

Efficacia emostatica del TachoSil® nelle resezioni epatiche minori eseguite con device bipolare a radiofrequenza

L. SANDONATO ¹, C. CIPOLLA ¹, C. AIRÒ FARULLA ¹, G. GRACEFFA ¹, L. GIANNITRAPANI ³,
M. GALIA ², G. LOMBARDO ¹, G. FERRO ¹, L. LODATO ², M. A. LATTELLI ¹

HEMOSTATIC EFFECTIVENESS OF TACHOSIL® PATCHES IN RADIOFREQUENCY ASSISTED MINOR HEPATIC RESECTION

Aim. Intra- and postoperative bleeding represents an extremely serious and frequent complication of hepatic surgery. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of TachoSil® to improve hemostasis in radiofrequency assisted minor hepatic resection. **Methods.** Between July 2008 and June 2010, 31 patients underwent radiofrequency assisted minor hepatic resection. At the end of the liver resection a sponge of TachoSil® was applied on the liver.

Results. The mean intraoperative bleeding from the liver was 56.1 mL (range 0-300 mL). No patients received intra- and postoperative blood transfusion. Surgical drains were removed between the first and the sixth-eighth postoperative day.

Conclusion. According to the authors TachoSil® is helpful to improve hemostasis and biliary leakage in patients undergoing radiofrequency assisted minor hepatic resection.

Key words: Liver neoplasms, surgery - Haemostasis - Liver diseases.

La chirurgia resettiva epatica ha registrato negli ultimi anni notevoli progressi

Il lavoro è già stato pubblicato in *Minerva Chirurgica* 2010;65:627-33.

Autore di contatto: C. Cipolla, Dipartimento di Oncologia, Unità Operativa Complessa di Chirurgia Oncologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico Paolo Giaccone, via Del Vespro 127, 90129 Palermo, Italia. E-mail: calogero.cipolla@virgilio.it

¹Divisione di Chirurgia Generale e Oncologica
Dipartimento di Oncologia
Unità Interdipartimentale per le neoplasie epatiche Università di Palermo
Palermo, Italia

²Divisione di Scienze Radiologiche
Dipartimento di Biotecnologia
e Medicina Legale
Unità Interdipartimentale per le neoplasie epatiche Università di Palermo, Palermo, Italia

³Divisione di Medicina Interna ed Epatologia
Dipartimento di Medicina Clinica
e Patologie d'Emergenza
Unità Interdipartimentale
per le neoplasie epatiche
Università di Palermo, Palermo, Italia

in termini di riduzione dei tassi di mortalità e morbilità. Tuttavia il sanguinamento intra- e postoperatorio, il leakage biliare e le complicanze infettive rappresentano ancora oggi temibili complicanze che possono compromettere in maniera significativa l'esito dell'intervento ^{1, 2}.

Diverse metodiche e accorgimenti di tecnica sono stati proposti allo scopo di ridurre l'incidenza delle complicanze intra- e postoperatorie degli interventi di resezione epatica sia per quanto concerne le procedure di clampaggio vascolare, sia anche per le tecniche di dissezione parenchimale che per le metodiche di emostasi sulla trancia di sezione.

Le tecniche di clampaggio vascolare, dal clampaggio del peduncolo epatico all'esclusione vascolare totale, fino ai clampaggi se-

lettivi, pur consentendo una netta riduzione del sanguinamento intraoperatorio possono essere causa di danni da riperfusione che espongono il paziente al rischio di insufficienza epatica postoperatoria, in particolare nel caso di pazienti affetti da epatopatie croniche e quindi con una scarsa riserva funzionale epatica³⁻⁵.

Un notevole contributo alla riduzione dell'incidenza di complicanze emorragiche, è stato dato dall'introduzione di nuovi supporti tecnologici per la dissezione parenchimale. In particolare i devices a radiofrequenza, capaci di indurre una necrosi coagulativa lungo la trancia di sezione, che hanno dimostrato una notevole efficacia sul controllo intraoperatorio dell'emostasi e dell'eventuale leakage biliare^{6,7}.

Un ulteriore ausilio, in particolare nella fase di revisione dei sanguinamenti dalla trancia epatica dopo epatectomia, è rappresentato dall'utilizzo di collanti tissutali che, riducendo il tempo di emostasi ed esercitando un potere sigillante, possono determinare una riduzione dell'incidenza di sanguinamenti e di leakage nel postoperatorio. Si tratta di prodotti composti da materiali biologici, in particolare trombina e fibrinogeno, in combinazione variabile tra loro, che a contatto con i liquidi biologici innescano le ultime fasi della cascata coagulativa, determinando un'emostasi efficace sulla trancia di sezione.

In questo studio vengono riportati i risultati relativi alla nostra esperienza sull'impiego di una spugna emostatica medicata, il TachoSil®, in una serie consecutiva di 31 pazienti sottoposti a resezione epatica utilizzando un manipolo bipolare a radiofrequenza.

Materiali e metodi

Dal luglio 2008 al giugno 2010 sono state eseguite 31 resezioni epatiche minori con l'ausilio di un device bipolare a radiofrequenza in pazienti affetti da neoplasia maligna e benigna del fegato. L'iter diagnostico preoperatorio è stato basato sull'ecografia epatica seguita dalla tomografia compute-

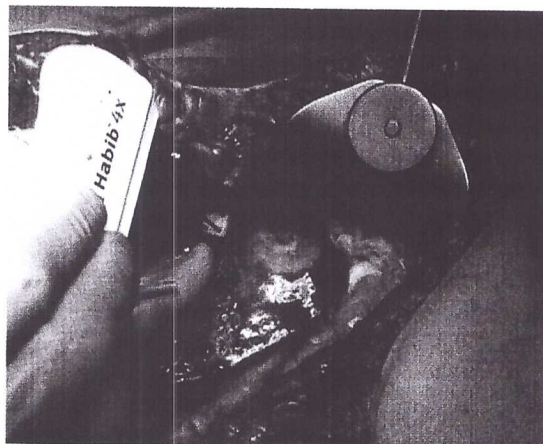


Figura 1. — Applicazione del device lungo la linea di sezione.

rizzata (TC) o dalla risonanza magnetica (RM) e, nei casi in cui l'imaging non era dirimente, la diagnosi è stata posta mediante biopsia epatica. Per i pazienti affetti da epatocarcinoma su cirrosi epatica l'indicazione all'intervento chirurgico, è stata posta sulla base dello score di Child-Pugh.

Procedura chirurgica

Tutti i 31 pazienti sono stati trattati con approccio laparotomico. Sezionato il ligamento falciforme il fegato è stato mobilizzato in relazione alla sede della lesione. Le linee di sezione sono state predeterminate sulla base della valutazione ecografica intraoperatoria dei peduncoli segmentari e/o sulla base dei rapporti della neoplasia con le strutture vascolari e biliari contigue.

La resezione è stata eseguita utilizzando un device bipolare a radiofrequenza (Habib 4X RITA Medical System – oggi Angiodynamics), connesso a un generatore di radiofrequenza (Model 1500 X RITA Medical System).

La progressiva e sequenziale applicazione del device lungo la linea predeterminata, ha consentito di ottenere una necrosi coagulativa dello spessore di circa 1 cm (Figura 1).

A seconda della linea di sezione e dello spessore di parenchima da coagulare, in alcuni casi si è pre-coagulato in unica soluzione

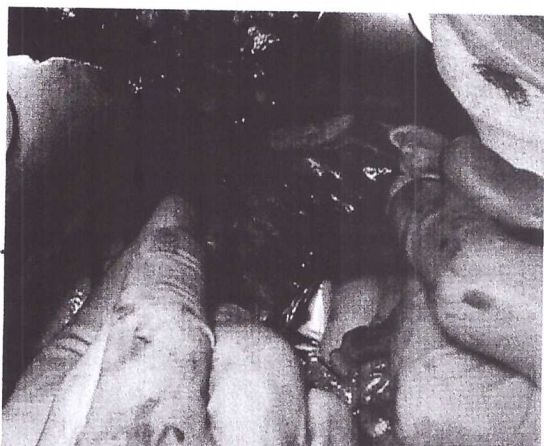


Figura 2. — Sezione con bisturi a lama fredda sul margine esterno della trancia precoagulata.

ne, introducendo il device da parte a parte nel parenchima, in altri si è preferito procedere gradualmente all'introduzione del device. In questi casi, dopo una prima fase di coagulazione e di sezione del parenchima per una profondità variabile tra 2 e 4 cm, la coagulazione è stata ripresa, sempre sulla linea predeterminata, fino al completamento della resezione. In tutti i casi è stato verificato che le punte degli aghi, fuoriuscendo dal parenchima epatico, non determinassero un insulto a strutture contigue.

Nel caso di lesioni parzialmente esofitiche o sottocapsulari, sono state eseguite resezioni "ad emisfera", con vertice a circa 1 cm al di sotto della lesione, utilizzando il device in obliquo e procedendo dopo 2-3

passaggi alla graduale sezione del parenchima.

La sezione del parenchima epatico è stata effettuata con il bisturi a lama fredda lungo il margine esterno della trancia precoagulata, lasciando quindi sulla trancia epatica la maggior quota di tessuto coagulato (Figura 2). In 21 dei 31 pazienti (67,7%) è stata posizionata precauzionalmente una fettuccia al peduncolo epatico, ma in nessun caso è stata eseguita la manovra di Pringle. Solo in pochi casi è stato necessario perfezionare l'emostasi per piccole perdite ematiche sulla trancia di sezione ed in questi casi sono state eseguite delle legature o applicate clip.

Al termine delle procedure emostatiche è stata apposta sulla trancia di resezione il TachoSil[®], una spugna medicata costituita da una matrice di collagene rivestita da uno strato secco di fibrinogeno e trombina umana (Figura 3), preventivamente imbibita con soluzione fisiologica allo scopo di facilitare l'attivazione dei fattori della coagulazione.

Risultati

Dei 31 pazienti operati 19 (61,3%) erano di sesso maschile e 12 (38,7%) di sesso femminile. L'età media dei pazienti trattati è stata di 64,9 anni (range 33-82 anni). In 28 casi (90,3%) l'intervento chirurgico è stato eseguito per neoplasie maligne, in tre casi (9,7%) per neoplasie benigne. Delle 28 lesioni maligne, 17 (54,8%) erano epatocarci-

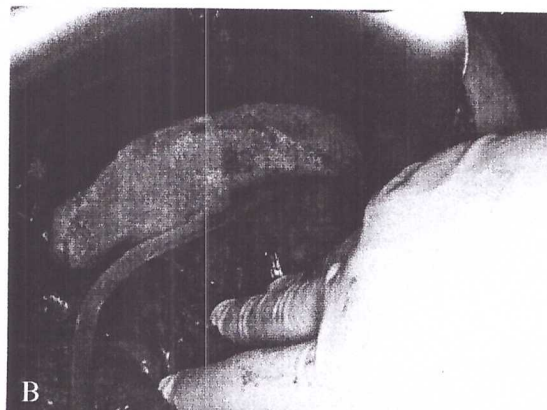


Figura 3. — Applicazione della falda emostatica sulla trancia di sezione.

TABELLA I. — *Caratteristiche dei pazienti e del tumore.*

Età media (range)	64,9 (33-82)
Sesso M	19 (61,3%)
F	12 (38,7%)
Diagnosi	
Epatocarcinoma	17
Metastasi colo-rettali	10
Colangiocarcinoma	1
Neoplasie benigne	3
Diametro medio della neoplasia in cm (range)	2,97 (1,2-9,5)

nomi su cirrosi epatica, 10 (32,6%) metastasi da carcinoma colo-rettale, in 1 caso (3,1%)

si trattava di colangiocarcinoma. Delle 3 neoplasie benigne, 2 (6,4%) erano adenomi epatici ed 1 (3,1%) un angioma (Tabella I).

Sono state eseguite tre lobectomie sinistre, sei segmentectomie e 22 subsegmentectomie. In due casi, alla resezione epatica è stata associata la termoablazione mediante radiofrequenza (RFTA) per una presentazione bifocale della neoplasia, in altri due casi la colecistectomia. In tre pazienti la resezione epatica è stata eseguita contestualmente alla resezione della neoplasia colo-rettale (Tabella II). Il tempo medio di transezione è stato di 44,1 minuti (range 16-120 min).

TABELLA II. — *Procedure chirurgiche e caratteristiche della lesione.*

Diagnosi	Diametro della lesione (cm)	Sede della lesione (segmento)	Procedura chirurgica	Procedure associate
1 HCC	3,5	5	Tumorectomia	
2 HCC	4,0	3	Segmentectomia	
3 MTS	3,5	2	Tumorectomia	
4 MTS	1,2	7	Tumorectomia	
5 HCC	1,9	6	Tumorectomia	
6 HCC	1,4	3	Tumorectomia	
7 HCC	2,5	3	Tumorectomia	
8 Colangiocarcinoma	3,8	4	Tumorectomia	
9 MTS	5,6	7	Segmentectomia	Emicolectomia sx
10 HCC	3,0	2	Tumorectomia	
11 HCC	2,7	3	Tumorectomia	
12 MTS	1,8	7	Tumorectomia	
13 Adenoma	9,5	6	Segmentectomia	
14 HCC	2,0	3	Tumorectomia	
15 HCC	2,6	7	Tumorectomia	
16 HCC	1,5	3	Tumorectomia	
17 HCC	3,5	3	Segmentectomia	
18 MTS	3,0	6	Tumorectomia	Resezione anteriore del retto
19 HCC	4,0	4	Tumorectomia	
20 MTS	2,5	3	Lobectomia sx	RFTA
21 MTS	2,0	2	Tumorectomia	Resezione anteriore del retto
22 Angioma	6,0	5	Tumorectomia	Colecistectomia
23 HCC	3,0	3	Tumorectomia	
24 HCC	1,4	3	Lobectomia sx	
25 MTS	2,0	2	Lobectomia sx	
26 HCC	1,2	3	Tumorectomia	RFTA
27 MTS	1,4	2	Tumorectomia	
28 HCC	1,3	4	Tumorectomia	
29 Adenoma	8,0	6	Segmentectomia	Colecistectomia
30 HCC	2,1	5	Tumorectomia	
31 MTS	2,0	6	Segmentectomia	

La perdita ematica media intraoperatoria dalla trancia epatica è risultata di 56,1 ml (range 0-300 ml). Nessuno dei pazienti ha presentato un sanguinamento significativo dalla trancia epatica in corso di resezione e quindi in nessun caso è stato eseguito il clampaggio del peduncolo epatico. Non sono state eseguite emotrasfusioni in corso d'intervento e nel postoperatorio.

Il drenaggio è stato rimosso tra la 1° e la 6° giornata postoperatoria; in nessun paziente è stato rilevato leakage biliare.

In tutti i pazienti è stato registrato un incremento postoperatorio dei valori della bilirubina e delle transaminasi, la cui normalizzazione si è osservata tra la terza e la settima postoperatoria.

In sette pazienti (22,5%) si è verificato un rialzo febbrile con temperatura $<38^{\circ}\text{C}$, risoltosi tra la seconda e la quarta giornata postoperatoria. La degenza media postoperatoria è stata di 6,1 giorni (range 3-16 giorni). Non è stato registrato nessun caso di mortalità peri- e postoperatoria.

All'esame istopatologico, il diametro medio delle lesioni trattate è stato di 2,6 cm (range 1,2-9,5 cm). L'esame del resecato ha inoltre evidenziato che in tutti i casi i margini di resezione erano indenni, con una distanza media dalla neoplasia di 1,3 cm (range 0,4-2,6 cm).

Discussione

Nel corso degli ultimi decenni i notevoli progressi registrati nel campo della chirurgia resettiva epatica hanno consentito di ridurre in maniera sempre più significativa l'incidenza delle complicanze intra- e postoperatorie e della mortalità perioperatoria. In particolare l'impiego di diversi supporti tecnologici sempre più efficaci si è rivelato di notevole ausilio per la riduzione delle emorragie intra- e postoperatorie, che rappresentano la complicanza più temibile di una chirurgia complessa e che spesso viene condotta con tecniche diverse e con un approccio legato alle preferenze ed alla confidenza del chirurgo con le diverse tecniche ed i diversi supporti disponibili.

La complessità degli interventi di resezione epatica e l'elevato rischio di emorragie sono correlate da un lato alla ricca vascolarizzazione del parenchima epatico, che riceve sia il flusso arterioso che quello portale, dall'altro alle possibili anomalie vascolari e di drenaggio biliare.

I dati riportati in letteratura evidenziano, peraltro, come nei pazienti sottoposti a resezione epatica per HCC il sanguinamento rappresenti un fattore prognostico sfavorevole. Infatti per ogni unità di sangue trasfuso il rischio della recidiva neoplastica e della mortalità aumenta rispettivamente del 5% e del 7%⁸. Da qui l'esigenza di realizzare interventi resettivi riducendo al massimo le perdite ematiche intraoperatorie e scongiurando le emorragie e il leakage biliare nel postoperatorio.

Al fine di ottenere un'emostasi efficace sono stati adottati nel tempo molteplici accorgimenti che vanno dall'anestesia ipotensiva, basata sul mantenimento di una bassa pressione venosa centrale durante il tempo resettivo, a tutta una varietà di tecniche che in molti casi prevedono anche un contemporaneo utilizzo di più presidi a seconda delle preferenze e dell'esperienza dell'operatore. In tale contesto vanno annoverate le metodiche del clampaggio vascolare, tra cui la manovra di Pringle, l'uso di diversi devices dedicati per la dissezione parenchimale, e in particolare strumenti basati sull'utilizzo di ultrasuoni, di energia elettrotermica o a getto d'acqua e i più moderni manipoli a radiofrequenza.

Tuttavia, nessuna tra le suddette procedure sembra avere ad oggi evidenziato caratteristiche tali da associare alla semplicità d'uso una facile riproducibilità ed una costante e sovrapponibile efficacia. Inoltre la maggior parte di esse non consente di eliminare del tutto e in tutti i casi le perdite ematiche provenienti dalle più piccole strutture vascolari, né di evitare il leakage biliare che si origina dai dotti di calibro minore.

Nonostante l'utilizzo di device dedicati alla chirurgia epatica sia largamente diffuso, al fine di migliorare il controllo dei sanguinamenti diffusi dalla trancia di resezione e per ottenere un'ottimale chiusura delle

strutture biliari, nel corso di questi ultimi anni si è fatto sempre più frequente il ricorso all'uso di collanti tissutali a base di fibrina ⁹.

I collanti tissutali a base di fibrina, a differenza dei materiali adesivi sintetici, sono biocompatibili. La degradazione e il riassorbimento del coagulo avviene attraverso i normali processi fisiologici conclusivi della cascata coagulativa ed inoltre non sono associati a processi infiammatori o di necrosi tissutale. Essi derivano principalmente dai componenti plasmatici purificati e virologicamente inattivati, in particolare fibrinogeno umano e trombina, insieme a variabili quantità di fattore XIII, agenti antifibrinolitici (come l'aprotinina) e calcio cloruro. I collanti tissutali possono essere applicati mediante una siringa, uno spray o altri strumenti o formulazioni. Quando fibrinogeno e trombina si combinano, durante l'applicazione del prodotto, si ha la conversione del fibrinogeno in monomeri di fibrina, i quali polimerizzano determinando la formazione di un coagulo semirigido che è capace di interagire con le strutture tissutali. Questi processi sono essenziali per stimolare l'adesione dei fibroblasti e la loro crescita orientata nel contesto del coagulo. Mimando e potenziando i fisiologici stadi finali della cascata coagulativa, i collanti tissutali consentono di arrestare le eventuali perdite ematiche post-operatorie e infine i loro prodotti vengono degradati dai meccanismi fibrinolitici dell'organismo in poche settimane.

Le differenze tra i prodotti attualmente disponibili in commercio derivano dalle diverse formulazioni e dalla variazione nella concentrazione dei componenti chiave. Questo determina la formazione di coaguli aventi differenti proprietà che riguardano parametri quali la velocità di formazione del tappo di fibrina, la forza di adesione e il tempo di degradazione.

I dati riportati in letteratura evidenziano come i prerequisiti per un'ottimale emostasi siano due: il contenuto di proteine coagulabili e l'efficacia nel combinare fibrinogeno e fibrina da parte del device applicativo ¹⁰. È stato inoltre rilevato come l'utilizzo di collanti tissutali a base di fibrina migliora

il tempo dell'emostasi rispetto agli agenti emostatici topici tradizionali ¹¹.

Nel corso delle ultime fasi della nostra esperienza in chirurgia resettiva epatica, abbiamo applicato sulla trancia di resezione una spugna medicata, costituita da una matrice di collagene rivestita da uno strato secco di fibrinogeno e trombina umana, TachoSil®. A contatto con fluidi fisiologici, quali sangue, linfa o soluzione fisiologica salina, i componenti del rivestimento della spugna si dissolvono e diffondono parzialmente sulla superficie della ferita; a questo segue la reazione fibrinogeno-trombina che dà inizio all'ultima fase della normale coagulazione del sangue. Il fibrinogeno viene convertito in monomeri di fibrina che polimerizzano spontaneamente in coaguli di fibrina, che fanno aderire saldamente la spugna di collagene alla superficie della ferita. Si costituisce quindi un legame incrociato tra le molecole della fibrina per azione del fattore endogeno XIII, creando un reticolo saldo e meccanicamente stabile con proprietà adesive e sigillanti.

Nella nostra esperienza abbiamo utilizzato il TachoSil® in una serie consecutiva di 31 casi, sottoposti a resezione epatica mediante device bipolare a radiofrequenza, con una tecnica che prevede la precoagulazione del parenchima epatico lungo una linea predeterminata e la sezione con bisturi a lama fredda, estendendo l'indicazione anche ai pazienti che non presentavano significative perdite ematiche intraoperatorie dalla trancia epatica.

Abbiamo osservato un rapido ed efficace controllo intraoperatorio dei piccoli sanguinamenti dopo apposizione della spugna emostatica e non abbiamo rilevato nel postoperatorio, in nessuno dei pazienti, significativi sanguinamenti o leakage biliare. L'estensione della indicazione all'utilizzo della spugna anche ai pazienti che non presentavano perdite ematiche dalla trancia di sezione è stata dettata dalla esigenza di garantire la miglior protezione possibile dal rischio di emorragia o leakage biliari postoperatorio da una trancia sulla quale non vengono sostanzialmente eseguite legature o apposte clips, ma sulla quale l'emostasi è

garantita esclusivamente dalla precoagulazione con il manipolo a radiofrequenza.

I nostri risultati confermano quanto evidenziato in uno studio prospettico randomizzato ¹¹, che ha dimostrato la superiorità del TachoSil® rispetto al device a gas-argon nel raggiungimento di due obiettivi fondamentali quali la riduzione del tempo medio di emostasi e del sanguinamento postoperatorio calcolato sulla base della concentrazione di emoglobina nel liquido di drenaggio.

Sulla base della nostra esperienza riteniamo che il TachoSil® possa contribuire a determinare una ottimale azione emostatica ed una altrettanto efficace biliostasi, nei pazienti sottoposti a resezione epatica mediante device a radiofrequenza, contribuendo alla riduzione delle complicanze postoperatorie.

Riassunto

Obiettivo. L'emorragia rappresenta un'importante complicanza della chirurgia resettiva epatica. L'obiettivo di questo studio è stato quello di verificare l'efficacia del TachoSil®, sul miglioramento dell'emostasi nelle resezioni epatiche eseguite con l'ausilio di un device bipolare a radiofrequenza.

Metodi. Nel periodo compreso tra luglio 2008 e giugno 2010 sono state effettuate 31 resezioni epatiche minori utilizzando un device bipolare a radiofrequenze, senza clampaggio del peduncolo epatico. Al termine della resezione è stata posizionata sulla trancia di resezione il TachoSil®, una spugna medicata costituita da una matrice di collagene rivestita da uno strato secco di fibrinogeno e trombina umana.

Risultati. La perdita ematica media intraoperatoria dalla trancia epatica è risultata di 56,1 ml (range 0-300 ml). Non sono state eseguite emotrasfusioni in corso d'intervento e nel postoperatorio. Il drenaggio è stato rimosso tra la 1° e la 6° giornata postoperatoria.

Conclusioni. Sulla base della nostra esperienza riteniamo che il TachoSil® possa contribuire a determinare una ottimale azione emostatica nei pazienti sottoposti a resezione epatica con device a radiofrequenza, contribuendo alla riduzione delle complicanze postoperatorie.

Parole chiave: Resezione epatica - Emostasi - Fegato, malattie.

Bibliografia

1. Cunningham JD, Fong Y, Shriver C, Melendez J, Marx WL, Blumgart LH. One hundred consecutive hepatic resections: blood loss transfusion and operative technique. Arch Surg 1994;129:1050-6.
2. Takajama T, Makuuchi M, Kubota K, Harihara Y, Hui AM, Sano K *et al.* Randomized comparison of ultrasonic vs. clamp transection of the liver. Arch Surg 2001;136:922-8.
3. Segawa T, Tsuchiya R, Furui J, Izawa K, Tsunoda T, Kanematsu T. Operative results in 143 patients with hepatocellular carcinoma. World J Surg 1993;17:663-8.
4. Chiappa A, Zbar AP, Bertani E, Biella F, Staudacher C. Hepatic resection for hepatocarcinoma in cirrhotic patient. Chir Italiana 1999;51:345-54.
5. Ziparo V, Balducci G, Lucandri G, Mercantini P, Di Giacomo G, Fernandes E. Indications and results of resection for hepatocellular carcinoma. Eur J Surg Oncol 2002;28:723-8.
6. Ayav A, Bachellier P, Habib NA, Pellicci R, Tierris J, Milicevic M *et al.* Impact of radiofrequency assisted hepatectomy for reduction of transfusion requirements. Am J Surg 2007;193:143-8.
7. Sandonato L, Cipolla C, Fulfaro F, Lo Re G, Latteri F, Terranova A *et al.* Minor hepatic resection using heat coagulative necrosis. Am Surg 2009;75:1213-9.
8. Farges O, Malassagne B, Flejou JF, Balzan S, Sauvanet A, Belghiti J. Risk of major liver resection in patient with underlying chronic liver disease: a reappraisal. Ann Surg 1999;229:210-5.
9. Dickneite G, Metzner H, Pfeifer T, Kroez M, Witzke G. A comparison of fibrin sealants in relation to their in vitro and in vivo properties. Thromb Res 2003;112:73-82.
10. Schwartz M, Madariaga J, Hirose R, Shaver TR, Sher L, Chari R *et al.* Comparison of a new fibrin sealant with standard topical hemostatic agents. Arch Surg 2004;139:1148-54.
11. Frilling A, Stavrou GA, Mischinger HJ, de Hemptinne B, Rokkjaer M, Klempnauer J *et al.* Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as haemostatic agents during liver resection: a randomized prospective trial. Langenbecks Arch Surg 2005;390:114-20.