

# I TRAPIANTI MULTIORGANO PER LE NEOPLASIE ADDOMINALI METASTATICHE

*M. Alessiani, P. Dionigi, G.S. Fossati, U. Prati, S. Nazari, V. Jemos,  
G. Fraipont, A. Sgarella, A. Zonta*

*CHIRURGIA GENERALE A, DIPARTIMENTO DI CHIRURGIA,  
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA  
ED I.R.C.C.S. POLICLINICO SAN MATTEO, PAVIA.*

## INTRODUZIONE

La chirurgia epatica può essere distinta in due sezioni: la chirurgia resettiva e la chirurgia trapiantologica. Ognuna di queste due branche ha subito un graduale sviluppo e, grazie a una serie di esperienze cliniche, si è arrivati a definire con una certa precisione i limiti di ciascuna di esse.

Nel caso di metastasi epatiche e' oramai acquisito che il trattamento chirurgico di resezione puo' prolungare la sopravvivenza dei pazienti in modo significativo. Tuttavia in certi casi l'intervento di resezione non e' attuabile o per ragioni di tipo anatomico oppure a causa della diffusione delle metastasi all'interno del fegato. Ed in altri casi ancora il trattamento chirurgico resettivo non e' consigliabile se ad esempio le metastasi si sono diffuse anche a livello peritoneale o altrove, facendo quindi prevedere un'aspettativa di vita molto limitata.

Il trapianto di fegato isolato, per contro, non viene nemmeno preso in considerazione se l'indicazione è rappresentata da una malattia metastatica. Sono bastate poche esperienze cliniche, effettuate durante gli anni 80, a dimostrare come dopo un trapianto epatico per metastasi si verifichi una rapida ricolonizzazione metastatica nel fegato trapiantato e contemporaneamente compaiano metastasi in altri organi. Il ruolo dell'immunosoppressione nel facilitare la rapida recidiva della malattia e' fondamentale.

Da quanto detto, si intuisce come la chirurgia epatica abbia importanti limitazioni per il trattamento delle metastasi. D'altra parte le terapie mediche non forniscono a tutt'oggi risultati soddisfacenti non solo ai fini di una ipotetica guarigione, ma neppure per quanto riguarda un significativo prolungamento della sopravvivenza.

Nel tentativo di estendere le possibilità di trattamento chirurgico delle metastasi epatiche, sono stati realizzati due approcci che, allo stato attuale, rappresentano il limite piu' avanzato della chirurgia epatica. Si tratta del tra-

pianto “cluster” e dell’autotrapianto di fegato. Entrambe le procedure hanno delle caratteristiche in comune: sono espressione fra le più avanzate della chirurgia trapiantologica ed epato-biliare, sono applicabili in casi estremamente selezionati, sono interventi lunghi, difficili, costosi, presentano un elevato rischio intra e peri-operatorio. Eppure sino a pochi anni fa interventi simili sarebbero stati considerati fantascienza e avrebbero potuto rappresentare l’argomento di un fantasioso e contemporaneo emulo di Giulio Verne. Queste due procedure, invece, sono l’esempio di come una chirurgia classica come quella epato-bilio-pancreatica possa giovare della tecnologia e dell’impulso derivante da una chirurgia moderna e all’avanguardia come quella trapiantologica. Da questo connubio potranno in futuro svilupparsi ulteriori nuove metodiche per ora inimmaginabili.

### L’AUTOTRAPIANTO DI FEGATO

L’autotrapianto di fegato è un prodotto europeo. Gli americani hanno sinora mostrato scetticismo verso questo approccio mentre i giapponesi hanno mostrato interesse ed hanno realizzato diversi casi. Eppure il primo ad indicare la via dell’autotrapianto di fegato e ad avere la grande intuizione di escludere il fegato dal sistema vascolare e di perfonderlo con una soluzione ipotermica è stato proprio un americano, il dr. Joseph G. Fortner del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York. Nel maggio 1974, al congresso annuale dell’American Surgical Association che si teneva a Colorado Springs, Fortner presentò 29 casi di resezione epatica effettuata mediante isolamento vascolare e perfusione ipotermica del fegato (1). Nella discussione che seguì alla brillante presentazione, Longmire di Los Angeles e McDermott Jr. di Boston replicarono che la maggior parte di quelle resezioni presentate da Fortner avrebbero potuto essere fatte con metodica tradizionale. Fortner rispose che la sua metodica trasformava resezioni difficili o quasi impossibili in interventi più tranquilli, dove tutto era sotto controllo, dove era possibile riconoscere con precisione tutte le strutture e ottenere una maggiore garanzia di radicalità.

Di fatto, la tecnica proposta da Fortner non venne ripresa da nessun altro e bisogna attendere fino al 1988 per vedere in letteratura una nuova applicazione della tecnica descritta dal chirurgo americano. Nel lavoro intitolato “Ex-situ operation an der leber: eine neue moeglichkeit in der leberchirurgie”, pubblicato sulla rivista tedesca Archivi di Chirurgia Langenbecks, il chirurgo tedesco Rudolf Pichlmayr di Hannover presenta per la prima volta quella che è la naturale evoluzione della metodica di Fortner: il vero e proprio autotrapianto di fegato, con esclusione vascolare

totale del fegato, perfusione ipotermica, circolazione extracorporea, epatectomia completa, resezione del fegato su banco e successivo reimpianto (2).

Che cosa e' successo dal 1974 al 1988? Come mai ci sono stati ben 14 anni di black-out nello sviluppo di questa metodica? La risposta e' semplice. La fine degli anni 70 e gran parte degli anni 80 hanno visto il boom della chirurgia trapiantologica grazie all'avvento della ciclosporina, che ha permesso di ridurre drasticamente l'incidenza del rigetto. Di conseguenza i chirurghi epatici si sono dedicati alla realizzazione del trapianto di fegato, concentrando tutti i loro sforzi nel migliorare questa tecnica. Viene anzitutto messa a punto la metodica di prelievo multiorgano per garantire il minimo danno ischemico agli organi prelevati (3, 4). Nel 1984 viene introdotta la circolazione extracorporea mediante by-pass veno-venoso (5) mentre contemporaneamente nuove soluzioni di perfusione ipotermica e di conservazione vengono sviluppate (6, 7). Il successo del trapianto di fegato, grazie alla ciclosporina e ai miglioramenti tecnici, porta alla realizzazione di un sempre maggior numero di casi e l'unico fattore limitante diventa la disponibilita' di donatori e quindi di organi da trapiantare. Per ovviare a questo problema, si pensa di dividere in due il fegato del donatore in modo da effettuare due trapianti con uno stesso organo. Nasce cosi' nel 1988 la tecnica dello "split-liver". Ed e' in questo contesto che, sulla scia della evoluzione tecnica descritta, Pichlmayr inventa l'autotrapianto di fegato.

E' lui, assieme a Broelsch e Bismuth, ad applicare per primo la metodica dello "split-liver" (8) in un periodo in cui comincia a risultare evidente che il trapianto di fegato per malattie neoplastiche ha una scarsa riuscita e che quindi gli organi a disposizione dovrebbero essere riservati al trattamento di pazienti con patologie epatiche terminali di tipo benigno. E' facile quindi intuire il processo deduttivo attuato da Pichlmayr: perche' nel paziente neoplastico non effettuare l'epatectomia e la circolazione extracorporea come avviene per il trapianto e poi, invece di innestare un organo omologo, non effettuare la resezione epatica su banco (tipo "split-liver" ma ovviamente con le variazioni dettate dalla presenza della neoplasia) e reinnestare lo stesso organo? La consacrazione di questa metodica "ex-situ" avviene nel 1990, con la pubblicazione di una casistica sostanziosa (9). E nello stesso lavoro viene anche descritta la variante "in-situ", che non prevede l'epatectomia completa ma solo la sezione della vena cava con preservazione del peduncolo ilare epatico.

In tutto dal 1988 ad oggi sono stati descritti 32 casi di autotrapianto epatico nelle due varianti "in-situ" ed "ex-situ". Questa metodica e' stata sinora applicata da tedeschi, francesi, italiani e giapponesi. La casistica del

nostro Istituto e', per numerosita' (5 casi in tutto) la seconda al mondo dopo quella di Pichlmayr. Di questi 5 casi, 3 hanno avuto come indicazione le metastasi epatiche da neoplasia colica. In tutti e tre questi casi e' stata adottata la variante "in situ". Una presentazione dettagliata della nostra casistica di autotrapianto epatico e' gia' stata proposta in passato alla Riunione annuale del Dipartimento di Chirurgia. In questa sede desideriamo ricordare che due dei tre casi trattati per metastasi sono sopravvissuti a lungo. La recidiva metastatica intraepatica e' comparsa in entrambi i casi piuttosto rapidamente, dopo circa un anno dall'intervento. Tuttavia i pazienti hanno sopportato molto bene cicli successivi di chemioterapia ed hanno potuto condurre una vita normale per circa 3 anni. Riteniamo quindi che l'intervento, in questo caso combinato con un successivo trattamento medico, ha permesso di allungare significativamente la sopravvivenza di due pazienti su tre, garantendo loro una qualita' di vita soddisfacente.

## IL TRAPIANTO CLUSTER

Il trapianto "cluster" e' stato ideato e realizzato dal gruppo di Starzl a Pittsburgh (10). E' un tipo di trapianto concepito per ottenere la massima radicalita' chirurgica nella asportazione di neoplasie addominali metastatizzate al fegato. Consiste in due fasi distinte: l'eviscerazione degli organi intaccati dalla malattia e il trapianto del blocco (o "cluster") di organi sostitutivi. In funzione del tipo di tumore, della sua estensione e degli organi coinvolti, la tecnica e' stata adattata ma la fase comune a tutti i 57 casi effettuati e' stata l'epatectomia e il relativo trapianto del fegato. L'eviscerazione di solido prevede l'asportazione di stomaco, duodeno, pancreas, milza, fegato e di un tratto di colon. La fase ricostruttiva e', come detto, basata sul trapianto di fegato da solo o in associazione con pancreas e duodeno in blocco o con infusione di isole pancreatiche attraverso la vena porta.

I risultati di questa procedura sono stati solo parzialmente soddisfacenti (11). A trarre i maggiori benefici sono stati i pazienti affetti da neoplasie endocrine. Anche nel caso di sarcomi si e' potuto ottenere un notevole allungamento della sopravvivenza. Colangiocarcinomi, epatocarcinomi, neoplasie pancreatiche e coliche metastatizzate al fegato hanno invece avuto risultati sfavorevoli, con rapida recidiva della malattia e morte dei pazienti. Questo genere di esperienza chirurgica ha a nostro avviso indicato, o confermato, un principio: la malattia metastatica e' una malattia sistemica e la possibilita' di una sua completa eradicazione solamente per via chirurgica e' alquanto improbabile. I trapianti "cluster" hanno dimostrato che per neoplasie in fase avanzata con metastasi epatiche non e' possibile ottenere la com-

pleta radicalita' chirurgica neppure con impressionanti demolizioni basate sull'asportazioni di interi gruppi di organi.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Fortner JG, Shiu MH, Kinne DW, et al.: Major hepatic resection using vascular isolation and hypotermic perfusion. *Ann Surg* 1974; 180(4): 644-52.
- 2) Pichlmayr R, Bretschneider HJ, Kirchner E, et al.: Ex-situ operation an der leber: eine neue moeglichkeit in der leberchirurgie. *Langenb Arch* 1988; 373: 122-6.
- 3) Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW, et al.: A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 223-30.
- 4) Starzl TE, Miller C, Broznik B, et al.: An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 343-8.
- 5) Shaw BW, Martin DJ, Marquez JM, et al.: Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg* 1984; 200 (4): 524-34.
- 6) Beltzer FO, Southard JH: Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation* 1988; 45: 673-6.
- 7) Todo S, Nery J, Yanaga K, et al.: Extended preservation of human liver grafts with UW solution. *JAMA* 1989; 261: 711-4.
- 8) Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, et al.: Transplantation einer spenderleber auf 2 empfaenger (splitting transplantation) - Eine neue methode zur weitentwicklung del lebersegment-transplantation. *Langenb Arch* 1988; 373: 127-30.
- 9) Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J, Gubernatis J, Lamesch P, Bretschneider HJ: Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver. *Br J Surg* 1990; 77:21.
- 10) Starzl TE, Todo S, Tzakis A, et al.: Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies. *Ann Surg* 1989; 210, 3: 374-386.
- 11) Alessiani M, Tzakis A, Todo S, Demetris J, Fung JJ, Starzl TE: Assessment of 5-year experience with abdominal organ cluster transplantation. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 1-9.