una epatectomia centrale (mesoepatectomia: S4 + S5 + S8) perché impone di preservare entrambi i rami dell’arteria epatica e della vena porta. Inoltre

comporta una dissezione dell'ilo che può facilitare la disseminazione di cellule neoplastiche. Infine l'adesione infiammatoria non può essere discriminata dalla reale infiltrazione neoplastica.

Dopo Neuhaus altri Autori hanno riportato migliori risultati con epatectomie dei settori di destra. Kawasaki ²⁹ la considera vantaggiosa per motivi analoghi a quelli esposti da Neuhaus, aggiungendo che la lobectomia del caudato è più facile in corso di epatectomia destra e che nei casi in cui risulta necessaria la resezione della vena porta, la ricostruzione è più agevole col ramo sinistro, più lungo, piuttosto che col destro. Quindi ritiene utile una epatectomia sinistra solo nei tumori di tipo IIIb, oppure nei casi in cui nonostante la PVE non vi sia stata una adeguata ipertroffizzazione del fegato sinistro.

Nagino, ⁸⁵ della Nagoya University, in un lavoro del 2006 descrive nel dettaglio la tecnica chirurgica che ritiene standard per il trattamento del colangiocarcinoma ilare avanzato, esteso principalmente ai dotti di destra: una trisegmentectomia destra, estesa al caudato, associata alla resezione della via biliare e linfadenectomia regionale. La resezione epatica deve essere effettuata alla sinistra della scissura ombelicale per essere considerata veramente "anatomica".

Quando il tumore coinvolge i dotti sia di destra che di sinistra (tipo IV) l'intervento di scelta, secondo Uchiyama, ²⁸ è un' epatectomia destra estesa, associata a resezione del caudato, linfadenectomia fino ai linfonodi para-aortici, colecistectomia e resezione della via biliare.

In conclusione l'epatectomia destra o sinistra estesa è il tipo di resezione più comunemente riconosciuta come standard per il trattamento dei tumori di Klatskin, poichè consente di asportare il parenchima epatico adiacente all'ilo "en bloc" con la placca ilare. Per epatectomia destra estesa si intende l'asportazione dei segmenti V-VI-VII-VIII + IV + I. Per epatectomia sinistra estesa si vuole significare l'asportazione dei segmenti II-III-IV + I. Questo tipo di resezioni epatiche sono generalmente considerate necessarie anche in caso di

tumori di tipo I e II sec. Bismuth. In caso invece di tumori di tipo IV è necessaria una trisegmentectomia destra o sinistra scegliendo l'intervento più adeguato in base alla localizzazione del tumore e alle varianti anatomiche di ramificazione dell'albero biliare. ³⁵⁻³⁷⁻⁴⁰⁻⁴⁵

7.3 RESEZIONE “EN BLOC” DEL LOBO CAUDATO

Mentre la resezione epatica associata alla resezione della via biliare è ormai una pratica accettata largamente, la resezione “en bloc” con il lobo caudato è patrimonio soprattutto della scuola giapponese e si è diffusa più lentamente tra i chirurghi occidentali. ⁵⁷

L'importanza della resezione del lobo caudato è stata riconosciuta dall'inizio degli anni '80 dopo che fu dimostrata la frequente invasione di tale segmento da parte dei colangiocarcinomi ilari e fu dimostrato un miglioramento della prognosi a distanza in seguito alla sua resezione sistematica. ^{17, 18}

Che la diffusione al lobo caudato fosse la responsabile di alcune recidive dopo resezione per tumore di Klatskin fu dimostrato inizialmente da Mizumoto ¹⁷ nel 1986, confermato da Gazzaniga ⁵⁵ nel 1993 e da numerosi altri studi con percentuali di invasione del lobo caudato dal 31% fino al 98%. ^{18, 32, 48,49,55, 86, 87}

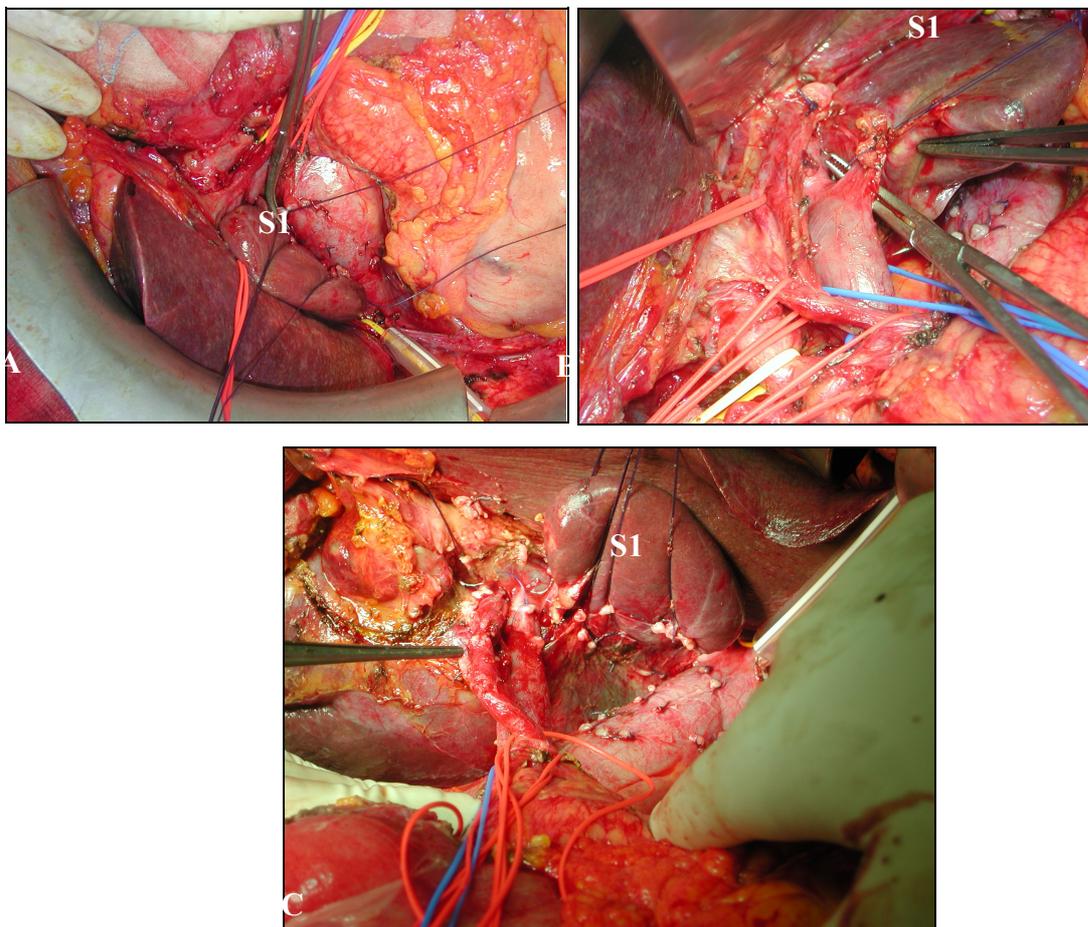
Dal confronto tra le esperienze dei centri americani e giapponesi è emerso che in quelli giapponesi si otteneva una percentuale maggiore di resezioni R0 grazie soprattutto alla introduzione routinaria della resezione del lobo caudato. ⁵⁷

In uno studio del 2003 Neuhaus ²⁴ afferma che la resezione del lobo caudato non è risultata significativamente associata ad un miglioramento della sopravvivenza a lungo termine, ma è stato ampiamente documentato come fosse la prima area di recidiva in caso di resezione locale della VB. Inoltre la resezione del caudato sembra ridurre la percentuale di fistole biliari post-operatorie, legate al fatto che nel 97% dei casi esistono dei dotti biliari che dal I segmento drenano direttamente nella confluenza degli epatici. Di conseguenza

conclude che la resezione routinaria del lobo caudato dovrebbe essere introdotta in tutti i centri di chirurgia epatobiliare.

In conclusione, dalla letteratura più recente,^{58, 85} e dalla nostra esperienza (Tab. 6 A-B-C), emerge che la resezione combinata del caudato è divenuto un requisito comune per ottenere una resezione curativa. Tuttavia non mancano le eccezioni e vi sono Autori che ancora affermano di non utilizzare tale procedura di routine.³⁷

Figura 6 A-B-C. Immagini intraoperatorie di varie fasi di una resezione del lobo caudato (S1). (Casistica: “Programma di Chirurgia HB avanzata”, Clinica Chirurgica Generale e dei Trapianti d’Organo).



7.4 LINFOADENECTOMIA

Anche il ruolo della linfadenectomia nei colangiocarcinomi presenta alcuni punti controversi. La propensione alla diffusione linfatica è nota, di conseguenza riveste sicuramente un ruolo importante l'esecuzione della linfadenectomia. Ciò che è ancora dibattuto è il significato prognostico del coinvolgimento linfonodale e l'estensione più adeguata della linfadenectomia. A differenza di altre neoplasie gastrointestinali il coinvolgimento di linfonodi locoregionali appare meno importante rispetto al coinvolgimento dei margini di resezione.⁵⁰

La comprensione della modalità di diffusione linfonodale nel tumore di Klatskin, che ha una caratteristica invasività locale e linfonodale, è fondamentale per determinare l'estensione della linfadenectomia. Nella Tab.8 sono riportate le stazioni linfonodali principalmente coinvolte nei tumori colangiocellulari (IHCC e TK). L'incidenza del coinvolgimento linfonodale in letteratura varia dal 30% a più del 50%.²³ L'estensione del coinvolgimento linfonodale aumenta di pari passo con l'infiltrazione loco-regionale: la maggior parte dei tumori T3 ha dato metastasi linfonodali, in percentuale significativamente maggiore rispetto ai tumori T2.^{23, 26, 30, 88}

La maggior parte degli Autori esegue una linfadenectomia loco-regionale (N1-N2) con alcune variazioni da un centro all'altro soprattutto per quanto riguarda l'estensione della linfadenectomia al tripode celiaco e ai vasi mesenterici superiori, ma altri Autori propongono una linfadenectomia estesa fino alle stazioni paraortiche ed intercavaortiche (N3).^{23, 24, 27, 29, 32, 33, 35} (Tab.9).

Tab. 8. Gruppi linfonodali interessati (regionali: N1 e N2; a distanza: M1)

Classificazione TNM		Classificazione sec. Kitagawa 2001	
N1		N1	
	Ilari		Pericoledocici (comprendendo anche ilari e del dotto cistico)
	Del dotto cistico		
	Pericoledocici		
N2		N2	
	Periportalì		Periportalì
	Periduodenali		Dell'arteria epatica comune
	Peripancreatici		Pancreatico-duodenali posteriori
	Celiaci		Celiaci (M1?)
	Mesenterici superiori		Mesenterici superiori (M1?)
M1		M1	
	Para-aortici		Para-aortici
	Para-gastrici o para-colici		Para-gastrici o para-colici

Tab. 9. Estensione della linfadenectomia proposta dai vari Autori.

Autore	Gruppo linfonodale asportato							
	N1	P	AEP	AEC	PD	TC	MS	PA
Kosuge, Ann Surg 1999 ²⁷	X	X	X	X	X			
Kitagawa, Ann Surg 2001 ²³	X	X	X	X	X	X	X	X
Neuhaus, Langenbecks 2003 ²⁴	X	X	X	X	X	X	X	X
Kawasaki, Ann Surg 2003 ²⁹	X	X	X	X	X			
Seyama, Ann Surg 2003 ³²	X	X	X	X	X	X		
Rea, Arch Surg 2004 ³³	X	X	X	X	X			
Hemming, Ann Surg 2005 ³⁵	X	X	X	X		X		
CCTO*, 2008	X	X	X	X	X	X		

N1: pericoledocici; **P:** periportalì; **AEP:** linfonodi dell'arteria epatica propria; **AEC:** linfonodi dell'arteria epatica comune; **PD:** Pancreatico-duodenali (testa pancreas); **TC:** linfonodi del tripode celiaco; **MS:** linfonodi mesenterici superiori; **PA:** linfonodi para-aortici.

*CCTO: Clin. Chir. Trapianti d'Organo, Università di Parma. (vedi Fig. 8 A-B-C-D)

Allo scopo di chiarire l'efficacia della linfadenectomia cosiddetta "estesa" Kitagawa, ²³⁻⁴⁴⁻⁴⁷⁻⁴⁹ del gruppo di Nagoya, nel 2001 riporta uno studio su 110 pazienti (primo studio mirato sul ruolo della linfadenectomia nei Klatskin). Lo

studio rileva una frequenza di linfonodi positivi del 53% (58/110 pazienti). I linfonodi maggiormente coinvolti in ordine di frequenza sono: pericoledocici (42.7%), periportalari (30.9%), dell'arteria epatica comune (27.3%) e pancreatico-duodenali (14.5%). Raramente coinvolti invece risultano i linfonodi del tripode celiaco e dei vasi mesenterici superiori. In 19 pazienti sono state trovate metastasi ai linfonodi para-aortici (19/110; 17%). (Fig. 7.) Partendo da queste osservazioni e prendendo in considerazione precedenti studi ⁸⁸ sull'anatomia della diffusione linfatica dei tumori delle vie biliari, Kitagawa afferma che la diffusione tumorale avviene in prima istanza ai linfonodi pericoledocici e del legamento epato-duodenale, successivamente la diffusione avviene "widely" ai linfonodi postero-superiori della testa del pancreas, ai linfonodi peri-portalari e dell'arteria epatica comune. Il fatto che i linfonodi del tripode celiaco e mesenterici superiori siano coinvolti di rado e che siano stati trovati indenni in pazienti con metastasi ai linfonodi para-aortici, fa ritenere che essi siano piuttosto delle stazioni da considerare "a distanza", e quindi M1, invece che regionali come sono attualmente considerati dalla classificazione TNM.

Fig. 7. Incidenza del coinvolgimento linfonodale riportata nello studio di Kitagawa.

Gruppo 2: metastasi ai linfonodi regionali. Gruppo 3: metastasi ai linfonodi para-aortici. (da Kitagawa, Ann Surg 2001²³)

Lymph Node Group	INCIDENCE OF NODAL INVOLVEMENT		
	Overall (n = 110)	Group 2 (n = 39)	Group 3 (n = 19)
N1			
Pericholedochal	47/110 (42.7)	31/39 (79.5)	16/19 (84.2)
N2			
Periportal	34/110 (30.9)	18/39 (46.2)	16/19 (84.2)*
Common hepatic	30/110 (27.3)	18/39 (46.2)	12/19 (63.2)
Posterior pancreaticoduodenal	16/110 (14.5)	8/39 (20.5)	8/19 (42.1)
Celiac	7/110 (6.4)	1/39 (2.6)	6/19 (31.6)*
Superior mesenteric	4/23	0/8	4/7
M1			
Paraaortic	19/110 (17.3)	0/39 (0.0)	19/19 (100)*
Paragastric or paracolic	6/44	0/16	6/10

L'estensione della linfadenectomia eseguita a Nagoya comprende: la resezione "en bloc" del tumore (con frequente resezione epatica) con i linfonodi del legamento epato-duodenale e della testa del pancreas, scheletrizzazione della vena porta e dell'arteria epatica. Inoltre comprende anche la dissezione del tessuto connettivo para-aortico, contenente linfonodi, compreso tra il tronco celiaco e l'arteria mesenterica inferiore, con scheletrizzazione della vena renale sinistra, dell'arteria renale destra e della vena cava inferiore. Non si sono registrate complicazioni legate direttamente alla linfadenectomia estesa.²³ Lo studio ha evidenziato una maggiore sopravvivenza a 3 e 5 anni nei pazienti senza coinvolgimento linfonodale (55.4% e 30.5% rispettivamente) rispetto a quelli con metastasi ai linfonodi regionali (31.8% e 14.7% rispettivamente) e rispetto ai 19 pazienti con metastasi ai linfonodi para-aortici (12.3% e 12.3%) (Tab. 10). Di questi ultimi 19 pazienti, in 7 casi le metastasi linfonodali non erano rilevabili all'ispezione macroscopica intraoperatoria e la sopravvivenza di questi 7 è risultata molto migliore rispetto agli altri 12, in cui invece è stata sovrapponibile a quelli considerati inoperabili. Kitagawa conclude quindi che le metastasi linfonodali, sia regionali che a distanza, sono frequenti soprattutto nei Klatskin in stadio più avanzato. Il ruolo della linfadenectomia estesa non può essere chiarito con certezza, ma il fatto che sia possibile una sopravvivenza a

lungo termine anche in casi di pN2 o pM1 incoraggia ad effettuare dissezioni linfonodali estese in pazienti selezionati.

Tab. 10. Sopravvivenza correlata al coinvolgimento linfonodale (da Kitagawa, Ann. Surg 2001 ²³)

	Sopravvivenza a 3 aa	Sopravvivenza a 5 aa
Gruppo I (n52)	55.4%	30.5%
Gruppo II (n 39)	31.8%	14.7%
Gruppo III (n 19)	12.3%	12.3%

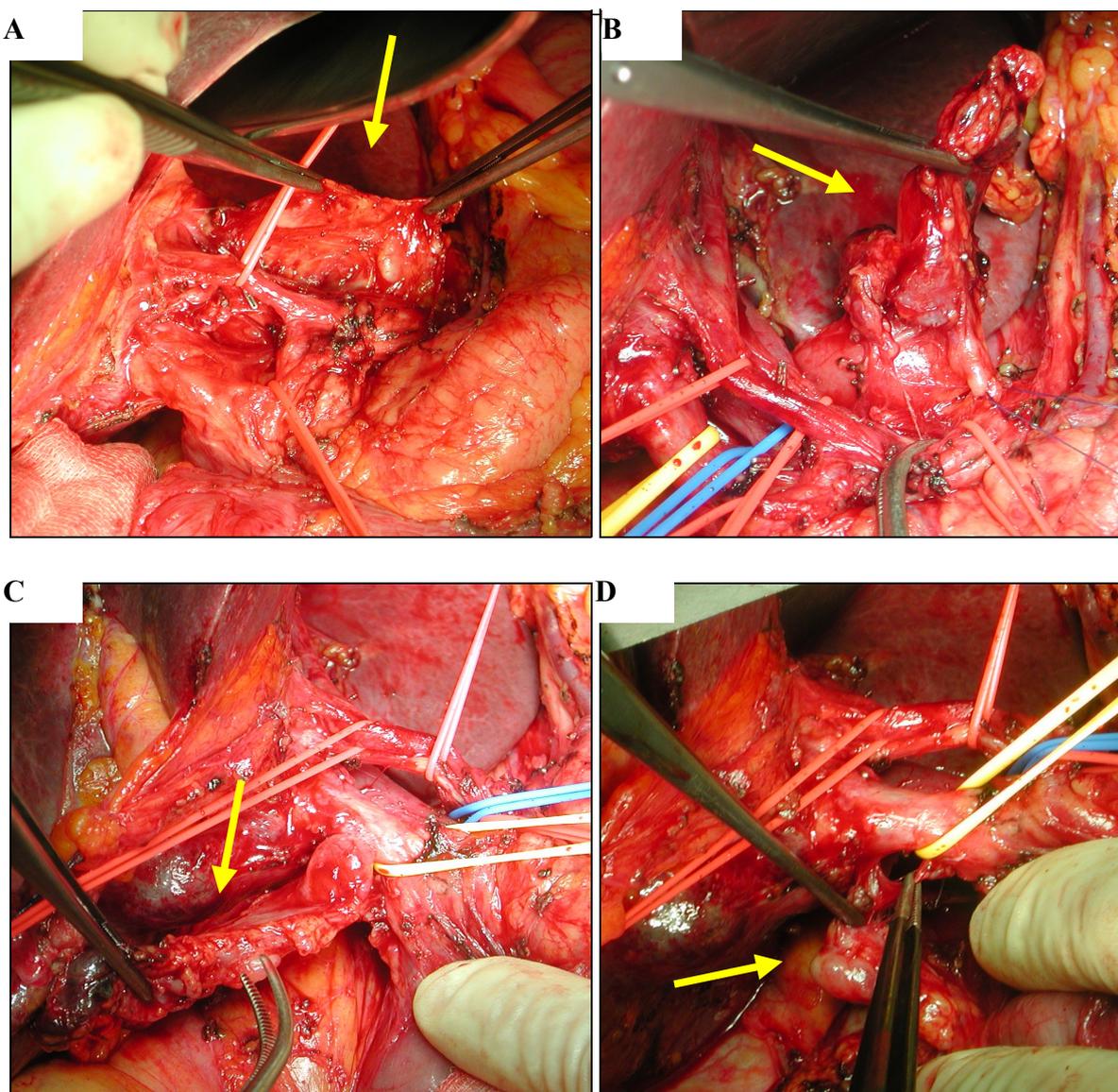
Gruppo I: non coinvolgimento linfonodale; Gruppo II: metastasi ai linfonodi regionali; Gruppo III: metastasi ai linfonodi para-aortici

Il ruolo del coinvolgimento linfonodale nell'influenzare la prognosi non è ancora stato chiarito definitivamente, tuttavia diversi Autori riportano maggiori sopravvivenze nei pazienti N0 rispetto agli N1, soprattutto se le metastasi si trovano oltre i linfonodi del legamento epato-duodenale. ^{26, 27, 32, 89}

Makuuchi, ⁴⁰ in una recente pubblicazione, afferma di escludere dall'intervento resettivo i pazienti con metastasi ai linfonodi para-aortici a causa della pessima prognosi registrata in questi casi.

Infine uno studio sul ruolo delle micrometastasi linfonodali trovate in pazienti con linfonodi istologicamente negativi conclude che esse non hanno nessuna influenza prognostica. ⁸⁹

Fig. 8. Immagini intraoperatorie della linfadenectomia eseguita presso la Clinica Chirurgica e Trapianti d'Organo dell'Università di Parma. 8A linfadenectomia dell'arteria epatica comune. 8B linfadenectomia del tripode celiaco. 8C linfadenectomia retroduodenopancreatica. 8D. linfadenectomia retroportale. (Casistica: "Programma di Chirurgia HB avanzata", Clinica Chirurgica Generale e dei Trapianti d'Organo).



7.5 RESEZIONI VASCOLARI

L'infiltrazione vascolare del peduncolo rappresenta un evento particolarmente frequente in caso di neoplasie della convergenza biliare o di voluminosi tumori epatici ad origine delle unità S4B o S1; nei casi in cui l'infiltrazione interessa il ramo portale o arterioso omolaterale rispetto alla porzione di fegato da resecare, la resezione epatica non comporta particolari difficoltà tecniche. Quando l'infiltrazione coinvolge la convergenza portale e/o il tronco portale o il ramo arterioso controlaterale, si pone la necessità di una resezione con successiva ricostruzione vascolare.

RICOSTRUZIONE PORTALE

Se la neoplasia, che infila ad esempio il ramo portale destro, interessa la biforcazione portale solo a livello dell'origine di esso dal tronco principale, un clamp vascolare è posizionato sul tronco portale al di sotto della biforcazione, mentre l'altro viene posizionato sul ramo portale sinistro; si seziona quindi la vena porta e la si sutura mediante un filo monofilamento non riassorbibile mediante un sopraggitto. Al termine si rimuovono i clamp vascolari e si valuta che il tronco portale suturato abbia un calibro adeguato. Se la neoplasia infila maggiormente la convergenza portale sarà necessario resecare un segmento di vena porta ed eseguire la ricostruzione vascolare. Se il tratto resecato non supera i 3-4 cm, è possibile effettuare un'anastomosi termino-terminale a punti staccati in monofilamento non riassorbibile 5/0. Se i due capi da anastomizzare sono ampi, la sutura può essere continua anziché a punti staccati. È importante ricordare come la completa mobilizzazione del fegato, eventualmente associata alla manovra di Kocher, permetta nella quasi totalità dei casi di avvicinare i due monconi portali e di eseguire l'anastomosi.

RICOSTRUZIONE ARTERIOSA

La resezione di un tratto dell'arteria epatica propria o dell'arteria epatica controlaterale alla porzione di fegato da resecare rappresenta un evento non infrequente soprattutto nelle neoplasie della convergenza biliare. L'arteria epatica clampata a monte e a valle del segmento infiltrato, viene resecata e ricostruita a punti staccati in monofilamento non riassorbibile 7/0. nella quasi totalità dei casi, i due capi arteriosi da anastomizzare si avvicinano senza particolari problemi anche grazie alla precedente mobilizzazione epatica. In caso di difficoltà un'utile manovra consiste nella legatura-sezione dell'arteria gastroduodenale con successiva ulteriore mobilizzazione dell'arteria epatica propria.

RESEZIONE DELLA VENA CAVA

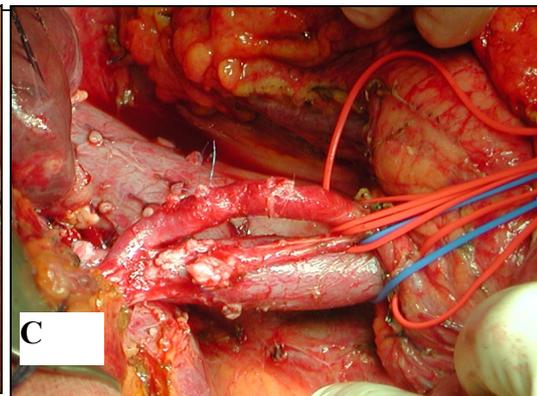
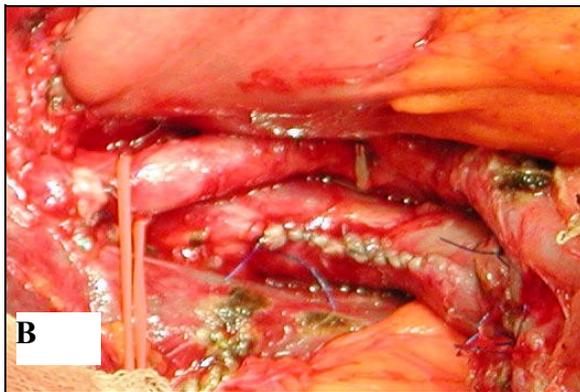
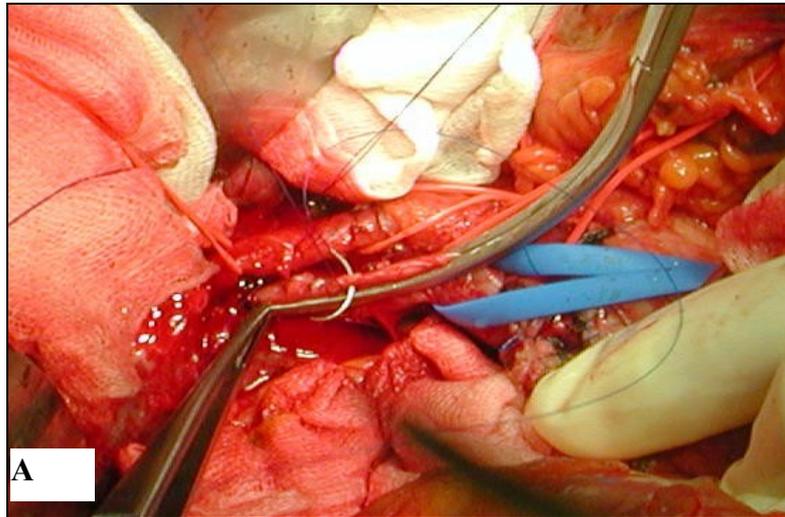
È indicata la resezione parziale della parete cavale, qualora essa sia interessata dalla neoplasia per un'estensione inferiore a 60°-70° della sua circonferenza. Si esegue un clampaggio cavale tangenziale con una pinza di Satinsky ad ampia curvatura: il flusso cavale rimane conservato, anche se ridotto, senza il rischio di alterazioni emodinamiche. Si esegue un esame estemporaneo al congelatore sul margine di sezione venoso per escludere un'infiltrazione neoplastica, che richiederebbe un ampliamento della resezione. Qualora la resezione sia limitata, la ricostruzione viene eseguita mediante una sutura continua (andata e ritorno) tipo Blalock in polipropilene 4/0. Nei casi in cui la sutura diretta possa causare una stenosi significativa del lume vasale, si rende necessario l'impiego di un patch, autologo (v. safena, vv. iliache) o di sintesi (PTFE), per sostituire la perdita di sostanza.

Nei casi in cui l'infiltrazione neoplastica della vena cava superi il 60% della sua circonferenza, ma con un'estensione cranio-caudale non superiore a 1.5 cm, previo clampaggio del vaso, cranialmente e caudalmente al tratto infiltrato, si esegue la resezione e si effettua un'anastomosi termino-terminale a punti staccati in polipropilene 4/0.

La sostituzione di un tratto completo di VCI è indicata qualora l'infiltrazione stimata della parete sia maggiore dei 70% della circonferenza.

I vantaggi del materiale autologo (v. safena, vv. iliache, patches pericardici) sono essenzialmente la perfetta tollerabilità, il basso rischio di trombosi e la resistenza all'infezione. Gli svantaggi: dilatazione dei tempi operatori per il prelievo e il successivo rimodellamento del patch. Riguardo l'impiego di materiale di sintesi, noi utilizziamo protesi rinforzate in Gore-Tex di 18-20 mm di diametro, strutturate ad anelli rigidi, che, impedendo il collasso e/o la torsione del graft, ridurrebbero l'incidenza di complicanze trombotiche.

Fig. 9. Immagini intraoperatorie di resezioni vascolari. 25A-B. Resezione tangenziale della vena porta. 25C. resezione e anastomosi termino-terminale dell'arteria epatica. 25D. Resezione totale dell'art. epatica e del tripode celiaco con innesto venoso autologo sostitutivo in vena safena invertita. (Casistica: "Programma di Chirurgia HB avanzata", Clinica Chirurgica Generale e dei Trapianti d'Organo).



8. MATERIALI E METODI

Nel periodo gennaio 1997-novembre 2008 presso l'Istituto di Clinica Chirurgica e Trapianti d'Organo dell'Università di Parma sono stati sottoposti a resezione epatica o epato-biliare (HB) 80 pazienti affetti da colangiocarcinoma (CC) su un totale di 575 (80/575: 14%) interventi di chirurgia HB per patologia neoplastica. 47, pari all'8.2% (47/575) erano affetti da colangiocarcinoma intraepatico (IHCC), mentre 33, il 5.8% (33/575) da tumore di Klatskin (TK) di vario tipo (classificazione di Bismuth-Corlette). Da tale studio sono stati esclusi i colangiocarcinomi del III inferiore del coledoco, per il diverso approccio terapeutico che comportano (duodeno-cefalo-pancreasectomia), rispetto al protocollo tecnico-chirurgico condiviso dalle forme intraepatiche e ilari.

I TK e gli IHCC, non sono stati differenziati in quanto tali, ma sulla base dell'infiltrazione delle strutture vasculo-biliari viciniori, unico discrimine per l'assegnazione di ogni singolo paziente all'uno o all'altro dei due gruppi in esame. Questo perché i TK e gli IHCC:

- non sono neoplasie biologicamente differenti, originando entrambi dal colangiocita;
- la prognosi genericamente peggiore del TK rispetto agli IHCC è in relazione ai rapporti topografici di questa patologia, con strutture vicine di tipo "strategico", costituite dagli elementi vasculo-biliari dell'ilo epatico;
- l'IHCC, quando estrinsecato alle strutture viciniori, ha un comportamento in termini di aggressività loco-regionale del tutto analogo al TK.

Alla luce di tali presupposti, l'obiettivo del nostro studio è stato quello di confrontare i due gruppi di pazienti così identificati in termini di:

- morbilità/mortalità perioperatoria;
- intervallo libero da malattia (FDI);

- sopravvivenza a distanza

dopo resezione, con intento curativo, (R0). Un tale approccio chirurgico, nel caso dei pazienti con estrinsecazione della neoplasia ai visceri e alle strutture vasculo-biliari viciniori, si traduce necessariamente in un atto resettivo estremamente demolitivo, la cui valutazione in termini di risultati perioperatori e a distanza è assolutamente imprescindibile per identificare il limite di un atteggiamento terapeutico che, a ragione, viene definito come “aggressivo”.

Per quanto riguarda le caratteristiche anagrafiche, 49 (49/80: 61%) pazienti erano uomini e 31 donne (31/80: 39%), con un’età media di 63 anni (range 31-77 anni).

In particolare abbiamo focalizzato la nostra attenzione su quella categoria di pazienti affetti da neoplasia colangiocellulare “localmente avanzata”, definita cioè come malattia estrinsecata alle strutture vasculo-biliari extraepatiche e agli organi viciniori, parenchimosi e non. Globalmente sono stati presi in considerazione 16 pazienti (16/80: 20%), 10 uomini (62%) e 6 donne (38%), con un’età media di 60 anni (range 45-77 anni), 8 affetti da IHCC, 8 da TK.

Nella maggior parte dei casi (54%: 43/80) il quadro clinico era caratterizzato dall’ittero ostruttivo (IHCC, 12/47: 25%; TK 31/33: 93%), più o meno associato a calo ponderale (15/80: 19%), ed in minor misura ad addominalgia (9/80: 11%:) e febbre di tipo colangitico (13/80: 16%).

La Tab. 11 mostra la distribuzione dei pazienti affetti da tumore di Klatskin secondo la classificazione di Bismuth e Corlette modificata e la Tab. 12 ne evidenzia l’estensione alle strutture vasculo-biliari dell’ilo in accordo con la classificazione adottata dallo Sloan Kettering Cancer Center. In particolare da tale stratificazione emerge il coinvolgimento della vena porta in una percentuale significativa di casi pari al 39% (13/33), distribuiti tra estensione al ramo portale omolaterale al tumore (T3, 7/33: 23%) e infiltrazione del tronco venoso comune, tale da richiederne la resezione “en bloc” (T4, 6/33: 18%).

Tab. 11. Casistica: Classificazione dei TK sec. Bismuth e Corlette modificata (Bengmark, 1987).

Class. Bismuth e Corlette modif. (Bengmark, 1987)	Tipo I	Tipo II	Tipo IIIa	Tipo IIIb	Tipo IV
N° di pazienti CCTO 1997-2008	12% (4/33%)	15% (5/33)	33% (11/33)	24% (8/33)	15% (5/33)

Tab. 12. Casistica: Classificazione dei TK sec. Sloan-Kettering Cancer Center

Class. sec. Sloan-Kettering CC (2000)	T1	T2	T3	T4
N° di pazienti CCTO 1997-2008	33% (11/33)	13% (4/33)	23% (7/33)	31% (11/33)

T1	Tumore che coinvolge la confluenza ± estensione al dotto epatico destro o sinistro senza coinvolgimento portale o atrofia epatica.
T2	Tumore che coinvolge la confluenza ± estensione al dotto epatico destro o sinistro e atrofia epatica ipsilaterale senza coinvolgimento della vena porta
T3	Tumore che coinvolge la confluenza ± estensione al dotto epatico destro o sinistro con coinvolgimento omolaterale di un ramo della vena porta ± atrofia epatica.
T4	Tumore che coinvolge i dotti biliari bilateralmente fino alle ramificazioni di secondo ordine oppure coinvolgimento del tronco comune della vena porta.

I colangiocarcinomi intraepatici (IHCC) sono stati ripartiti secondo la Classificazione del Liver Cancer Study Group of Japan del 2003 (Tab. 13), da cui si desume una prevalenza dei tipi **“mass forming”** (18/47: 39%) e **“periductal infiltrating”** (17/47: 36%).

Tab. 13. Casistica: Distribuzione dei pazienti affetti da IHCC secondo la classificazione del Liver cancer Study of Japan

Class. Liver Cancer Study Group of Japan (2003)	Tipo “mass forming”	Tipo “periductal infiltrating”	Tipo “intraductal growth”	Tipo “mass forming and periductal infiltrating”
N° di pazienti CCTO 1997-2008	39% (18/47)	36% (17/47)	21% (10/47)	4% (2/47)

Lo studio preoperatorio è stato effettuato nella totalità dei pazienti secondo il work up diagnostico in uso nel nostro Istituto, riportato in Tab. 14, che fa proprie le più recenti linee guida internazionali sull’argomento.

Tab. 14. Work-up diagnostico per lo studio preoperatorio dei CC

ESAMI DI I° LIVELLO:

- esami ematochimici
- markers neoplastici (CEA, CA 19-9);
- Rx Torace
- ecografia addominale

ESAMI DI II° LIVELLO:

- ecografia addominale con mezzo di contrasto (CEUS)
- TC toraco-addominale 64 strati con volumetria del FLR
- colangio-RMN
- Test di clearance del verde d'Indocianina (ICG R15)

ESAMI DI III° LIVELLO:

- PET-SCAN
- Agoaspirato/biopsia
- ERCP (eventuale stenting)
- PTC (eventuale PTCD)

La colangio-RMN è stata eseguita in tutti i casi di tumore di Klatskin e nel 76% delle forme intraepatiche (36/47). Per una migliore valutazione della performance funzionale del fegato, tutti i pazienti, sia quelli anitterici sia quelli con livelli di bilirubinemia al di sopra della norma, previa risoluzione dell'ittero mediante stenting, sono stati sottoposti a test di clearance del verde d'Indocianina (ICG R15).

Nei 43 pazienti itterici (43/80: 54%), lo stenting biliare è stato eseguito nei due terzi dei casi per via percutanea (PTCD: 30/43) e nei rimanenti per via endoscopica (ERC: 13/43).

In 34 pazienti (34/43: 79%) è stato posizionato un drenaggio biliare preoperatorio nella sede del futuro fegato residuo ed in 9 casi (9/43: 21%) con criterio di bilateralità, allo scopo di drenare l'ittero e ridurre le complicanze legate alla colestasi.

In 55 pazienti (55/80: 69%), tutti quelli affetti da tumore di Klatskin (33/80: 41%) e 22 di quelli affetti da IHCC (22/47: 47%) è stato necessario eseguire una resezione epatica maggiore (> del 60% di parenchima o > di tre segmenti). In 25 pazienti affetti da IHCC (25/47: 53%) è stato possibile limitare la resezione a due soli segmenti epatici (Tab. 15, Tab. 16). In 19 dei 55 pazienti (19/55: 34.5%), candidati a resezione epatica maggiore è stata ritenuta necessaria una PVE preoperatoria. L'intervento è stato poi eseguito a distanza di 6-8 settimane (media: 46 giorni, range: 40-62 giorni). La PVE è stata impiegata con sempre maggiore frequenza negli anni più recenti. L'angiografia selettiva del tronco celiaco e dell'arteria mesenterica superiore, eseguita in pazienti selezionati nei primi anni della nostra esperienza, è stata completamente sostituita dalla metodica con Angio-TAC. Due pazienti, con sospetto di malattia avanzata, sono stati sottoposti a "staging laparoscopy", con evidenziazione di malattia diffusa (1 carcinosi peritoneale diffusa, 1 carcinosi peritoneale distrettuale con "omental cake") che ha controindicato l'intervento resettivo. In cinque casi il riscontro di neoplasia non operabile con intento curativo è avvenuto alla laparotomia.

Tab. 15. **TK:** tipologie di resezione epatica eseguite per tumore di Klatskin (33 pazienti)

Tipo di intervento	N° di pazienti	Tipo (sec. Bismuth)
Trisegmentectomia dx (S4-5-6-7-8) + caudato (S1)	21	4 Tipo I 3 Tipo II 11 Tipo IIIa 3 Tipo IV
Epatectomia dx (S5-6-7-8) + caudato (S1)	1	1 Tipo II
Trisegmentectomia sin (S2-3-4-5-8) + caudato (S1)	5	3 Tipo IIIb 2 Tipo IV
Epatectomia sinistra (S2-3-4) + caudato (S1)	5	5 Tipo IIIb
Taj Mahal resection (S4b + S5 + S1)	1	1 Tipo II

Tab. 16. **IHCC:** tipologie di resezione epatica eseguite per IHCC (47 pazienti)

Tipo di intervento	N° di pazienti
Trisegmentectomia dx (S4-5-6-7-8) + S1	8 1
Epatectomia dx (S5-6-7-8) + S4A	3 1
Trisegmentectomia sin (S2-3-4-5-8)+ S1	1
Epatectomia sinistra (S2-3-4)	6
Mesoepatectomia (S4A-B-5-8)	2
Epatectomia trasversa (S3-4-5-6)	1
Lobectomia sinistra (S2-S3)	3
Settoriectomia posteriore (S6-S7)	8
Bisegmentectomia S4-S5	9
Bisegmentectomia S5-S6	4
TOTALE	47

Tab. 17. **Colangiocarcinoma localmente avanzato:** tipologie di interventi eseguiti in 16 pz.

Tipo di intervento	N° resezioni
Trisegmentectomia dx (S4-5-6-7-8)+S1 <ul style="list-style-type: none"> • Resezione VP • Resezione AE • Colectomia 	2 2 1
Trisegmentectomia dx (S4-S5-6-7-8) <ul style="list-style-type: none"> • Resezione VCI • Surrenalectomia 	1 1
Epatectomia dx (S5-6-7-8)+ S1 <ul style="list-style-type: none"> • Resezione VP 	1
Epatectomia dx (S5-6-7-8) <ul style="list-style-type: none"> • Resezione VCI • Resezione VP • Resezione polmonare • Frenectomia • Surrenalectomia 	2 1 1(+S4A) 2 1
Epatectomia sinistra (S2-3-4) <ul style="list-style-type: none"> • Resezione VP 	1+1 (+S1)
Epatectomia trasversa (S3-4-5-6) <ul style="list-style-type: none"> • Resezione gastrica • Colectomia 	1 1
Mesoepatectomia (S4-5-8) <ul style="list-style-type: none"> • Colectomia 	1
Taj-Mahal resection (S1-4A-5) <ul style="list-style-type: none"> • Resezione AE 	1

La strategia chirurgica è stata modulata caso per caso in base alla localizzazione del tumore, all'ipertrofizzazione dopo PVE, al "performance status" del paziente. Nei pazienti affetti da tumore di Klatskin, ove possibile, è stata eseguita di preferenza una trisegmentectomia destra estesa al lobo caudato, fatta eccezione per i tumori di tipo IIIb sec. Bismuth, in cui è stata considerata "di scelta" una trisegmentectomia sinistra, sempre estesa al caudato (Fig 10). La resezione del primo segmento (S1) è stata una procedura routinaria (33/33: 100% delle epatectomie per tumore di Klatskin).¹⁰⁶ (Fig. 11).

Fig. 10. Trisegmentectomia sinistra (S2-3-4a-4b-5-8) estesa a S1. (Casistica: "Programma di Chirurgia HB avanzata", Clinica Chirurgica Generale e dei Trapianti d'Organo).

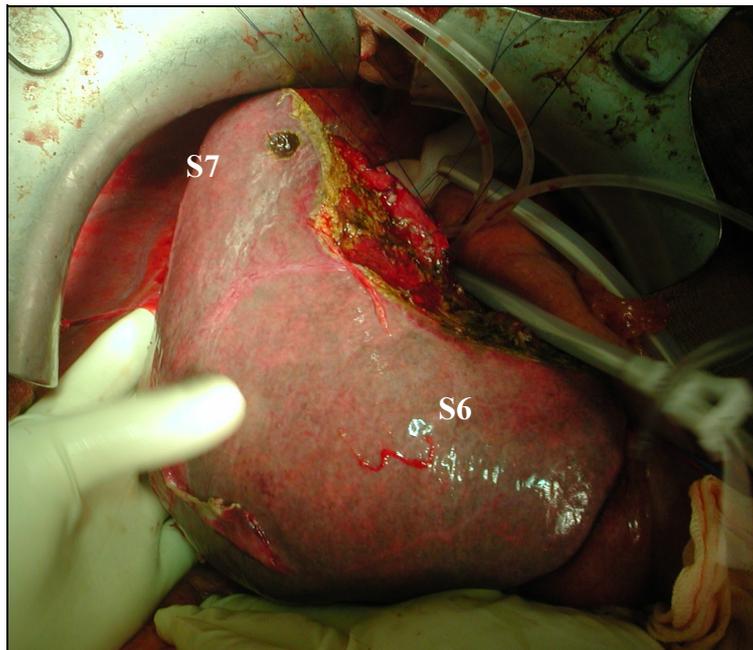
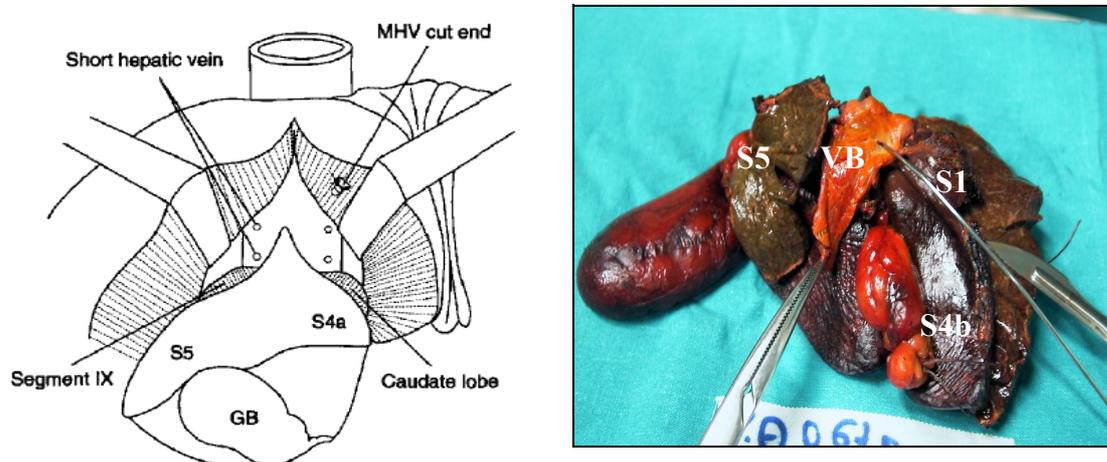


Fig. 11. Resezione dei segmenti S1-S4b-S5 (denominata anche “Taj Mahal liver resection”). (Casistica: “Programma di Chirurgia HB avanzata”, Clinica Chirurgica Generale e dei Trapianti d’Organo)



In 15 dei 16 pazienti affetti da colangiocarcinoma in fase avanzata è stata eseguita una resezione epatica maggiore (15/16: 94%), come riportato nella Tab. 17. In un paziente con un tumore di Klatskin di tipo II, a causa della scarsa riserva funzionale (ICG R15 >15%) è stata eseguita una resezione epatica limitata ai segmenti S4b, S5 e S1. Questo tipo di epatectomia, contemplata per il trattamento dei tumori di Klatskin, viene denominata anche “Taj Mahal liver resection” (Fig. 11) poiché la resezione ricorda la forma di una cupola avente come pinnacolo la vena sovraepatica media.

3 pazienti presentavano infiltrazione dell’arteria epatica (3/16: 19%), 6 della vena porta (6/16: 37%), 3 di un viscere cavo (3/16: 19%; colon in due casi, colon e antro gastrico contemporaneamente in un caso), 3 della vena cava (3/16: 19%), con contemporanea infiltrazione del surrene destro in 1

caso e del surrene destro e dell'emidiaframma omolaterale in un altro, 1 della base polmonare destra e dell'emidiaframma omolaterale (1/16: 6%).

In due casi l'infiltrazione dell'arteria epatica propria ha condizionato la resezione in toto del vaso, rendendo necessario un innesto autologo aorto-epatico con vena safena invertita, prelevata in regione inguinale destra (2/3: 67%). Nel terzo caso di infiltrazione vascolare arteriosa è stato possibile eseguire una resezione-anastomosi termino-terminale (1/3: 33%).

L'estrinsecazione della neoplasia alla vena porta è stata trattata in due pazienti con sezione della biforcazione portale en bloc e ricostituzione della continuità vascolare mediante anastomosi termino-terminale tra il tronco comune ed il ramo portale sinistro (2/6: 33%). Gli altri quattro (4/6: 66%) sono stati sottoposti a resezione tangenziale del vaso:

tre con ricostruzione "in allargamento" mediante patch di vena safena (2/6) o in pericardio bovino (1/6) e uno mediante sutura diretta.

L'infiltrazione della base polmonare destra e del diaframma omolaterale per IHCC dell'emifegato destro ha richiesto l'esecuzione di un'epatectomia destra estesa a S9 e S4A, associata a wedge resection polmonare destra e frenectomia omolaterale con ripristino della compartimentazione toraco-addominale mediante protesi in PTFE. Il coinvolgimento neoplastico della VCI, in tre casi di IHCC localmente avanzato, ha necessitato di un intervento resettivo, con sostituzione protesica. In due pazienti è stato necessario impiegare la CEC per via sternolaparotomica, a causa della presenza di un trombo neoplastico endoluminale, originato dalla zona di infiltrazione parietale ed esteso alla cavità atriale destra, associando successivamente all'atriotomia e alla trombectomia l'asportazione del segmento venoso interessato, sostituito con un graft protesico in ®PTFE armato n°20 (2/3: 66%). In un altro caso, con interessamento neoplastico superiore ai 2/3 della circonferenza cavale, il paziente con bassa frazione di

eiezione e non tollerante il test di esclusione vascolare totale (TVE), si è reso indispensabile la realizzazione di un by-pass veno-venoso con bio-pump tipo ®Bio-Medicus, seguita da trisegmentectomia destra estesa a S1, resezione cavale e sostituzione protesica con gli stessi materiali e modalità sopraesposti.

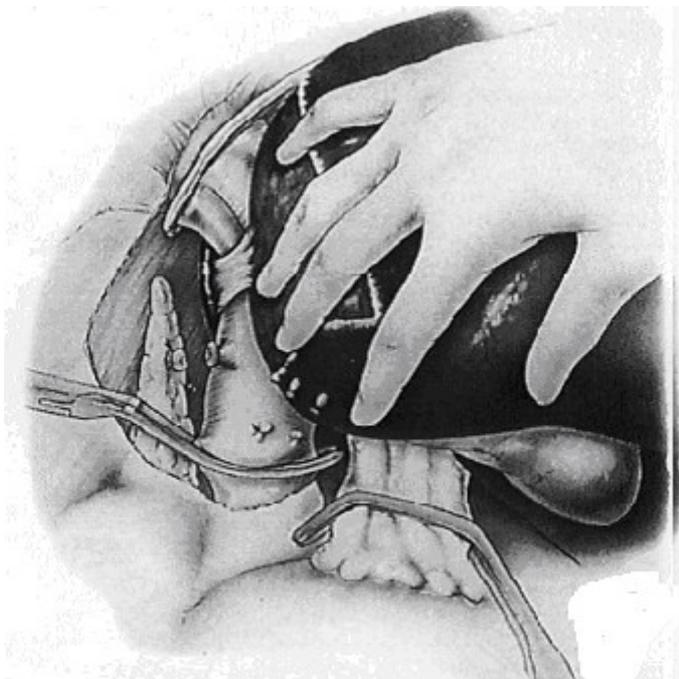
Tempo propedeutico all'esclusione vascolare totale è la liberazione del fegato. Il legamento rotondo viene sezionato, lasciandone sul versante epatico un moncone lungo a sufficienza per aiutare la presentazione del fegato all'exeresi. Il legamento falciforme viene quindi sezionato sino a ridosso dell'orifizio diaframmatico della VCI.

La sezione dei due foglietti divergenti della terminazione del legamento falciforme porta a iniziare la sezione dal foglietto superiore dei legamenti coronarici destro e sinistro. Il peduncolo epatico viene immediatamente isolato, se libero, mediante la sezione della pars flaccida del piccolo epiploon. In caso di reintervento, lo iato di Winslow può non essere presente e deve essere ricostruito prima di qualsiasi altra manovra. Ciò può portare a liberare aderenze che si siano formate tra faccia posteriore del peduncolo epatico, il I segmento del fegato e faccia anteriore della VCI. La pars flaccida e la pars condensata del piccolo epiploon vengono allora sezionate sino ad arrivare al foglietto inferiore del legamento coronario sinistro. I legamenti coronario e triangolare di sinistra vengono sezionati. Il legamento coronario viene sezionato verso la linea mediana sino in prossimità della VSS. Alla fine di questa liberazione, si deve individuare la vena diaframmatica inferiore sinistra, la cui terminazione è variabile. In un terzo dei casi confluisce nella VSS e può essere lesa al momento della sezione della fine del legamento triangolare. Si è talvolta costretti a legarla, soprattutto se l'infiltrazione neoplastica richiede un accesso all'orifizio diaframmatico della VCI. I legamenti triangolare e coronario di destra vengono poi sezionati. Si libera successivamente il polo superiore del

surrene destro, scoprendo a questo livello il margine destro della VCI: manovra che consente di iniziare lo scollamento della sua faccia posteriore in zona sicura e avascolare. Il fegato viene allora lussato verso destra, il lobo di sinistra e il I segmento spostati e verticalizzati sulla linea mediana. Il peritoneo che copre il margine mediale della VCI (limite destro della retrocavità degli epiploon) viene inciso a contatto della vena, a 1-2 cm al di sopra della vena capsulare media. Si perviene in tal modo facilmente a circondare la VCI retroepatica ritrovando la dissezione destra del polo superiore della ghiandola. Questo orifizio viene allargato di 3-4 cm verso il basso. Con un passafili si passano allora attraverso questo orifizio due fettucce in tessuto di diverso colore: una viene passata verso l'alto e permette di controllare la vena cava sovradiaframmatica, l'altra viene posta in basso, il suo capo mediale recuperato verso destra dopo aver attraversato la linea mediana posteriormente allo iato di Winslow. Questa seconda fettuccia permette di controllare la vena cava sotto- e retroepatica e i suoi rami afferenti. La posizione delle clamp vascolari è essenziale, perché la complicazione principale dell'EVF è l'esclusione incompleta. Se un ramo della VCI anche di piccolo calibro non è clampato, il fegato continua a ricevere sangue con conseguente emorragia dalla trancia di sezione e alterazioni emodinamiche rapidamente catastrofiche. Le pinze vengono poste successivamente sul peduncolo epatico, sulla VCI sottoepatica e, infine, sulla VCI sovraepatica. Il clampaggio del peduncolo epatico viene realizzato con una Satinsky protetta le cui estremità vengono dirette verso la via biliare. Un'eventuale arteria epatica destra a origine dalla mesenterica superiore viene in tal modo clampata senza essere stata dissecata. Il clampaggio in toto del peduncolo non dissecato è la migliore protezione contro le lesioni intimali, in particolare arteriose, talvolta provocate dalle pinze. Nei colangiocarcinomi intraepatici non realizziamo di solito dissezioni all'ilo o al peduncolo di elementi arteriosi o portali cui si

accederà e che verranno sezionati di solito nel parenchima in corso di ischemia. Un'arteria epatica sinistra viene clampata separatamente con una piccola bulldog. La pinza cavale infraepatica è una clamp di Glover che viene posta in modo longitudinale e parallelo all'asse della VCI, con le estremità che arrivino a livello dell'orifizio creato dietro la vena cava infraepatica. La concavità delle sua estremità clampa la vena cava retro- e sottoepatica, al pari di eventuali rami afferenti, in particolare la vena capsulare media. La clamp cavale sovraepatica è una grande clamp da aorta la cui estremità deve imperativamente risultare a contatto dell'estremità della clamp cavale infraepatica. Questa posizione è la sola a garantire un'esclusione completa (Fig. 12) .

Fig. 12: esclusione vascolare totale (TVE)

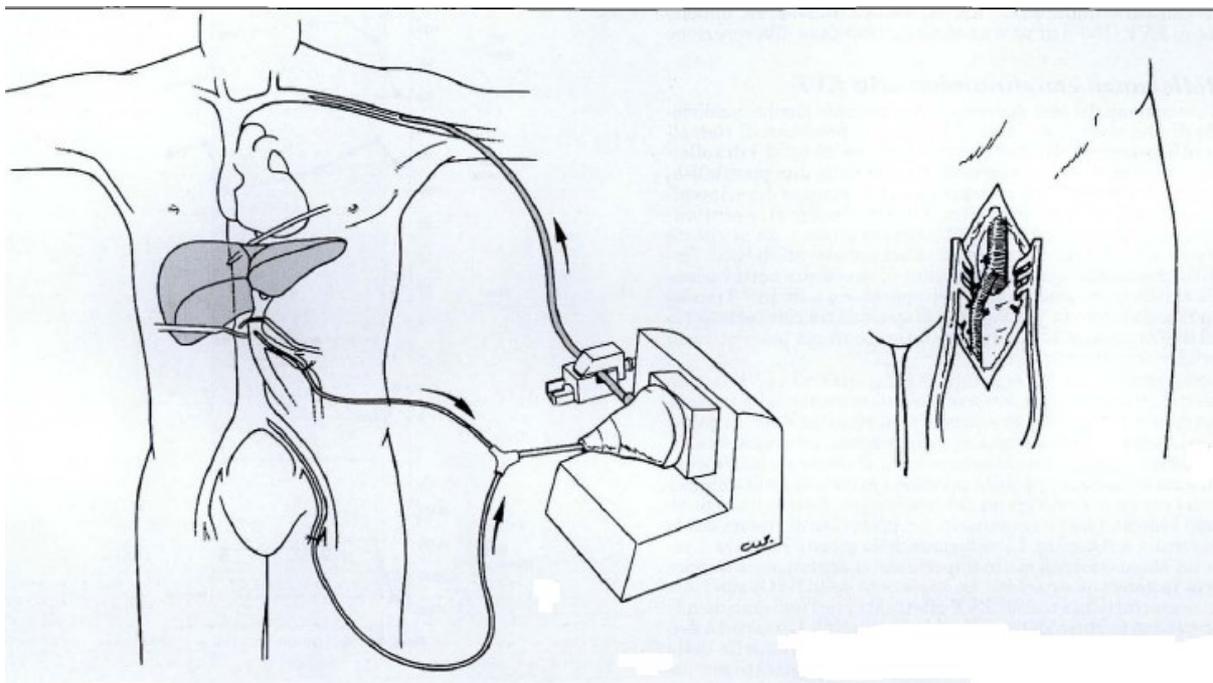


La TVE prolungata oltre le due ore richiede l'impiego di uno shunt venovenoso portocavale. Questa tecnologia sviluppata dall'equipe di Pittsburgh viene oggi impiegata routinariamente dalla maggior parte dei gruppi di trapianto epatico: il

sangue portale e cavale inferiore viene reiniettato nel sistema cavale superiore con un sistema di pompa. Noi impieghiamo di solito la vena safena interna sinistra per l'accesso alla VCI, la vena mesenterica inferiore per l'accesso portale e la vena ascellare sinistra per quello cavale superiore. La vena safena interna viene scoperta a livello della regione inguinale sinistra con un'incisione longitudinale di una decina di cm a livello del triangolo di Scarpa, 2 cm medialmente all'asse arterioso repertato con la palpazione. La vena safena viene dissecata sino al suo sbocco in vena femorale sinistra e tutti i suoi rami vengono legati. Alla vena mesenterica inferiore si accede spostando la matassa del tenue verso destra. Viene individuata a livello dell'arcata vascolare di Treitz lateralmente all'angolo duodenodigunale. Il peritoneo parietale posteriore viene inciso e la vena controllata. La sua estremità distale viene di solito legata. Alla vena ascellare sinistra si accede con un'incisione longitudinale in cavo ascellare e porzione superiore del braccio. Questa incisione è centrata sull'asse arterioso. La vena ascellare è spesso doppia; viene dissecata sino alla porzione superiore del cavo ascellare. Noi impieghiamo la pompa descritta da Griffith e Shaw a Pittsburgh (Fig. 13), una pompa toroidale che funziona sul principio del vortice mantenuto a regime non occlusivo e che permette di evitare l'eparinizzazione sistemica (Bio-pump-BioMédicus®). Il drenaggio cavale inferiore viene introdotto dalla vena safena incisa longitudinalmente e talvolta dilatata con una pinza. Il catetere viene fatto risalire in vena femorale, in vena iliaca esterna sino alla vena iliaca comune. L'estremità del catetere viene palpata a questo livello con una mano introdotta in addome. Non si cerca di raggiungere la VCI. Il catetere portale viene introdotto in vena mesenterica inferiore sino al confluente splenomesenterico e alla porzione iniziale del tronco portale. La sua estremità non deve raggiungere il tronco portale del peduncolo epatico, che deve essere libero per poter clampare il peduncolo stesso. Il catetere cavale superiore viene introdotto in vena ascellare sino a raggiungere la cava superiore. La sua estremità non può essere palpata e la sua posizione viene valutata in funzione

del morfotipo del paziente. Non appena installati, i tre cateteri vengono lavati con soluzione fisiologica in modo da evitarne la trombosi.

Fig. 13: pompa descritta di Griffith-Shaw (Bio-pump-BioMédicus®).



9. RISULTATI

Nei 47 pazienti affetti da IHCC è stata ottenuta una resezione R0 nel 100% dei casi. Dei 33 pazienti affetti da tumore di Klatskin, in tre casi (3/33: 9%) è stata documentata un'infiltrazione microscopica dei margini di resezione; nessuno dei tre pazienti presentava infiltrazione degli organi e/o delle strutture vascolari viciniori. Questo gruppo pazienti ha presentato una recidiva locale rispettivamente a 9, 13 e 23 mesi. Tra tutti gli 80 pazienti operati con intento curativo si è quindi registrata una resezione R0 del 96% (77/80).

Nell'ambito dell'intero campione (80 pazienti affetti da colangiocarcinoma) si è riscontrata la presenza di metastasi ai linfonodi regionali (N1-2) in 25 pazienti, 9 dei quali affetti da neoplasia localmente avanzata (IHCC: 18/25; TK: 7/25).

La morbilità complessiva è stata del 40% (32/80): 11 dei 32 pazienti (34%) erano affetti da malattia neoplastica localmente avanzata. Due casi (2/32: 6%) hanno richiesto un reintervento. In uno (epatectomia sinistra associata a resezione di S1 e ricostruzione della continuità biliare mediante intraepatoduttodigiunostomia), si è riscontrato un biloma infetto, drenato per via percutanea ecoguidata in 9° giornata post-operatoria. Dopo altri 6 giorni ha necessitato di un reintervento di toilette peritoneale in chirurgia aperta (posizionamento di drenaggi e lavaggio endoperitoneale continuo) per la persistenza del quadro setticemico. La seconda paziente, sottoposta ad epatectomia destra associata a resezione di S4a e di S1, è stata rioperata in 13° giornata post-operatoria per coleperitoneo conseguente a fistola ischemica dei dotti epatici anastomizzati al digiuno (bidutto-digiunostomia) per trombosi acuta del ramo arterioso epatico per S7 in trisegmentectomia sinistra estesa a S1

(Fig. 14-15). Durante il secondo intervento veniva eseguita una parenchimo-epato-digiunostomia sec. Hepp (Fig. 16) con progressiva risoluzione del quadro clinico e successiva dimissione in 28° giornata post-operatoria. Nessuno dei pazienti sottoposti a resezione epatica maggiore estesa agli organi e alle strutture bilio-vascolari viciniori ha necessitato di un reintervento chirurgico laparotomico.

Fig. 14 Trombosi del ramo arterioso epatico per S7 post trisegmentectomia sinistra estesa a S1. Disobliterazione con Fogarty e controllo ecocolor Doppler della pervietà del ramo disostruito. (Casistica: “Programma di Chirurgia HB avanzata”, Clinica Chirurgica Generale e dei Trapianti d’Organo).

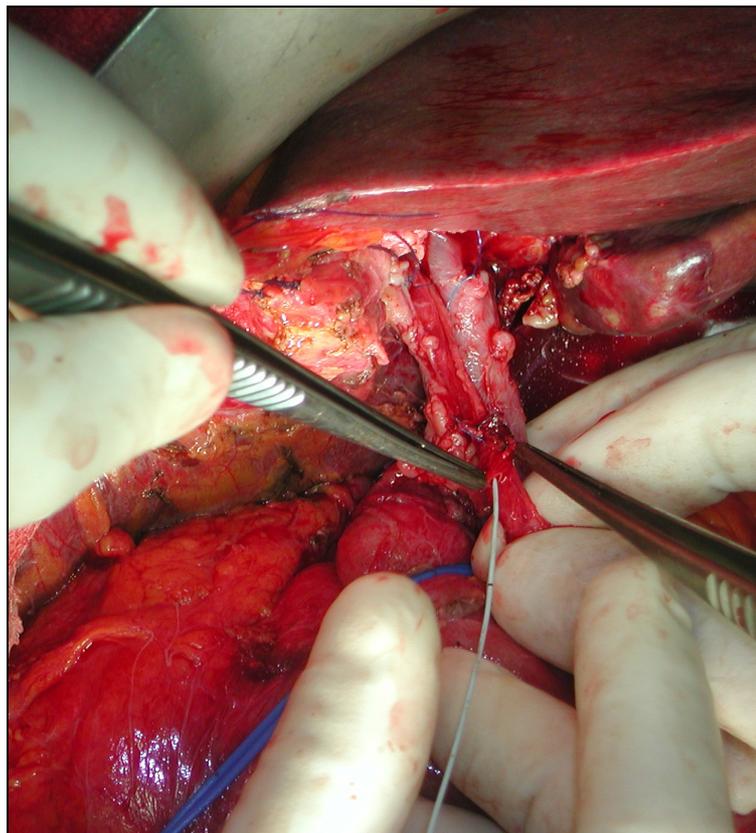


Fig. 15. Secondo intervento: Necrosi ischemica dell'anastomosi biliodigestiva e dei dotti per S6-S7 da retrombosi post-operatoria del ramo arterioso epatico per S7. (Casistica: "Programma di Chirurgia HB avanzata", Clinica Chirurgica Generale e dei Trapianti d'Organo).

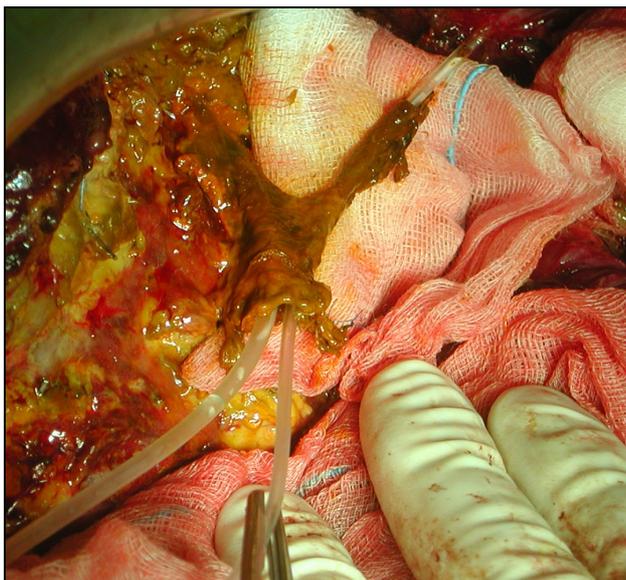
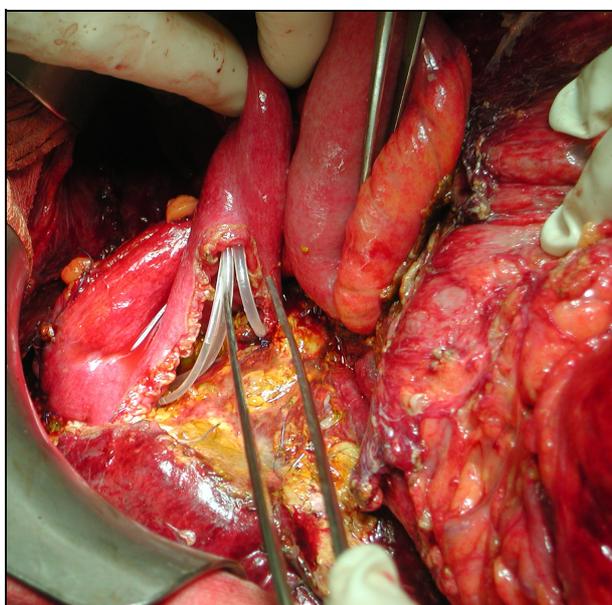


Fig. 16. Secondo intervento: parenchimo-epato digiunostomia sec. Hepp. (Casistica: "Programma di Chirurgia HB avanzata", Clinica Chirurgica Generale e dei Trapianti d'Organo).



Un paziente è deceduto nell'immediato postoperatorio, per trombosi cavale massiva, in I ggpo, dopo bisegmentectomia_S4 A-B- S1 associata a surrenalectomia dx e resezione VCI infraepatica con sostituzione protesica in ringed PTFE n° 18 in esclusione vascolare totale (TVE), per IHCC recidivo di S1- S4 A-B in progressa epatectomia destra (DFI: 26 mesi). Nessun paziente sottoposto alla sola resezione epatobiliare è deceduto nei 30 giorni successivi all'intervento chirurgico e/o nel corso del periodo di degenza (in hospital mortality).

Altre complicanze osservate sono state: l'infezione della ferita chirurgica (3/32: 9%); la colangite (2/32: 6%); il versamento pleurico (9/32: 28%), 3 dei quali hanno richiesto il posizionamento di un drenaggio toracico; l'edema polmonare (1/32: 3%) l'IVU (1/32: 3%) il TIA (1/32: 3%) il focolaio broncopneumonico (1/32: 3%); l'IRA (1/32: 3%); la fibrillazione atriale (1/32: 3%); la TEP (1/32: 3%); il dislocamento dei drenaggi mediastinici (1/32: 3%) in un caso di epatectomia destra estesa a S9 con resezione tangenziale della VCI e trombectomia atrio-cavale per IHCC, tale da richiedere la revisione chirurgica della sternotomia; la subocclusione intestinale (1/32: 3%), in un caso di trisegmentectomia destra per IHCC, trattata conservativamente con l'impiego di catartici e peristaltogeni; la fistola biliare (1/32: 3%) in un caso di bisegmentectomia S4-S5 per IHCC, trattata mediante duplice approccio, endoscopico (ERCP con posizionamento di stent endobiliare) e in regime di radiologia interventistica (drenaggio eco-guidato del biloma a livello della trancia di sezione); l'insufficienza epatica transitoria -transient liver insufficiency- (3/32: 9%), rispettivamente, in trisegmentectomia sinistra estesa a S1 per tumore di Klatskin tipo IV, in epatectomia sinistra estesa a S1 per

tumore di Klatskin tipo IIIb con grave colangite associata e in epatectomia destra estesa a S1 per tumore di Klatskin tipo II: in tutti e tre i casi si è assistito nell'arco di circa 30 giorni ad un recupero metabolico pressochè completo; l'insufficienza epatica progressiva ed irreversibile - irreversible liver failure- (1/32: 3%) in un caso di epatectomia destra estesa a S9 e S4A con wedge resection del lobo polmonare inferiore destro e frenectomia omolaterale con exitus del paziente a circa 70 giorni dall'intervento chirurgico per coma epatico (Tab. 17).

Tutti i pazienti sono stati seguiti secondo uno schema di follow-up oncologico-funzionale, prevedendo l'esecuzione di esami di laboratorio (emocromo, test di funzionalità epatica, markers oncologici), US/CEUS/TC addominale a periodicità quadrimestrale i primi 2 anni, seguiti da cadenza semestrale fino al quinto anno; poi , a richiesta del paziente , con controlli annuali.

La mediana del follow up dei nostri pazienti è di 7 anni. Attualmente vi sono 6 pazienti operati per tumore di Klatskin e 11 pazienti operati per IHCC vivi e liberi da malattia che hanno superato i 5 anni di follow-up. Soltanto uno dei pazienti sottoposti a resezione epatica per colangiocarcinoma localmente avanzato (1/16) è vivo e libero da malattia a distanza di oltre 5 anni, dopo essere stato sottoposto, nel marzo 2000, a trisegmentectomia destra associata a resezione di S1 per tumore di Klatskin di tipo II.

Nel nostro studio il tasso di complicanze, l'intervallo libero da malattia, la presenza di localizzazioni linfonodali e la sopravvivenza a 3 e 5 anni, in un primo tempo valutati sulla totalità del campione, sono stati successivamente esaminati distinguendo i pazienti sottoposti a resezione epatica estesa alle strutture vascolo-biliari e agli organi vicini ("casi"), per malattia neoplastica localmente avanzata, da quelli sottoposti alla sola resezione epatica ("gruppo controllo").

L'analisi statistica sulle diverse variabili è stata condotta utilizzando il programma MedCalc ver. 10.02. Per testare lipotesi di indipendenza tra

variabili categoriali (tabelle 2x2) è stato utilizzato il test del Chi2 o il test esatto di Fisher nel caso in cui il numero di occorrenze era inferiore a 5. L'analisi della varianza (ANOVA) e il test di Wilcoxon sono stati utilizzati per valutare l'associazione tra variabili ordinali e categoriali. Tutti i test sono a due code. Stime della probabilità di sopravvivenza sono state calcolate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier, e il test del Logrank ha permesso di verificare l'ipotesi nulla di eguaglianza delle sopravvivenze tra i gruppi.

Lo studio statistico (chi-square test) non ha dimostrato una differenza significativa nei due gruppi per quanto concerne l'incidenza globale di morbidità (11/32: 34% vs 21/32: 66%) ($p = 0.0725$), evidenziando solo un trend ad avere complicanze nel gruppo controllo. Se, d'altra parte, analizziamo l'entità delle complicanze, l'estensione della resezione epatica alle strutture vascolo-biliari e agli organi vicini condiziona un numero di complicanze a maggior impatto sul rischio di vita (life threatening) (dal III al V grado sec. Dindo-Clavien) (Tab. 18) significativamente superiore al gruppo di controllo (8/11: 72% vs 6/21: 28%; $p = 0.0212$).

Tab. 17: Classificazione delle complicanze chirurgiche sec.Dindo-Clavien

COMPLICANZA	N° di pazienti	CLASS. DINDO-CLAVIEN
BILOMA • Reintervento chirurgico	1/32: 3.1%	IIIB
FISTOLA BILIO-DIGESTIVA • Reintervento chirurgico	1/32: 3.1%	IIIB
COLANGITE	2/32: 6.2%	II
INFEZIONE FERITA CHIRURGICA	3/32: 9.3%	I
VERSAMENTO PLEURICO • Terapia medica • Drenaggio toracico	9/32: 28.1% 3/9: 33%	II IIIA
EDEMA POLMONARE	1/32: 3.1%	II
FOCOLAIO BRONCOPNEUMONICO	1/32: 3.1%	II
TEP	1/32: 3.1%	II
TIA	1/32: 3.1%	II
IVU	1/32: 3.1%	II
DISLOCAMENTO DRENAGGI MEDIASTINICI • Revisione chirurgica della sternotomia	1/32: 3.1%	IIIB
IMA	1/32: 3.1%	V
TROMBOSI CAVALE	1/32: 3.1%	V
IRA	1/32: 3.1%	II
FIBRILLAZIONE ATRIALE	1/32: 3.1%	II
FISTOLA BILIARE • SNB + drenaggio ecoguidato	1/32: 3.1%	IIIA
INSUFFICIENZA EPATICA • prolungata • irreversibile	4/32: 12.5% 3/4: 75% 1/4: 25%	IVA V
SUBOCCLUSIONE INTESTINALE	1/32: 3.1%	II

Tab. 18 Classificazione delle complicanze chirurgiche sec.Dindo-Clavien

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix "d"	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

In 49 pazienti (49/80: 61%), 9 affetti da colangiocarcinoma localmente avanzato (9/49: 18.4%) e 40 appartenenti al gruppo di controllo (40/49: 81.6%) è stata documentata una recidiva intraepatica (31/49: 63%) e/o extraepatica (18/49: 37%). Il tasso di recidiva appare significativamente maggiore nelle resezioni epatobiliari isolate (40/49: 81.6% vs 9/49: 18.4%; $p = 0.0001$), cioè con malattia confinata alle vie biliari e fegato.

Riguardo il tipo di recidiva (intra vs extraepatica) non sussiste una differenza significativa fra i due gruppi: 5/9 vs 26/40 pazienti con recidiva intraepatica e 4/9 vs 14/40 pazienti con recidiva extraepatica ($p = 0.815$), già sottoposti ad

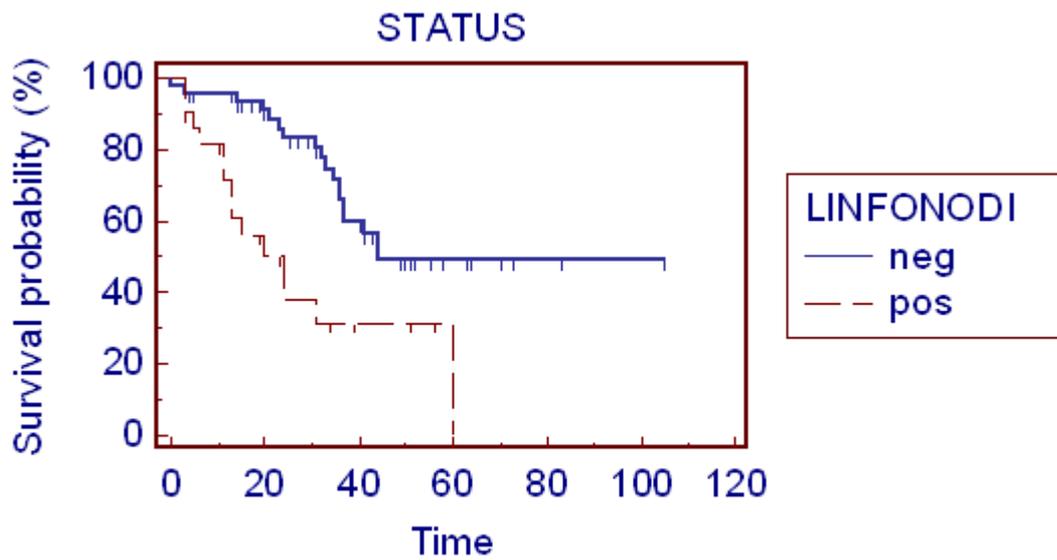
intervento chirurgico per colangiocarcinoma localmente avanzato e limitato alle strutture epatobiliari.

L'intervallo medio libero da malattia (DFI), di 25 mesi nella globalità degli 80 pazienti esaminati, si riduce a 21 mesi nei pazienti sottoposti a resezione epatica estesa agli organi vicini (16/80: 20%) e risultata di 27 mesi nel gruppo di controllo (64/80: 80%) in assenza di significatività fra le due categorie di pazienti ($p = 0,2758$).

Alla presenza di neoplasia localmente avanzata con l'infiltrazione di visceri e strutture vasculo-biliari vicini non è associato un coinvolgimento linfonodale significativamente superiore ($p = 0.237$), che si verifica infatti in 9 pazienti con malattia localmente avanzata (9/16: 56%) e 16 pazienti con neoplasia confinata alle strutture vasculo-biliari (16/64: 25%), per quanto nel gruppo di controllo prevalgano i pazienti N0 (75%). La sopravvivenza globale (36 mesi) è significativamente influenzata dalla positività linfonodale (Fig. 17-18-19)

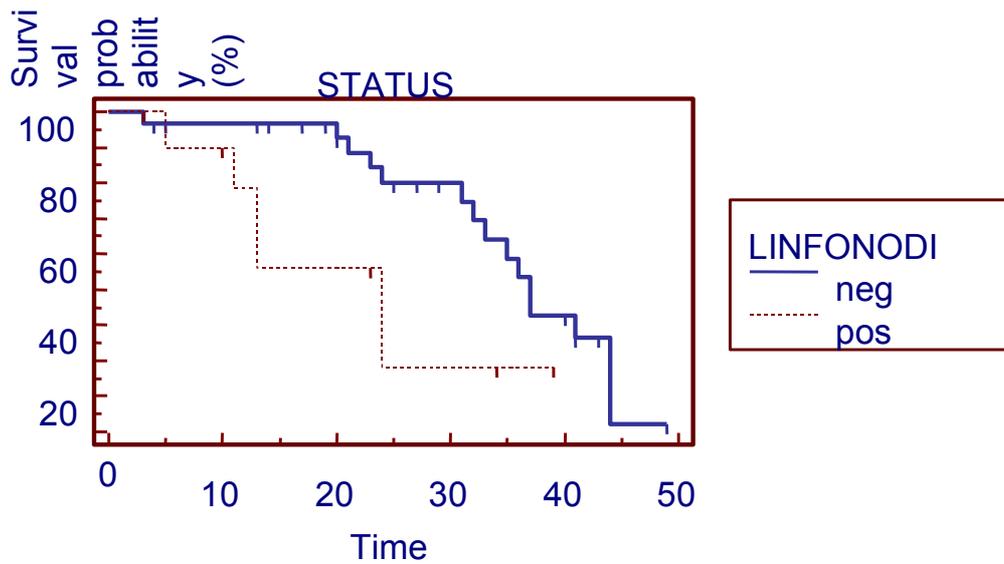
($p = 0.0012$): mediana 44 mesi in presenza di linfonodi indenni da interessamento neoplastico (55/80 pazienti: 69%) vs 24 mesi in caso di N+ (25/80 pazienti: 31%).

Fig. 17: influenza della positività linfonodale (N+) sulla sopravvivenza (totalità del campione)



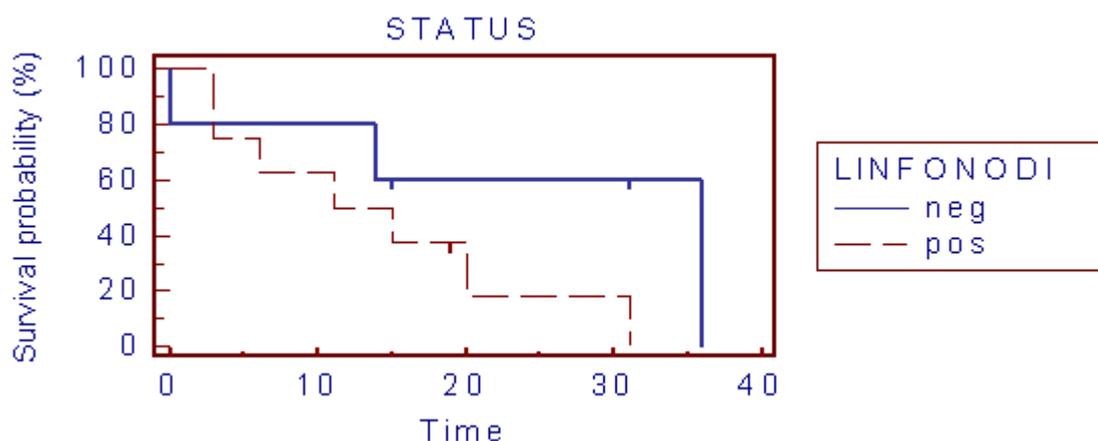
Inoltre nei pazienti con resezione epatobiliare isolata il coinvolgimento linfonodale è correlato ad una riduzione della sopravvivenza anche se al limite di significatività ($p = 0.0425$): 37(N-) versus 24(N+) mesi.

Fig. 18: influenza della positività linfonodale (N+) sulla sopravvivenza (“controlli”)



Discorso analogo per i pazienti affetti da colangiocarcinoma localmente avanzato ($p = 0.0375$): 31(N-) versus 11(N+) mesi, dove il dato appare più convincente da un punto di vista statistico.

Fig. 19: influenza della positività linfonodale (N+) sulla sopravvivenza (“casi”)



Se consideriamo la totalità dei pazienti operati (overall = 80 pazienti), rispettivamente a 1, 3 e 5 anni dall'intervento chirurgico la sopravvivenza risulta essere del 93% (68/73), del 68.4% (39/57) e del 39.5% (17/43); nel gruppo di controllo (64 pazienti), del 95% (57/60), del 73% (36/49) e del 41% (16/39); nei 16 pazienti affetti da colangiocarcinoma localmente avanzato, dell'84.6% (11/13), del 37.5% (3/8) e del 25% (1/4): l'estensione dell'intervento resettivo agli organi vicini non condiziona quindi una riduzione della sopravvivenza statisticamente significativa ($p = 0.8777$).

(Tab. 19-20-21)

Tab. 19. Risultati: 80 pazienti sottoposti a resezione epatica per CCC

Complicanze	Mortalità	Surv a 1 anno	Surv a 3 aa	Surv a 5aa	R0	N+
32/80 40%	1/80 1.25%	68/73 93%	39/57 68.4%	17 /43 39.5%	77/80 96%	19/80 24%

Tab. 20. Risultati: 64 pazienti sottoposti a resezione epatobiliare isolata (malattia HB confinata)

Complicanze	Mortalità	Surv a 1 anno	Surv a 3 aa	Surv a 5aa	R0	N+
21/64 40%	0/64 0%	57/60 95%	36/49 73%	16/39 41%	77/80 96%	19/80 24%

Tab. 21. Risultati: 16 pazienti sottoposti a resezione epatobiliare estesa (malattia HB localmente avanzata)

Complicanze	Mortalità	Surv a 1 anno	Surv a 3 aa	Surv a 5aa	R0	N+
11/16 68.8%	1/16 6.25%	11/13 84.6%	3/8 37.5%	1/4 25%	16/16 100%	9/16 56%

10. DISCUSSIONE

Hannoun, già nel 1992, definisce come “epatectomie estese” tutte le decurtazioni parenchimali con associate resezioni e ricostruzioni vascolari di strutture del peduncolo epatico (vena porta, arteria epatica) del compartimento sovraepatico-cavale o della VCI stessa⁷⁸, ponendo sostanzialmente le basi teoriche della “chirurgia estrema” come chirurgia di salvataggio, composta cioè di atti tecnici articolati e complessi, atti ad ottenere risultati diversamente non raggiungibile con le metodiche standard, all’interno di un contesto di malattia neoplastica non più limitata alla sede di origine.

Il primo, comunque, a usare il termine “**Rescue Surgery**” in chirurgia epatobiliare è stato H. Bismuth nel 2004, a proposito delle metastasi epatiche da carcinoma colo-rettale inizialmente inoperabili e successivamente recuperate alla chirurgia dopo down staging con trattamento chemioterapico⁷⁹. Il termine attualmente sta ad indicare un ampliamento dell’indicazione chirurgica, che riconsidera in modo estensivo i criteri di operabilità già standardizzati, in patologie che non possono beneficiare di alcun altro approccio terapeutico efficace, se non quello chirurgico, considerato quindi come il gold standard dei trattamenti⁸³⁻⁹¹⁻⁹⁹.

Nella nostra esperienza, il limitato numero di pazienti sottoposti a resezione chirurgica estensiva, 16 in tutto, non consente confronti statistici col gruppo di controllo per l’impossibilità di stratificare le diverse categorie di soggetti in subset, in base alle strutture extraepatiche interessate dalla malattia neoplastica, e successivamente sottoposte a clearance chirurgica “en bloc” col fegato o con la VB.

Ciò pone degli innegabili limiti a una discussione basata sul rigore della statistica riguardo i singoli piccoli gruppi di pazienti, ma non impedisce tuttavia una valutazione critica della nostra esperienza alla luce dei risultati ottenuti e di quelli riportati dalla letteratura. In particolare riguardo l’estensione alle strutture vascolari, già in passato, l’infiltrazione dei peduncoli, soprattutto della vena

porta, era considerata una controindicazione assoluta alla chirurgia⁷⁷⁻⁸¹. Venivano infatti eseguite angiografie e portografie preoperatorie proprio allo scopo di selezionare i pazienti ancora in fase di operabilità. Dopo gli anni '80 e nonostante risultati non sempre positivi, diversi gruppi di ricerca hanno adottato sempre più frequentemente, un atteggiamento di tipo aggressivo nell'approccio alla malattia neoplastica, associando resezioni vascolari laddove il tumore appariva interessare la vena porta o, talora, anche l'arteria epatica. Nimura per primo ha dimostrato che è possibile asportare efficacemente neoplasie infiltranti la vena porta, a livello della biforcazione o del tronco comune, con confezione di un'anastomosi termino-terminale o con impianto di graft venoso, ottenendo risultati a distanza per nulla disprezzabili in termini di sopravvivenza⁷¹.

Nella nostra esperienza 6 pazienti presentavano CC estrinsecati alla vena porta. Due sono stati sottoposti a sezione della biforcazione portale "en bloc" e ricostituzione della continuità vascolare mediante anastomosi T-T tra il tronco comune e il ramo portale sinistro. In entrambi i pazienti l'anastomosi portale si è mantenuta perfettamente continente e scevra da complicanze di tipo trombotico. Nel primo caso il decorso postoperatorio è stato caratterizzato da versamento pleurico risolto mediante il posizionamento di drenaggio toracico. Successivamente il paziente è andato incontro a recidiva a 13 mesi di distanza dall'intervento chirurgico con riscontro di carcinosi peritoneale al follow up e successivo exitus per cachessia neoplastica a 15 mesi. Il secondo soggetto, con decorso postoperatorio assolutamente regolare, è attualmente vivo e, apparentemente, libero da malattia a 17 mesi dall'intervento resettivo.

Altri quattro pazienti sono stati sottoposti a resezione tangenziale del vaso: tre con ricostruzione "in allargamento" mediante patch di vena safena (2/6) o in pericardio bovino (1/6) e uno mediante sutura diretta.

Di questi, uno ha sviluppato, a 5 mesi di distanza dall'intervento chirurgico, una recidiva epatica con carcinosi peritoneale associata, andando incontro ad exitus per insufficienza multiorgano (MOF) dopo altri 6 mesi.

Un altro paziente ha presentato a 12 mesi recidiva epatica ed ossea, con exitus a 18 mesi. Nel terzo paziente sottoposto ad angioplastica con patch di vena safena, l'outcome post-chirurgico è stato caratterizzato dall'insorgenza di edema polmonare, risoltosi con terapia medica, senza necessità di un ricovero in Terapia Intensiva. Nel paziente sottoposto a sutura vascolare diretta, operato nel settembre 2008, la substenosi (circa 1/3 della circonferenza originaria) correlata alla metodica, non ha provocato alcun problema emodinamicamente significativo al flusso portale. Il decorso postoperatorio è stato complicato da insufficienza epatica transitoria, risoltasi spontaneamente. A tutt'oggi il paziente versa in buone condizioni generali e, apparentemente, libero da malattia.

Globalmente analizzata, dunque, la nostra esperienza, riguardo le resezioni vascolari portali sembrerebbe non evidenziare un aumento di morbilità perioperatoria legato alla presenza dell'anastomosi e della sutura vascolare rispetto ai dati riportati in letteratura (pervietà vascolare 100%; morbilità p.o. 50%; mortalità p.o. 0%)⁸⁵⁻⁸⁶⁻⁸⁷.

Ebata,³¹ nel 2003 riportava uno studio effettuato su 52 pazienti epatectomizzati in cui era stata eseguita una resezione portale associata, allo scopo di validare la sicurezza e l'efficacia di tale procedura. La resezione portale veniva effettuata in tutti i casi in cui il tumore risultava inscindibile per fatti infiltrativi dalla vena. Il tempo impiegato per l'anastomosi vascolare era in media di 23 minuti (range: 13-70 minuti). In alcuni casi veniva utilizzato un patch in vena safena ed in un caso l'interposizione di un tratto di vena iliaca interna. Come prevedibile il gruppo di pazienti sottoposti a resezione portale aveva una neoplasia in stadio più avanzato rispetto al gruppo senza resezione vascolare associata, con anche maggiore incidenza di infiltrazione epatica, metastasi

linfonodali e minore differenziazione istologica. Il tasso di complicanze risultava più elevato nel gruppo sottoposto a resezione vascolare (84%), ma nessuna di esse direttamente correlata alla resezione portale stessa. La mortalità (9.6%) registrata era sovrapponibile al gruppo di controllo, senza alcuna differenza statisticamente significativa. La conferma istologica di infiltrazione neoplastica della vena porta era dimostrata in 36 su 52 casi (69%). Nei restanti pazienti (circa il 30%) si trattava solamente di vari gradi di fibrosi, coinvolgenti la parete vascolare. La resezione portale, tuttavia, è risultata un fattore indipendente ad alto valore prognostico, influenzante direttamente il rischio di morte del paziente. Lo studio concludeva definendo l'invasione portale come uno degli ostacoli maggiori ad una resezione curativa per i colangiocarcinomi in stadio avanzato. Diversamente dal passato, la resezione portale viene oggi considerata come un possibile e adeguato trattamento per aumentare la resecabilità di queste neoplasie, con conseguente incremento delle chances di sopravvivenza a lungo termine in pazienti con prognosi altrimenti sfavorevole⁸⁷⁻⁹¹. Nonostante un aumento dei livelli di morbidità e mortalità la sopravvivenza a 3 e a 5 anni risulta rispettivamente di 26.4% e 9.9% nei Centri a più alta specializzazione³⁰. L'aumentato rischio associato a questa tecnica appare infatti bilanciato dal beneficio prognostico, in particolare considerando l'assoluta mancanza di trattamenti curativi alternativi. Alla luce dei risultati soddisfacenti ottenuti e della riconosciuta importanza prognostica dell'invasione portale, il gruppo di Nagoya consiglia di effettuare la resezione portale "en bloc" in tutti i casi in cui si sospetti un'infiltrazione all'ispezione intraoperatoria, anche se le indagini preoperatorie non dimostravano una chiara invasione della vena.

Kondo ³⁴ riporta risultati simili, sia per ciò che concerne la morbidità che la mortalità, negli interventi con o senza resezioni vascolari associate, concludendo che, fattibilità tecnica a parte, sussiste la possibilità di un reale beneficio sulla prognosi a lungo termine. Riferendosi in particolare al TK, si spinge oltre e propone di eseguire in associazione la resezione dell'arteria

epatica destra di routine (anche nella epatectomia sinistra per tumori di tipo IIIb) poiché risulta frequentemente infiltrata ed è responsabile di un certo numero di recidive, anche nei casi di chirurgia R0, a causa della sua contiguità al tumore.

A tal proposito, in una recente pubblicazione, Makuuchi ³⁹ afferma che le resezioni vascolari artero-venose, così associate, non costituiscono un fattore prognostico significativo quando si raggiunga un livello di resezione curativo. E' infatti dimostrato che l'adesione tumorale alla parete portale renda la sua resezione necessaria al fine di ottenere margini istologicamente negativi³⁰⁻³⁵⁻⁶⁶i. Associando inoltre, alla resezione portale, la preventiva embolizzazione del ramo omolaterale alla sede del tumore, la mortalità perioperatoria, legata a fatti di insufficienza funzionale, si riduce nettamente²⁸. Per ciò che concerne le **resezioni arteriose (a. epatica)**, che presentano maggiori difficoltà tecniche nella fase ricostruttiva, possono essere eseguite con l'ausilio di magnificazione e con le tecniche della microchirurgia ⁹⁰. Nelle prime casistiche riportate in letteratura risultava che gli interventi con resezioni vascolari arteriose associate erano sensibilmente gravati da una maggiore morbilità (68%) e mortalità (9.5%) perioperatoria e i risultati globali apparivano scarsi per l'alto numero di reinterventi e i bassi livelli di sopravvivenza nel tempo . ^{34, 39, 82}

Anche le indicazioni alla resezione-ricostruzione dell'arteria epatica in chirurgia oncologica epatobiliare non sono ancora del tutto codificate e universalmente accettate⁹¹. Tuttavia recenti pubblicazioni ⁹² riportano risultati relativamente favorevoli, che pur estrapolati da casistiche limitate e da studi non randomizzati, ne attestano la fattibilità e la sicurezza, con livelli di mortalità accettabili (0-8%).

Nella nostra esperienza due pazienti affetti da CC infiltrante l'arteria epatica propria sono stati sottoposti a resezione in toto del vaso, rendendo necessario un innesto venoso autologo aorto-epatico con vena safena invertita prelevata in regione inguinale destra. Il graft autologo si è mantenuto perfettamente pervio

in entrambi i pazienti in assenza di complicanze trombotiche e/o ischemiche ascrivibili alla presenza dello stesso. In un caso il decorso postoperatorio è stato scevro da qualsiasi complicanza; nell'altro un episodio microembolico polmonare ha necessitato del ricovero in Terapia Intensiva Pneumologica, con progressivo ripristino dei normali scambi respiratori, in assenza di sequele riconducibili all'evento acuto, dopo terapia anticoagulante. Entrambi i pazienti sono attualmente vivi e liberi da malattia, rispettivamente a 8 mesi e 3 anni dall'intervento chirurgico.

Nel terzo caso, un TK di tipo IIIB, il coinvolgimento neoplastico dell'arteria epatica propria alla biforcazione era associato al riscontro intraoperatorio di iposfigmia del vaso, elemento che aveva indotto a sospettare un fatto trombotico, secondario all'infiltrazione neoplastica, successivamente confermato all'eco-color-Doppler in corso di ecografia intraoperatoria (IOUS). Si procedeva quindi a resezione "en bloc" del segmento arterioso interessato, in corso di epatectomia sinistra estesa a S1, e a successiva disobliterazione endoluminale mediante catetere di Fogarty. Infine veniva ripristinata la continuità vascolare mediante confezione di anastomosi vascolare T-T. In XIII ggpo si è reso necessario reintervenire chirurgicamente per coleperitoneo acuto conseguente a fistola ischemica della bidutto-digiunostomia da retrombosi periferica del vaso.

L'eco-color-Doppler vascolare intraoperatorio (IOUS) confermava un'apposizione trombotica, estesa anche perifericamente, a carico del segmento arterioso sede di anastomosi, da probabile substenosi critica, condizionante la necrosi ischemica dell'apparato duttale biliare. Il drenaggio biliare veniva ripristinato con successo eseguendo parenchimo-epato-digiunostomia sec. Hepp, nell'impossibilità di realizzare qualsiasi altro tipo di anastomosi bilio-digestiva. Il paziente veniva dimessa in XXVIII ggpo, senza altre complicanze di rilievo. Al 27° mese di follow up riscontro di metastasi polmonari e ossee, che conducevano ad exitus nei successivi 5 mesi. Nella

nostra casistica la resezione dell'arteria epatica propria, indipendentemente dalla modalità di ripristino della continuità vascolare (innesto graft autologo o anastomosi diretta T-T), ha influenzato negativamente il decorso postoperatorio di un solo paziente (1/3), senza alcun decesso. Ovviamente l'esiguità del campione non consente un'elaborazione statistica dei dati presentati a sostegno di quanto espresso da più parti in letteratura⁹¹⁻⁹².

Shimada, nel 2005⁹²⁻⁹³, riporta la propria esperienza su 11 pazienti, operati dal 1990 al 2004, con interessamento neoplastico dell'arteria epatica destra per neoplasia colangiocellulare, sottoposti a resezione "en bloc" del segmento arterioso coinvolto e successivo ripristino della continuità vascolare mediante resezione-anastomosi T-T oppure mediante graft autologo, arterioso (a. gastroepiploico, a. gastroduodenale) o venoso. In tale casistica non è stato registrato nessun caso di "in hospital mortality". La chirurgia radicale R0 (6/11 pz) ha consentito di raggiungere una sopravvivenza mediana di 23 mesi contro i 13 mesi dei pazienti, che presentavano margini di resezione infiltrati (R1).

Riguardo il trattamento dei tumori HB con infiltrazione della vena cava inferiore (VCI), appare fondamentale il contributo di J.M. Sarmiento della Mayo Clinic, che sottolinea l'utilità di estendere la resezione alla VCI, al fine di ottenere una prolungata sopravvivenza in pazienti che viceversa presenterebbero una prognosi assolutamente sfavorevole⁹⁴. L'Autore riporta l'analisi dei risultati in 19 pazienti sottoposti a resezione epatica maggiore (> 3 segmenti) e cavale segmentaria con ripristino della continuità vascolare mediante interposizione di graft protesico eterologo in PTFE. La morbilità (42%), la mortalità perioperatoria (5%), l'intervallo libero (11.5 mesi) e la sopravvivenza a lungo termine (5yrs surv. 21%, median overall surv. 38 mesi) sono del tutto paragonabili ai casi di resezione epato-biliare isolata, riportati in letteratura⁹⁴⁻⁹⁵⁻¹⁰¹. A ciò si associa una percentuale di pervietà della protesi cavale, con Terapia Anticoagulante Orale (TAO), del 91% a tre anni.

Nella nostra esperienza abbiamo sottoposto a epatectomia associata a resezione cavale, per cause diverse, complessivamente 13 pazienti. 3 casi vengono descritti in questa casistica poiché affetti da IHCC localmente avanzato, estrinsecato alla VCI, che ha necessitato di un intervento resettivo, con o senza sostituzione protesica. In due pazienti è stato necessario impiegare la CEC per via sternolaparotomica, a causa della presenza di un trombo neoplastico endoluminale, originato dalla zona di infiltrazione parietale ed esteso alla cavità atriale destra, associando successivamente all'atriotomia e alla trombectomia l'asportazione del segmento venoso interessato, sostituito con un graft protesico in ®PTFE armato n°20 (2/3: 66%). In un altro caso, con interessamento neoplastico superiore ai 2/3 della circonferenza cavale, il paziente con bassa frazione di eiezione e non tollerante il test di esclusione vascolare totale (TVE), si è reso indispensabile la realizzazione di un by-pass veno-venoso con bio-pump tipo ®Bio-Medicus, seguita da trisegmentectomia destra estesa a S1, resezione cavale e sostituzione protesica con gli stessi materiali e modalità sopraesposti.

In due casi il graft eterologo è stato ben tollerato dai pazienti sottoposti a TAO, in assenza di fenomeni trombotici associati e/o di alterazioni flussimetriche significative, come documentato dai controlli seriatî Eco-cardiografici, Eco-color-Doppler e angio-TC perioperatori. A un paziente, dopo circa 12 mesi, in coincidenza di un incremento dei livelli di CA 19-9, è stata diagnosticata una recidiva epatica con successivo exitus dopo ulteriori 60 giorni. Nel secondo caso, a distanza di 9 mesi dall'intervento si è evidenziata una metastatizzazione polmonare bilaterale manifestatasi clinicamente con una sindrome paretica progressiva dell'arto superiore sinistro da infiltrazione neoplastica della componente motoria del plesso brachiale, per infiltrazione dall'apice polmonare metastatico. L'exitus è occorso 4 mesi più tardi per insufficienza respiratoria.

Il terzo paziente, pur sottoposto a profilassi antitrombotica con eparina a basso peso molecolare (®Fragmin 2500 U.I.) è deceduto in II ggpo per trombosi cavale massiva del graft. La CEC, nella nostra esperienza utilizzata di necessità (trombosi cavo-atriale), non ha apparentemente influito sull'outcome perioperatorio, anche se il breve intervallo libero sperimentato dai pazienti, mediamente 12 mesi, può costituire elemento di discussione riguardo il ruolo della metodica come possibile fonte di disseminazione sistemica di cellule neoplastiche circolanti, analogamente al recupero ematico intraoperatorio⁹⁵. L'impiego di graft vascolari eterologhi, cioè non di tessuto biologico, e non seguito a tempi brevi da una terapia pienamente scoagulante ha condizionato l'insorgenza di una trombosi irreversibile a esito fatale (1/3).

Per l'estrema limitatezza dei casi esaminati, l'impossibilità dell'applicazione del metodo statistico, non permette di esprimere giudizi sul valore prognostico correlato a ciascun trattamento chirurgico. D'altra parte anche nella letteratura più recente, molti Autori, in riferimento alla non frequente patologia costituita dal colangiocarcinoma ad estensione vascolare loco-regionale, si limitano, alla comunicazione di dati aneddotici e come tali spesso non passibili di valutazione statistica o di confronto con altre analoghe esperienze.

Shimada, in effetti, nel 2007⁹⁶ pubblica due casi di IHCC (trisegmentectomia sinistra e trisegmentectomia destra) con infiltrazione cavale, nei quali il coinvolgimento della VCI è stato affrontato mediante resezione vascolare e successiva ricostruzione mediante graft venoso autologo di vena iliaca esterna in esclusione vascolare totale (TVE), con una sopravvivenza media di 27 e 20 mesi, rispettivamente. Makuuchi, ancora più recentemente⁹⁷, in un fondamentale studio, ancorché retrospettivo, cerca di fare chiarezza su questa spinosa problematica, distinguendo l'interessamento della VCI in due tipi fondamentali: trombosi neoplastica endocavale o infiltrazione parietale del

vaso. Mentre nel primo caso si agisce come per una qualsiasi trombectomia, seppur in un contesto di maggiore complessità condizionato dalla concomitante resezione epato-biliare, la presenza di infiltrazione vascolare pone al centro della valutazione preoperatoria l'estensione dell'atto chirurgico alla VCI. L'Autore analizza la propria casistica dal 1994 al 2006, evidenziando come su 18 casi di CC con sospetto coinvolgimento del vaso alla TC preoperatoria e coerentemente trattati con resezione epato-biliare estesa alla VCI, soltanto in 8 l'esame istologico definitivo abbia confermato l'effettiva infiltrazione parietale e quindi la reale indicazione ad una chirurgia estensiva, appunto di "salvataggio". La fase su cui agire per una corretta pianificazione chirurgica, diventa così la diagnostica preoperatoria e, in particolare, quella di II livello (TC spirale), nell'ambito della quale individuare dei parametri morfologici il più possibile predittivi di effettiva infiltrazione vascolare. In tal senso vengono proposti l'estensione circonfferenziale della zona di contatto tra tumore e VCI ($E-VCI > 25\%$; $p = 0.0003$) e la deformità della VCI stessa ($p = 0.0001$) come criteri a elevata valenza prognostica.

Sempre nell'ottica di una chirurgia tesa ad eliminare ogni residuo macro e microscopico di malattia, risultano inquadrabili gli interventi che associano alla resezione epatica, alla demolizione della via biliare e alle resezioni vascolari, un debulking viscerale il più teso alla radicalità oncologica, che comprenda organi anche di alto valore funzionale.

Broelsch⁹⁸, negli IHCC localmente avanzati, pone come obiettivo irrinunciabile la resezione R0 con sacrificio di tutte le strutture alle quali risulta esteso il tumore primitivo. In particolare nel tumore unico, estrinsecato agli organi vicini (diaframma, organi parenchimatosi e non) e all'albero biliare, ma senza infiltrazione vascolare, sussiste la possibilità di una sopravvivenza a lungo termine (1 yrs surv. 94%, 3 yrs surv. 82%; $p = 0.0039$), mentre i pessimi risultati dopo resezione-R1 (sopravvivenza mediana 5 mesi) e l'elevato grado di

morbilità postoperatoria (36%) non giustificano una resezione HB palliativa, a priori.

Nella nostra esperienza, 2 soggetti sono stati sottoposti a resezioni epatobiliari estese associate a colectomia (1 emicol. destra; 1 colect. del trasverso). In entrambe le situazioni il decorso postoperatorio non ha evidenziato complicanze riconducibili alla resezione colica. In un caso (colectomia destra associata) l'outcome postchirurgico è stato assolutamente regolare. Il paziente ha sviluppato recidiva epatica al 26° mese di follow up con exitus al 32°. Nel secondo caso, la degenza ospedaliera è stata prolungata (dimissione in XIX g. po) per l'insorgenza di iperpiressia, associata al riscontro ecografico di raccolta endoaddominale a livello della trancia di sezione epatica e al reperto ECG di fibrillazione atriale a media risposta ventricolare: la rimozione tardiva dei drenaggi chirurgici, la terapia antibiotica e la cardioversione farmacologica con amiodarone ev hanno consentito la risoluzione completa del quadro clinico; il paziente, operato nel settembre 2008, è attualmente vivo e libero da malattia.

Un altro paziente presentava infiltrazione contemporanea di VBP, colon trasverso e antro gastrico per cui si rendeva necessaria un'epatectomia inferiore (S4B-S5-S6), colecistectomia, resezione coledocica con successiva epatico-digiunostomia, resezione della flessura epatica del colon, antrectomia gastrica e resezione duodenale. La recidiva, intraepatica, si è manifestata al quarto mese di follow-up a carico del fegato residuo. L'evidenza di microcarcinosi peritoneale, alla laparotomia esplorativa non ha consentito ulteriori approcci curativi, con exitus del paziente a 10 mesi dal primo intervento chirurgico.

L'aggressività della malattia di base (G3), seppur a fronte di un trattamento chirurgico apparentemente radicale anche in rapporto all'istologia definitiva (R0: margini di resezione indenni) e in assenza di complicanze postoperatorie associate all'estensione multiviscerale dell'intervento, sembrerebbe aver condizionato in modo negativo l'outcome del paziente, peraltro inquadabile

secondo i criteri di Broelsch tra quelli a migliore possibilità di sopravvivenza a lungo termine (tumore unico, esteso agli organi vicini e all'albero biliare, ma senza infiltrazione vascolare).

L'infiltrazione del diaframma destro con estensione al cavo pleurico e alla base polmonare omolaterale per IHCC ad origine dall'emifegato destro ha richiesto l'esecuzione di epatectomie estese (trisegmentectomie), associate a frenectomie totali e resezioni polmonari, con ripristino della compartimentazione toraco-addominale mediante protesi in PTFE. Uno di questi pazienti, sottoposto ad una chirurgia iterativa per duplice recidiva, rispettivamente a 18 e 24 mesi, ha sviluppato dall'immediato postoperatorio dell'ultimo intervento resettivo uno stato di insufficienza epatica progressiva, irreversibile con exitus dopo 58 giorni.

In merito ai trattamenti chirurgici più estensivi per i tumori colangiocellulari, e in particolare per i TK, alcuni Autori ^{35, 39, 57}, hanno proposto la duodenocefalo-pancreasectomia (DCP) “di completamento” in caso di infiltrazione tumorale certa dei margini distali della via biliare.

Neuhaus ¹⁰² già nel 1994 propose, supportato da motivi di radicalità oncologica, il cosiddetto “extended bile duct resection” cioè la resezione “en bloc” dell'intero albero biliare attraverso una tecnica “no-touch” comprendente: un'epatectomia totale, una duodenocefalo-pancreasectomia, un'estesa linfoadenectomia ed il trapianto epatico. Nonostante una mortalità post-operatoria del 13%, Neuhaus afferma che comunque questa percentuale si colloca su valori accettabili se confrontata con altre analoghe procedure di chirurgia maggiore o estrema riportate in letteratura¹⁰³ e sostiene che un approccio chirurgico “aggressivo” garantisce una maggiore radicalità e migliori risultati a distanza.

Nel 2003 lo stesso Autore ribadisce¹⁰²⁻¹⁰³⁻¹⁰⁴ ancora l'importanza di una chirurgia “curativa”, con l'obiettivo dell'applicazione, anche ai tumori di

Klatskin, delle regole “auree” della chirurgia oncologica: margini liberi, tecnica resettiva “no-touch”, limitazione delle biopsie intraoperatorie.

Le caratteristiche anatomo-patologiche di questi tumori, il loro pattern di crescita infiltrativo con estensione microscopica ai tessuti periduttali difficile da diagnosticare anche all’esame istologico, la loro tendenza alla recidiva locale e la diagnosi spesso tardiva sono tutti elementi che rendono non infrequente la necessità di resezioni estese.²⁴

Il gruppo di Nagoya⁹⁹ pone in discussione il metodo utilizzato da Neuhaus, affermando che, seppur il concetto di “no-touch technique” sia largamente accettato in chirurgia oncologica, non ci sono ancora elementi sufficienti per dire che esso migliori realmente la sopravvivenza, a fronte di un numero elevato di complicanze, per cui attualmente non ha adottato tale strategia chirurgica.³¹

Il trattamento forse più “estensivo” riportato in letteratura è quello descritto da Starzl in diverse pubblicazioni¹⁰³ che propone una “abdominal organ cluster transplantation”. Questa procedura, ora totalmente abbandonata, era nata con lo scopo di asportare tutti gli organi con origine embrionale comune da una porzione del “foregut” che poi si differenzia in duodeno, fegato e pancreas¹⁰⁴⁻¹⁰⁵⁻¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. La maggior parte degli interventi eseguiti comprendeva una epatectomia totale, una duodenopancreasectomia totale e successivo trapianto di fegato e pancreas. I risultati riportati nel gruppo di pazienti trattati per colangiocarcinoma indicavano alte mortalità post-operatoria (20%), con sconcertanti sopravvivenze a 5 anni (<14%).

Il più razionale atteggiamento riscontrabile in letteratura, riguardo tumori localmente avanzati ed alla possibilità di un loro trattamento con approccio chirurgico ad alto impegno tecnico, ci sembra quello proposto da Makuuchi,³⁹ che pur concordando sulla fattibilità sottolinea come non sia ancora stato stabilito un reale beneficio dal punto di vista prognostico, e ne giustifica pertanto l’impiego in Centri specialistici, ove le competenze specifiche e le

risorse tecnologiche disponibili diano sufficienti garanzie di contenimento dei tassi di morbilità e mortalità.

Il trattamento del CC “localmente avanzato” non presenta a tutt’oggi standard chirurgici codificati né percorsi terapeutici integrati definiti. La resezione chirurgica è la sola terapia che offra possibilità di sopravvivenza a lungo termine, ed in assenza di chiari elementi di inoperabilità, l’intervento appare mandatorio. La resezione completa con margini istologicamente negativi (resezione R0) è la sola che possa offrire una speranza di sopravvivenza a lungo termine e, forse, di cura, mentre la resezione palliativa R1 risulta irrilevante ai fini di un prolungamento della sopravvivenza del paziente a fronte di un rischio chirurgico e di una morbilità postoperatoria non trascurabili³⁹⁻¹⁰²⁻¹⁰⁸. La diffusione dell’embolizzazione portale (PVE), praticata inizialmente dagli Autori giapponesi, ha permesso di arruolare pazienti prima considerati inoperabili a causa della troppo estesa decurtazione parenchimale necessaria.

Il ruolo del drenaggio biliare preoperatorio pur essendo ancora controverso¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ a causa della maggiore incidenza di colangite ad esso correlato, appare utile nel conseguire un reale beneficio nella riduzione delle complicanze direttamente conseguenti allo stato di colestasi. Attualmente esistono numerosi dati in letteratura che giustificano e forniscono un razionale ad un atteggiamento chirurgico di tipo aggressivo, seppur con un basso livello di evidenza (III-IV, C1-C2)¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ e quindi al di fuori di vere linee guida. Spesso è necessaria una resezione epatica maggiore, o estesa, comprendente il lobo caudato, ampi svuotamenti linfonodali, associata a resezioni vascolari, e talora contempla interventi largamente demolitivi.

Le resezioni epatiche estese agli organi e alle strutture vascolo-biliari vicini sono di necessità espressione di una “chirurgia estrema” per il volume di parenchima da resecare (resezioni allargate con ablazione di oltre 4 segmenti epatici e con un volume epatico residuo inferiore al 30%)¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁻¹¹⁵ e per l’associazione di resezioni e ricostruzioni vascolari complesse di strutture del

peduncolo epatico (v.porta, art. epatica), del compartimento sovraepatico-cavale o della VCI stessa.

Da ultimo, dalla valutazione dei dati della nostra esperienza ricavata dallo studio statistico, emerge come unico elemento prognosticamente rilevante sulla sopravvivenza a distanza lo stato linfonodale¹¹¹⁻¹¹²⁻¹¹³⁻¹¹⁴⁻¹¹⁵, inteso come positività o meno all'interessamento metastatico dei nodi linfatici loco-regionali di I e II livello. L'infiltrazione linfonodale, analizzata sia globalmente (overall) sia separatamente nelle due categorie di pazienti ("resez. loc. av.": 16/80 e "resez. HB isolata": 64/80), è presente in 9 pazienti con malattia localmente avanzata (9/16: 56%) e in 16 con neoplasia confinata (16/64: 25%). La **sopravvivenza globale**, di 36 mesi, è significativamente influenzata dalla positività linfonodale ($p = 0.0012$): linfonodi indenni (55/80 pazienti: 69%), mediana 44 mesi vs mediana 24 mesi, linfonodi positivi (25/80 pazienti: 31%). Nei pazienti con **resezione epatobiliare isolata** il coinvolgimento linfonodale è correlato ad una riduzione della sopravvivenza ($p = 0.0425$): 37(N-) vs 24(N+) mesi. Discorso analogo per i pazienti affetti da **colangiocarcinoma localmente avanzato** ($p = 0.0375$): 31(N-) versus 11(N+) mesi, dove la positività linfonodale è parimenti un fattore prognostico sfavorevole. Ma in presenza di neoplasia localmente avanzata, l'infiltrazione di visceri e strutture vascolo-biliari vicini non è associata ad un coinvolgimento linfonodale superiore ($p = 0.237$); dato che può senz'altro motivare l'assenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di sopravvivenza ($p = 0.8777$).

Nagano, in un recente intervento in letteratura (2008)¹¹⁶ ha riportato l'esperienza di 133 pazienti affetti da IHCC con metastasi linfonodali (N+), confermandone il ruolo di fattore prognostico sfavorevole. Nell'ambito del coinvolgimento neoplastico dei nodi linfatici loco-regionali, individua due sotto-popolazioni di pazienti sulla base della presenza o meno di noduli satelliti metastatici intraepatici. In presenza di nodulo neoplastico solitario e di metastasi

linfonodali la sopravvivenza a 3 e 5 anni risultava, rispettivamente, del 35 e del 26%, mentre la concomitanza di metastasi intraepatiche satelliti condizionava un alto livello di mortalità, con sopravvivenza entro i primi tre anni pari allo 0%.

L'Autore quindi, in presenza di metastasi linfonodali, circoscrive l'indicazione chirurgica solo ai casi di singolo nodulo neoplastico, in assenza di metastasi intraepatiche satelliti. In tali pazienti un'estesa decurtazione parenchimale R0, associata a linfadenectomia radicale, pare garantire la possibilità di una sopravvivenza a lungo termine, pur gravata da una prognosi meno favorevole dovuta alla positività linfonodale.

D'altra parte la Scuola di Nagoya¹¹⁷ estende l'indicazione della linfoadenectomia fino ai nodi di III livello (linfonodi paraortici), ponendo quali criteri ineludibili di reseccabilità esclusivamente la presenza di ripetizioni metastatiche a distanza inasportabili e/o di carcinosi peritoneale.

In effetti Nimura riporta valori di sopravvivenza a 5 anni, pari al 30.5% nei pazienti con metastasi ai linfonodi di I livello (N1), al 14.7% in caso di positività dei nodi di II livello e al 12.3% in presenza di malattia estesa ai linfonodi para-aortici.

Sembrerebbe quindi ulteriormente confermato il concetto dell'efficacia di una chirurgia a potenziale curativo, tesa a eliminare tutta la malattia macroscopicamente evidente e microscopicamente accertabile con le metodiche oggi disponibili, anche nelle sedi fino a ieri identificate come segno di sistematizzazione della malattia (N3 = M1).

11. CONCLUSIONI

Dal nostro studio, pur con i limiti di una casistica numericamente limitata, emergono i seguenti elementi a sostegno di una chirurgia aggressiva, appunto “di salvataggio”, nei confronti dei colangiocarcinomi in fase localmente avanzata:

- L’incidenza globale di complicanze non aumenta ($p = 0.0725$), estendendo la resezione, ben oltre le strutture epatobiliari, agli organi circostanti;
- Il tasso di recidiva è significativamente maggiore nelle resezioni epatobiliari isolate ($p = 0.0001$). Tale dato è interpretabile o come bias statistico, riconducibile all’esiguità numerica della casistica, o come effettivo potenziale curativo di una chirurgia più aggressiva, che andrà comunque confermato su grossi numeri e con studi collaborativi;
- l’intervallo libero da malattia non appare influenzato negativamente dall’estensione extraepatica della neoplasia, se trattata adeguatamente con chirurgia radicale (R0) ($p = 0,2758$);
- L’infiltrazione di visceri e strutture vascolo-biliari vicini non è associata ad un coinvolgimento linfodale significativamente superiore ($p = 0.237$);
- Nei colangiocarcinomi localmente avanzati trattati con “rescue surgery”, la sopravvivenza, rispettivamente a 1, 3 e 5 anni, risulta essere: 84,6, 37,5% e 25%. L’estensione dell’intervento resettivo agli organi vicini non condiziona quindi una riduzione della sopravvivenza globale statisticamente significativa ($p = 0.8777$).

Una chirurgia “di salvataggio” in cui si associno resezioni epatobiliari maggiori estese ad organi e strutture circostanti, con linfadenectomie radicali portate

anche oltre il II livello costituisce oggi giorno una reale possibilità di cura e si avvia a costituire il futuro gold standard nel trattamento dei colangiocarcinomi localmente avanzati. Tuttavia i dati della letteratura indicano inequivocabilmente che certi risultati sono appannaggio di gruppi ad alta specializzazione, esprimenti competenze tecniche specifiche, con notevoli disponibilità tecnologiche e vaste risorse culturali nel campo della ricerca.

12. BIBLIOGRAFIA

1. **Klatskin G.** Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis: an unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med* **1965**;38:241-256
2. [Carriaga MT](#), [Henson DE](#). Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer*. **1995** Jan 1;75(1 Suppl):171-90.
3. **Sako K**, Seitzinger GL, Garside E. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts; review of the literature and report of six cases. *Surgery*. **1957** Mar;41(3):416-37.
4. **Altmeier WA**, Gall EA, Zininger MM, Hoxworth PL. Sclerosing carcinoma of the major intrahepatic bile ducts. *Arch Surg* **1957**; 75:459-461.
5. **Brown G, Myers N.** The hepatic ducts: a surgical approach for resection of tumour. *Aust N Z J Surg*. **1954**;23:308-312.
6. [Endo I](#), [Gonen M](#), [Yopp AC](#), [Dalal KM](#), [Zhou Q](#), [Klimstra D](#), [D'Angelica M](#), [DeMatteo RP](#), [Fong Y](#), [Schwartz L](#), [Kemeny N](#), [O'Reilly E](#), [Abou-Alfa GK](#), [Shimada H](#), [Blumgart LH](#), [Jarnagin WR](#) Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*. **2008** Jul;248(1):84-96.
7. **Whelton MJ**, Petrelli M, George P, Young WB, Sherlock S. Carcinoma at the junction of the main hepatic ducts. *Q J Med*. **1969** Apr;38(150):211-30.
8. **Terblanche J, Saunders SJ, Louw JH.** Prolonged palliation in carcinoma of the main hepatic duct junction. *Surgery*. **1972** May;71(5):720-31.
9. **Wheeler PG**, Dawson JL, Nunnerley H, Brinkley D, Laws J, Williams R. Newer techniques in the diagnosis and treatment of proximal bile duct carcinoma--an analysis of 41 consecutive patients. *Q J Med*. **1981** Summer;50(199):247-58.
10. **Fletcher MS**, Brinkley D, Dawson JL, Nunnerley H, Wheeler PG, Williams R. Treatment of high bile duct carcinoma by internal radiotherapy with iridium-192 wire. *Lancet*. **1981** Jul 25;2(8239):172-4.
11. **Sanguily J**, Calderin VO. Partial resection of the liver for primary cholangiocarcinoma. Presentation of a successful case. *Am J Surg*. **1974** Nov;128(5):603-7.
12. **Launois B**, Champion JP, Brissot P, Gosselin M. Carcinoma of the hepatic hilus. Surgical management and the case for resection. *Ann Surg* **1979**; 190:151-157.
13. **Blumgart LH, Hadjis NS, Benjamin IS, Beazley R.** Surgical approaches to cholangiocarcinoma at confluence of hepatic ducts. *Lancet*. **1984** Jan 14;1(8368):66-70.

14. **Pinson CW**, Rossi RL. Extended right hepatic lobectomy, left hepatic lobectomy, and skeletonization resection for proximal bile duct cancer. *World J Surg.* **1988** Feb;12(1):52-9.
15. **Bengmark S**, Ekberg H, Evander A, Klofver-Stahl B, Tranberg KG. Major liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* **1988** Feb;207(2):120-5.
16. **Pichlmayr R**, Ringe B, Lauchart W, Bechstein WO, Gubernatis G, Wagner E. Radical resection and liver grafting as the two main components of surgical strategy in the treatment of proximal bile duct cancer. *World J Surg.* **1988** Feb;12(1):68-77.
17. **Mizumoto R**, Kawarada Y, Suzuki H. Surgical treatment of hilar carcinoma of the bile duct. *Surg Gynecol Obstet* **1986**; 162:153-162.
18. **Nimura Y**, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Shionoya S. Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J Surg* **1990**;14:535-544.
19. **Olnes MJ**, Elrich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology* **2004**;66:167-179.
20. **Nakeeb A**, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, Hruban RH, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg.* **1996** Oct;224(4):463-73; discussion 473-5.
21. **Chamberlain RS, Blumgart LH.** Hilar cholangiocarcinoma: a review and commentary. *Ann Surg Oncol.* **2000** Jan-Feb;7(1):55-66.
22. **Kitagawa Y**, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, Nimura Y. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection. *Ann Surg.* **2001** Mar;233(3):385-92.
23. **Neuhaus P**, Jonas S, Settmacher U, Thelen A, Benckert C, Lopez-Hanninen E, Hintze RE. Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality. *Langenbecks Arch Surg.* **2003** Jul;388(3):194-200. Epub 2003 Jun 18.
24. **Miyazaki M**, Ito H, Nakagawa K, Ambiru S, Shimizu H, Shimizu Y, Kato A, Nakamura S, Omoto H, Nakajima N, Kimura F, Suwa T. Aggressive surgical approaches to hilar cholangiocarcinoma: hepatic or local resection? *Surgery.* **1998** Feb;123(2):131-6.
25. **Neuhaus P**, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, Wex C, Lobeck H, Hintze R. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* **1999** Dec;230(6):808-18; discussion 819.

26. **Kosuge T**, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg.* **1999** Nov;230(5):663-71.
27. **Uchiyama K**, Nakai T, Tani M, Onishi H, Kinoshita H, Kawai M, Ueno M, Yamaue H. Indications for extended hepatectomy in the management of stage IV hilar cholangiocarcinoma. *Arch Surg.* **2003** Sep;138(9):1012-6.
28. **Kawasaki S**, Imamura H, Kobayashi A, Noike T, Miwa S, Miyagawa S. Results of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer: application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal vein embolization. *Ann Surg.* **2003** Jul;238(1):84-92.
29. **Puhalla H**, Gruenberger T, Pokorny H, Soliman T, Wrba F, Sponer U, Winkler T, Ploner M, Raderer M, Steininger R, Mühlbacher F, Laengle F. Resection of hilar cholangiocarcinomas: pivotal prognostic factors and impact of tumor sclerosis. *World J Surg.* **2003** Jun;27(6):680-4. Epub 2003 May 13.
30. **Ebata T, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Nagasaka T, Nimura Y.** Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg.* **2003** Nov;238(5):720-7.
31. **Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, Makuuchi M.** Long-term outcome after extended hepatectomy for bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg.* **2003**; 238:73-83.
32. **Rea DJ**, Munoz-Juarez M, Farnell MB, Donohue JH, Que FG, Crownhart B, Larson D, Nagorney DM. Major hepatic resection for hilar cholangiocarcinoma: analysis of 46 patients. *Arch Surg.* **2004** May;139(5):514-23; discussion 523-5.
33. **Kondo S**, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S, Morikawa T, Katoh H. Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of a prospective study. *Ann Surg.* **2004** Jul;240(1):95-101.
34. **Hemming AW**, Reed AI, Fujita S, Foley DP, Howard RJ. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* **2005** May;241(5):693-9; discussion 699-702.
35. **Zhang BH**, Cheng QB, Luo XJ, Zhang YJ, Jiang XQ, Zhang BH, Yi B, Yu WL, Wu MC. Surgical therapy for hilar cholangiocarcinoma: analysis of 198 cases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* **2006** May;5(2):278-82.

36. **Veroux M**, Madia C, Fiamingo P, Caglià P, Valastro M, Amodeo C, Veroux P, Gagliano M, Basso S, D'Amico DF. Could a high resectability rate improve the long-term survival of patients with proximal bile duct cancer? *J Surg Oncol*. **2006** Mar 1;93(3):199-205.
37. **Khan AZ, Makuuchi M**. Trends in the surgical management of Klatskin tumours. *Br J Surg*. **2007** Apr;94(4):393-4.
38. **Jarnagin WR**, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BS J, Youssef BA M, Klimstra D, Blumgart LH. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* **2001** Oct;234(4):507-17
39. **Seyama Y, Makuuchi M**. Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J Gastroenterol*. **2007** Mar 14;13(10):1505-15.
40. **Blumgart LH**, Benjamin IS. Cancer of the bile ducts. In: Blumgart LH, ed. *Surgery of the liver and biliary tract*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, **1994**:1051-67.
41. **Sakamoto E**, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Kanai M, Miyachi M, Uesaka K. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. *Ann Surg*. **1998** Mar;227(3):405-11.
42. **Ebata T, Watanabe H, Ajioka Y, Oda K, Nimura Y**. Pathological appraisal of lines of resection for bile duct carcinoma. *Br J Surg*. **2002** Oct;89(10):1260-7.
43. **American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging**. New York: Springer-Verlag, **2005**:1-150.
44. Nagakawa T, Kayahara M, Ikeda S, Futakawa S, Kakita A, Kawarada H, Matsuno M, Takada T, Takasaki K, Tanimura H, Tashiro S, Yamaoka Y. Biliary tract cancer treatment: results from the Biliary Tract Cancer Statistics Registry in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. **2002**;9(5):569-75.
45. **Bismuth H, Corlette MB**. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* **1975**; 140:170-178.
46. **Gazzaniga GM**, Faggioni A, Bondanza G, Filauro M, Pastorino G, Bagarolo C. Classificazione anatomo-chirurgica dei tumori dell'ilo epatico. *Notiz Chir* **1984**; 5:128-9.
47. **Ogura Y, Mizumoto R**, Tabata M, Matsuda S, Kusuda T. Surgical treatment of carcinoma of the hepatic duct confluence: analysis of 55 resected carcinomas. *World J Surg*. **1993** Jan-Feb;17(1):85-92; discussion 92-3.
48. **Burke EC**, Jarnagin WR, Hochwald SN, Pisters PW, Fong Y, Blumgart LH. Hilar Cholangiocarcinoma: patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* **1998** Sep;228(3):385-94.

49. **Bismuth H**, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* **1992** Jan;215(1):31-8.
50. **Gerhards MF**, van Gulik TM, Bosma A, ten Hoopen-Neumann H, Verbeek PC, Gonzalez Gonzalez D, de Wit LT, Gouma DJ. Long-term survival after resection of proximal bile duct carcinoma (Klatskin tumors). *World J Surg.* **1999** Jan;23(1):91-6.
51. **Launois B**, Terblanche J, Lakehal M, Catheline JM, Bardaxoglou E, Landen S, Champion JP, Sutherland F, Meunier B. Proximal bile duct cancer: high resectability rate and 5-year survival. *Ann Surg.* **1999** Aug;230(2):266-75.
52. **Cameron JL**, Pitt HA, Zinner MJ, Kaufman SL, Coleman J. Management of proximal cholangiocarcinomas by surgical resection and radiotherapy. *Am J Surg.* **1990** Jan;159(1):91-7; discussion 97-8.
53. **Lai CS**, Tompkins RK, Mann L, Roslyn JJ. Proximal bile duct cancer: quality of survival. *Ann Surg* **1987**; 205:111-118.
54. **Gazzaniga GM**, Ciferri E, Bagarolo C, Filauro M, Bondanza G, Fazio S, Ermili F. Primitive hepatic hilum neoplasm. *J Surg Oncol Suppl.* **1993**;3:140-6.
55. **Lygidakis NJ**, van der Heyde MN, Houthoff HJ. Surgical approaches to the management of primary biliary cholangiocarcinoma of the porta hepatis: the decision-making dilemma. *Hepatogastroenterology.* **1988** Dec;35(6):261-7.
56. **Tsao JI**, Nimura Y, Kamiya J, Hayakawa N, Kondo S, Nagino M, Miyachi M, Kanai M, Uesaka K, Oda K, Rossi RL, Braasch JW, Dugan JM. Management of hilar cholangiocarcinoma: comparison of an American and a Japanese experience. *Ann Surg.* **2000** Aug;232(2):166-74.
57. **Dinant S**, Gerhards MF, Rauws EA, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). *Ann Surg Oncol.* **2006** Jun;13(6):872-80. Epub 2006 Apr 14.
58. **Gerhards MF**, Vos P, van Gulik TM, Rauws EA, Bosma A, Gouma DJ. Incidence of benign lesions in patients resected for suspicious hilar obstruction. *Br J Surg.* **2001** Jan;88(1):48-51.
59. **Verbeek PC**, van Leeuwen DJ, de Wit LT, Reeders JW, Smits NJ, Bosma A, Huibregtse K, van der Heyde MN. Benign fibrosing disease at the hepatic confluence mimicking Klatskin tumors. *Surgery.* **1992** Nov;112(5):866-71.
60. **Callery MP**, Strasberg SM, Doherty GM, Soper NJ, Norton JA. Staging laparoscopy with laparoscopic ultrasonography: optimizing resectability in hepatobiliary and pancreatic malignancy. *J Am Coll Surg.* **1997** Jul;185(1):33-9.

61. **Makuuchi M**, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. **1990** May;107(5):521-7.
62. **Nagino M**, Kamiya J, Nishio H, Ebata T, Arai T, Nimura Y. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up. *Ann Surg*. **2006** Mar;243(3):364-72.
63. **Kubota K, Makuuchi M**, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, Harihara Y, Takayama T. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology*. **1997** Nov;26(5):1176-81.
64. **Hemming AW**, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, Hawkins IF, Vauthey JN. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg*. **2003** May;237(5):686-91; discussion 691-3.
65. **Abdalla EK**, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg*. **2002** Jun;137(6):675-80; discussion 680-1.
66. **Yigitler C**, Farges O, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Abdalla EK, Belghiti J. The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transpl*. **2003** Sep;9(9):S18-25.
67. **Vauthey JN**, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, Hicks M, Alsfasser G, Lauwers G, Hawkins IF, Caridi J. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery*. **2000** May;127(5):512-9.
68. **Nagino M**, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Kanai M. Selective percutaneous transhepatic embolization of the portal vein in preparation for extensive liver resection: the ipsilateral approach. *Radiology*. **1996** Aug;200(2):559-63.
69. **Nagino M**, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Uesaka K, Kin Y, Kutsuna Y, Hayakawa N, Yamamoto H. Right or left trisegment portal vein embolization before hepatic trisegmentectomy for hilar bile duct carcinoma. *Surgery*. **1995** Jun;117(6):677-81.
70. **Nagino M**, Kamiya J, Kanai M, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, Nimura Y. Right trisegment portal vein embolization for biliary tract carcinoma: technique and clinical utility. *Surgery*. **2000** Feb;127(2):155-60.

71. **Nagino M**, Kanai M, Morioka A, Yamamoto H, Kawabata Y, Hayakawa N, Nimura Y. Portal and arterial embolization before extensive liver resection in patients with markedly poor functional reserve. *J Vasc Interv Radiol*. **2000** Sep;11(8):1063-8.
72. **Dixon JM**, Armstrong CP, Duffy SW, Elton RA, Davies GC. Factors affecting mortality and morbidity after surgery for obstructive jaundice. *Gut*. **1984** Jan;25(1):104.
73. **Pitt HA**, Cameron JL, Postier RG, Gadacz TR. Factors affecting mortality in biliary tract surgery. *Am J Surg*. **1981** Jan;141(1):66-72.
74. **Cherqui D**, Benoist S, Malassagne B, Humeres R, Rodriguez V, Fagniez PL. Major liver resection for carcinoma in jaundiced patients without preoperative biliary drainage. *Arch Surg*. **2000** Mar;135(3):302-8.
75. **Sakata J**, Shirai Y, Wakai T, Nomura T, Sakata E, Hatakeyama K. Catheter tract implantation metastases associated with percutaneous biliary drainage for extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. **2005** 28;11(44):7024-7.
76. **Kuvshinoff BW**, Armstrong JG, Fong Y, Schupak K, Getradjman G, Heffernan N, Blumgart LH. Palliation of irresectable hilar cholangiocarcinoma with biliary drainage and radiotherapy. *Br J Surg*. **1995** Nov;82(11):1522-5.
77. **Bismuth H**, Castaing D, Traynor O. Resection or palliation: priority of surgery in the treatment of hilar cancer. *World J Surg*. **1988** Feb;12(1):39-47.
78. **Hannoun T**, [Borie D](#), [Balladur P](#), [Delva E](#), [Masini JP](#), [Levy E](#), [Parc R](#)[Ex situ-in vivo hepatic resection. Technique and initial results *Chirurgie*. **1992**;118(5):292-6.
79. **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 A Model to Predict Long-term Survival; *Ann Surg*. **2004** Oct;240(4):644-57
80. **Wakai T**, Shirai Y, Moroda T, Yokoyama N, Hatakeyama K. Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer*. **2005** Mar 15;103(6):1210-6.
81. **Tompkins RK**, Thomas D, Wile A, Longmire WP. Prognostic factors in bile duct carcinoma: analysis of 96 cases. *Ann Surg*. **1981** Oct;194(4):447-57.
82. **Launois B**, Reding R, Lebeau G, Buard JL. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: French experience in a collective survey of 552 extrahepatic bile duct cancers. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. **2000**;7(2):128-34.
83. **Nimura Y**, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Uesaka K, Oda K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar

- cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* **2000**;7(2):155-62.
84. **Klempnauer J**, Ridder GJ, von Wasielewski R, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R. Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol.* **1997** Mar;15(3):947-54.
 85. **Boerma EJ**. Research into the results of resection of hilar bile duct cancer. *Surgery.* **1990** Sep;108(3):572-80.
 86. **Nagino M**, Kamiya J, Arai T, Nishio H, Ebata T, Nimura Y. "Anatomic" right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* **2006** Jan;243(1):28-32.
 87. **Sugiura Y**, Nakamura S, Iida S, Hosoda Y, Ikeuchi S, Mori S, Sugioka A, Tsuzuki T. Extensive resection of the bile ducts combined with liver resection for cancer of the main hepatic duct junction: a cooperative study of the Keio Bile Duct Cancer Study Group. *Surgery.* **1994** Apr;115(4):445-51.
 88. **Suzuki M**, Takahashi T, Ouchi K, Matsuno S. The development and extension of hepatohilar bile duct carcinoma. A three-dimensional tumor mapping in the intrahepatic biliary tree visualized with the aid of a graphics computer system. *Cancer.* **1989** Aug 1;64(3):658-66.
 89. **Kayahara M**, Nagakawa T, Ohta T, Kitagawa H, Tajima H, Miwa K. Role of nodal involvement and the periductal soft-tissue margin in middle and distal bile duct cancer. *Ann Surg.* **1999** Jan;229(1):76-83.
 90. **Tojima Y**, Nagino M, Ebata T, Uesaka K, Kamiya J, Nimura Y. Immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis and prognosis in patients with otherwise node-negative hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* **2003** Feb;237(2):201-7.
 91. **Nimura Y**, Hayakawa N, Kamiya J, Maeda S, Kondo S, Yasui A, Shionoya S. Combined portal vein and liver resection for carcinoma of the biliary tract. *Br J Surg.* **1991** Jun;78(6):727-31.
 92. **Sakamoto Y**, Sano T, Shimada K, Kosuge T, Kimata Y, Sakuraba M, Yamamoto J, Ojima H. Clinical significance of reconstruction of the right hepatic artery for biliary malignancy. *Langenbecks Arch Surg.* **2006** Jun;391(3):203-8. Epub 2006 Mar 9.
 93. **Yamanaka N**, Yasui C, Yamanaka J, Ando T, Kuroda N, Maeda S, Ito T, Okamoto E. Left hemihepatectomy with microsurgical reconstruction of the right-sided hepatic vasculature. A strategy for preserving hepatic function in patients with proximal bile duct cancer. *Langenbecks Arch Surg.* **2001** Aug;386(5):364-8.

94. [Sarmiento JM](#), [Bower TC](#), [Cherry KJ](#), [Farnell MB](#), [Nagorney DM](#) Is combined partial hepatectomy with segmental resection of inferior vena cava justified for malignancy? *Arch Surg*. **2003** Jun;138(6):624-30
95. [Vaglini M](#), [Belli F](#), [Santinami M](#), [Arienti E](#), [Parmiani G](#), [Persiani L](#), [Santoro N](#), [Grazia Inglese M](#), [D'Elia F](#), [Cascinelli N](#) Isolation perfusion in extracorporeal circulation with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells in the treatment of in-transit metastases from limb cutaneous melanoma *Ann Surg Oncol*. **1995** Jan;2(1):61-70
96. [Sano T](#), [Shimada K](#), [Nara S](#), [Esaki M](#), [Sakamoto Y](#), [Kosuge T](#) Hepatobiliary resection with inferior vena cava resection and reconstruction using an autologous patch graft for intrahepatic cholangiocarcinoma *Langenbecks Arch Surg*. **2008** Jul;393(4):599-603;.
97. [Hashimoto T](#), [Minagawa M](#), [Aoki T](#), [Hasegawa K](#), [Sano K](#), [Imamura H](#), [Sugawara Y](#), [Makuuchi M](#), [Kokudo N](#) Caval invasion by liver tumor is limited *J Am Coll Surg*. **2008** Sep;207(3):383-92.
98. [Lang H](#), [Sotiropoulos GC](#), [Frühauf NR](#), [Dömland M](#), [Paul A](#), [Kind EM](#), [Malagó M](#), [Broelsch CE](#) Extended hepatectomy for intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC): when is it worthwhile? Single center experience with 27 resections in 50 patients over a 5-year period *Ann Surg*. **2005** Jan;241(1):134-43
99. [Nimura Y](#), [Hayakawa N](#), [Kamiya J](#), [Maeda S](#), [Kondo S](#), [Yasui A](#), [Shionoya S](#). Hepatopancreatoduodenectomy for advanced carcinoma of the biliary tract. *Hepatogastroenterology*. **1991** Apr;38(2):170-5.
100. [Tsukada K](#), [Yoshida K](#), [Aono T](#), [Koyama S](#), [Shirai Y](#), [Uchida K](#), [Muto T](#). Major hepatectomy and pancreatoduodenectomy for advanced carcinoma of the biliary tract. *Br J Surg*. **1994** Jan;81(1):108-10.
101. [Miyagawa S](#), [Makuuchi M](#), [Kawasaki S](#), [Hayashi K](#), [Harada H](#), [Kitamura H](#), [Seki H](#). Outcome of major hepatectomy with pancreatoduodenectomy for advanced biliary malignancies. *World J Surg*. **1996** Jan;20(1):77-80.
102. [Neuhauss P](#), [Blumhardt G](#). Extended bile duct resection: a new oncological approach to the treatment of central bile duct carcinomas? Description of method and early results. *Langenbecks Arch Chir* **1994**;379:123-128.
103. [Starzl TE](#), [Todo S](#), [Tzakis A](#), [Podesta L](#), [Mieles L](#), [Demetris A](#), [Teperman L](#), [Selby R](#), [Stevenson W](#), [Stieber A](#), et al. Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of the upper abdominal malignancies. *Ann Surg* **1989**; 210:374-386.
104. [Alessiani M](#), [Tzakis A](#), [Todo S](#), [Demetris AJ](#), [Fung JJ](#), [Starzl TE](#). Assessment of five year experience with abdominal cluster transplantation. *J Am Coll Surg* **1995**; 180:1-9.

105. **O'Grady JG**, Polson RJ, Rolles K, Calne RY, Williams R. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients. *Ann Surg.* **1988** Apr;207(4):373-9.
106. **Iwatsuki S**, Gordon RD, Shaw BW Jr, Starzl TE. Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg.* **1985** Oct;202(4):401-7.
107. **De Vreede I**, Steers JL, Burch PA, Rosen CB, Gunderson LL, Haddock MG, Burgart L, Gores GJ. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* **2000** May;6(3):309-16.
108. **Heimbach JK**, Gores GJ, Nagorney DM, Rosen CB. Liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma after aggressive neoadjuvant therapy: a new paradigm for liver and biliary malignancies? *Surgery.* **2006** Sep;140(3):331-4.
109. **Rea DJ**, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, Gores GJ, Nagorney DM. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* **2005** Sep;242(3):451-8; discussion 458-61.
110. **Su CH**, Tsay SH, Wu CC, Shyr YM, King KL, Lee CH, Lui WY, Liu TJ, P'eng FK. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* **1996** Apr;223(4):384-94.
111. **Jang JY**, Kim SW, Park DJ, Ahn YJ, Yoon YS, Choi MG, Suh KS, Lee KU, Park YH. Actual long-term outcome of extrahepatic bile duct cancer after surgical resection. *Ann Surg.* **2005** Jan;241(1):77-84.
112. **Kawarada Y**, Isaji S, Taoka H, Tabata M, Das BC, Yokoi H. S4a + S5 with caudate lobe (S1) resection using the Taj Mahal liver parenchymal resection for carcinoma of the biliary tract. *J Gastrointest Surg.* **1999** Jul-Aug;3(4):369-73.
113. **Todoroki T**, Kawamoto T, Koike N, Takahashi H, Yoshida S, Kashiwagi H, Takada Y, Otsuka M, Fukao K. Radical resection of hilar bile duct carcinoma and predictors of survival. *Br J Surg.* 2000 Mar;87(3):306-13.
114. **Beazley RM**, Hadjis N, Benjamin IS, Blumgart LH. Clinicopathological aspects of high bile duct cancer. Experience with resection and bypass surgical treatments. *Ann Surg.* **1984** Jun;199(6):623-36.
115. **Schlitt HJ**, Weimann A, Klempnauer J, Oldhafer KJ, Nashan B, Raab R, Pichlmayr R. Peripheral hepatojejunostomy as palliative treatment for irresectable malignant tumors of the liver hilum. *Ann Surg.* **1999** Feb;229(2):181-6. .

116. [Uenishi T](#), [Kubo S](#), [Yamazaki O](#), [Yamada T](#), [Sasaki Y](#), [Nagano H](#), [Monden M](#)
Indications for surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma with lymph node metastases J Hepatobiliary Pancreat Surg. **2008**;15(4):417-22
117. [Kitagawa Y](#), [Nagino M](#), [Kamiya J](#), [Uesaka K](#), Nimura Y Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection Ann Surg. **2001** Mar;233(3):385-92