

INDICE

• Premesse	pag. 2
• Termoablazione	pag. 4
a) Principi fisici	pag. 4
b) Applicazione clinica	pag. 8
c) Valutazione di efficacia intraoperatoria	pag. 13
• Nostra esperienza	pag. 20
a) Ecografia intra-operatoria	pag. 20
b) Termoablazione	pag. 22
• Conclusioni	pag. 24
• Bibliografia	pag. 26
• Iconografia	pag. 31

PREMESSE

Le neoplasie epatiche primitive e secondarie hanno una rilevante importanza sociale per l'incidenza, le difficoltà di trattamento e la prognosi infausta nelle forme più avanzate.

Negli ultimi anni come in tutti i settori della medicina anche in chirurgia epatica si è assistito ad un sensibile progresso tecnologico che ha modificato l'approccio del chirurgo. In questo settore si è avuto un sensibile miglioramento nell'ottimizzare l'identificazione e la caratterizzazione delle lesioni grazie all'introduzione della TC multistrato (con collimazioni dell'ordine di 2-3 mm); alla possibilità di disporre di apparecchiature RM di nuova generazione con acquisizioni ultrarapide ed all'introduzione delle metodiche PET con ^{18}F -FDG e TAC-PET.

Le metodiche diagnostiche intraoperatorie rivestono un ruolo fondamentale per migliorare la stadiazione e conseguentemente la radicalità oncologica. In particolare l'EIO, con i suoi vari campi d'applicazione, è attualmente la metodica migliore grazie alla facilità di

esecuzione e di alta sensibilità e specificità, ed elevato potere di risoluzione con la possibilità di individuare lesioni ≥ 5 mm di diametro. L'impiego dell'ecografia intraoperatoria (EIO), introdotta in Europa nel 1987 dalla scuola francese di Bismuth⁽¹⁰⁾ e in seguito in Italia da Gozzetti⁽²⁶⁾ è ormai routinario comportando spesso una modifica della tattica chirurgica

Accanto al perfezionamento delle metodiche d'imaging pre- e intraoperatorio, lo sviluppo della chirurgia laparoscopica e l'introduzione di alcune tecniche complementari o alternative alla chirurgia (RF, Alcolizzazione e altre) hanno ampliato il numero di pazienti trattabili e migliorato i risultati oncologici.

Scopo dello studio presente è stato quello di valutare l'impatto di queste tecnologie sul comportamento chirurgico ed in particolare come l'associazione tra EIO e RF possa ottimizzare l'applicazione di questa recente metodica.

TERMOABLAZIONE

L'ARF, descritta per la prima volta da Rossi⁽⁵³⁾ nel 1993, è stata impiegata nel trattamento di diversi tumori solidi, (ad es.: prostata , mammella) ma la sua applicazione più comune riguarda i tumori epatici. Diversi trial clinici hanno sottolineato i risultati migliori dell'ARF rispetto ad altre tecniche “ablative” in termine di necrosi complete e percentuali di recidive (fig. 1).

L'ablazione con radiofrequenze (ARF) o radiotermoablazione (RITA) è una tecnica di distruzione tissutale in situ che utilizza l'energia termica generata dalla corrente elettrica alternata ad alta frequenza. Come la crioablazione, l'ARF si utilizza principalmente come mezzo di ablazione tumorale locale. In più studi è enfatizzato la relativa sicurezza della metodica con percentuali di complicità dello 0 – 12% e mortalità spesso dello 0%.

a) **Principi fisici**

I meccanismi di base dei dispositivi ARF sono essenzialmente identici a quelli dell'elettrocauterio monopolare, tranne il fatto che

l'ARF provoca un riscaldamento più lento e diffuso dei tessuti, invece della rapida carbonizzazione indotta dall'elettrocauterizzazione.

L'ARF provoca una necrosi coagulativa delle neoplasie primitive e secondarie del fegato. Viene utilizzato un ago elettrodo di 15 – 18G collegato ad un generatore di radiofrequenza ed introdotto nella lesione. Precedenti studi hanno dimostrato che l'ARF determina una diffusa ed omogenea necrosi coagulativa estesa al tessuto epatico perilesionale, per cui fornisce un'efficace citoreduzione. In presenza di lesioni < 4 cm è grado di determinare una necrosi completa e definitiva del tumore. L'ipertermia interstiziale può essere ottenuta sia con laser sia con onde a radiofrequenza (RF), introducendo in un tessuto una fibra laser o un ago a radiofrequenza con microonde.

Le onde RF sono una banda di radiazioni elettromagnetiche suddivise, in base alla loro frequenza, in onde a bassa frequenza (fino a 300 KHz), a frequenza intermedia (fino a 3 MHz), ad alta frequenza (fino a 300 MHz) e in microonde, che hanno una lunghezza d'onda fino ad 1 mm e una frequenza fino a 2500 MHz.

I sistemi ARF consistono in una sonda isolata, con un'estremità conduttiva connessa al generatore, più una messa a terra. Il riscaldamento del tessuto vivente al di sopra di 50°C causa denaturazione delle proteine intracellulari e distruzione delle membrane. Il riscaldamento del tessuto tramite ARF può essere controllato in due modi. Alcune sonde ARF contengono un termistore che misura la temperatura all'estremità della sonda stessa. Quando la temperatura raggiunge i 90°C e viene mantenuta per 3-6 minuti, il riscaldamento tessutale è sufficiente a distruggere le cellule situate a distanza di almeno 1,5 cm dalla punta della sonda. Il secondo metodo di valutazione dell'efficacia del riscaldamento tessutale prodotto dall'ARF consiste nel monitoraggio dell'impedenza dei tessuti. Il riscaldamento fa aumentare l'impedenza al flusso elettrico. Con l'ARF, quando aumenta la zona di energia termica, si osserva un innalzamento logaritmico dell'impedenza; quindi, il rapido aumento dell'impedenza può essere utilizzato come una misura d'efficacia del riscaldamento tessutale.

Il circuito elementare di un sistema RF si completa collegando le due uscite del generatore a RF con i due elettrodi situati sul corpo del paziente, che diviene un elemento fondamentale del circuito (Fig. 2).

L'elettrodo attivo è costituito da una superficie molto piccola (come un ago), che corrisponde alla superficie dell'ipertermia; l'elettrodo dispersivo è un'area di larghe dimensioni che non è sede di riscaldamento

L'elettrodo attivo è di acciaio rivestito da un sottile strato di plastica (0.1 mm di spessore) ed ha una punta, o degli aghi espansibili dotati di uncini laterali della lunghezza di 1-2 cm così da ottenere un aumento dell'area irraggiante.

Con la tecnica a RF una corrente alternata passa dal tratto scoperto dell'ago elettrodo al tessuto.

L'agitazione ionica così prodotta attorno all'elettrodo, provoca riscaldamento tipo resistivo dove il calore è generato nel tessuto e da questo trasferito all'ago elettrodo.

Le dimensioni della lesione termica dipendono dalla temperatura raggiunta dal tessuto circostante l'elettrodo, dalle dimensioni della punta dell'ago elettrodo e dal tempo di esposizione.

La dimensione della sfera di distruzione termica dipende dall'intensità applicata e dal grado di dissipazione del calore da parte dei tessuti e dei vasi ematici, dalla durata del trattamento e dalle dimensioni dell'ago⁽⁴⁸⁾. (fig. 3)

Per aumentare l'area di distruzione, i più recenti aghi ARF presentano diramazioni multiple ad uncino dell'elettrodo, che si dispiegano dopo il suo posizionamento ecoguidato (Fig. 4A e B). Gli aghi con diramazione multiple possono aumentare l'area di distruzione fino a più di 3 cm di diametro.

b) Applicazione clinica

Le ME, come già ribadito, rappresentano insieme al chirurgo uno dei fattori maggiormente condizionanti la prognosi dei pz., ma al momento non è standardizzato se il trattamento di queste lesioni debba avvenire in un tempo con l'intervento chirurgico per il tumore primitivo

o differire l'ablazione delle ME per evitare uno stress eccessivo al paziente.

Il risultato del trattamento viene documentato da una diminuzione dei livelli sierici del AFP e dalla normalizzazione dei test epatici (bilirubinemia totale e frazionata, AST, ALT, ALP, γ GT).

L'ablazione con radiofrequenze dei tumori del fegato può essere eseguita con le tecniche chirurgiche a cielo aperto, laparoscopica o per via percutanea. Con ciascuno di questi tre approcci si localizza il tumore e si posiziona la sonda ARF sotto guida ecografica.

La scelta tra i 3 approcci va individualizzata secondo il caso e Curley⁽¹⁸⁾ ha cercato di schematizzare le indicazioni in base ad alcune caratteristiche delle metastasi e del paziente (tabella 1)

Tab. 1 – ARF : criteri di scelta tra diversi approcci ⁽¹⁸⁾			
Parametri	Percutaneo	Chirurgico	
		Laparoscopico	Laparotomico
Numero ME	<3	1-2	Multiple
Dimensioni ME (cm)	< 3	4-5	>5
Localizzazione ME	Periferica	Centroparenchimali, cupola epatica, confinanti con strutture vascolari	
Altro			Pregressi interventi

In caso di lesioni primitive inoperabili si procede di solito all'esecuzione percutanea ecoguidata della termoablazione, metodica che viene utilizzata anche per le metastasi epatiche da cancro del tratto digerente, in particolare stomaco e colon-retto comparse in seguito all'atto chirurgico. L'ARF con tecnica percutanea ha il vantaggio di essere meno invasiva. E' indicata per pazienti con tumori non resecabili

$\leq 5\text{cm}$, scarsa riserva funzionale o grave compromissione epatica⁽³⁶⁾. La via percutanea presenta limiti in caso di tumori superficiali vicino al diaframma e altri organi (colon, stomaco, colecisti) per possibili lesioni iatrogene ed un rischio potenziale di disseminazione neoplastica attraverso i punti di applicazione. Il 12,5% di trentadue pazienti sottoposto ad ARF in uno studio spagnolo presentava impianto neoplastico istologicamente evidenziato nelle sedi di passaggio dell'ago a 4-18 mesi dal trattamento⁽³⁸⁾. Questo rischio è decisamente più alto rispetto all'alcolizzazione (0,6 – 1%) ed è forse attribuibile al maggior calibro degli aghi adoperati nell'ARF⁽⁴⁸⁾ ed all'esplosione cellulare intratumorale dovuta alla elevata temperatura.

Questi limiti possono essere superati dall'applicazione dell'ARF intraoperatoria laparoscopica o laparotomica.

L'ARF a cielo aperto permette un esame ecografico intraoperatorio del fegato più sensibile, fornisce un facile accesso all'intero organo e consente di eseguire la manovra di Pringle, che, riducendo la dispersione di calore del flusso ematico portale, può aumentare l'area di necrosi e quindi l'efficacia dell'ARF⁽¹⁸⁾. L'ARF laparoscopica

rappresenta un valido compromesso, ma presenta dei limiti rispetto alla metodica “open”. In laparoscopia tutte le regioni epatiche non sono facilmente accessibili, la manovra di Pringle può risultare più difficile e le sonde adoperate sono meno maneggevoli⁽⁴⁸⁾.

Non in ultimo, un punto fondamentale è la possibilità di evidenziare on corso di chirurgia laparoscopica e/o open le lesioni misconosciute all’imaging preoperatorio, come enfatizzato da Wood⁽¹⁸⁾ che riporta al proposito una percentuale del 38% su 66 casi a testimonianza della superiorità dell’approccio chirurgico rispetto al trattamento percutaneo.

Per i tumori intraepatici piccoli si spinge l’elettrodo ad ago al centro della massa. Per i tumori più grandi (maggiori di 3 cm) si passa l’ago attraverso la massa neoplastica e lo si posiziona sulla sua superficie posteriore. L’ago viene successivamente ritirato ed ancorato a intervalli di 2-2,5 cm all’interno del tumore. Le masse neoplastiche di grosse dimensioni possono richiedere passaggi multipli dell’elettrodo, e diverse applicazioni della corrente per ogni passaggio. Solo una volta che l’ecografia ha confermato che l’elettrodo ARF è adeguatamente

posizionato, si attiva cominciando con 50 watt e incrementando l'intensità di 10 watt ogni 60 secondi, fino ad un massimo di 90 watt. Si applica la corrente senza soluzione di continuità fino allo spegnimento automatico, cioè la rapida caduta dell'intensità emessa quando l'impedenza tessutale aumenta notevolmente con la necrosi coagulativa.

Dopo una pausa di 30 secondi, si riapplica un'intensità pari al 75% del massimo precedentemente raggiunto, fino al successivo spegnimento automatico.

c) Valutazione di efficacia intraoperatoria

Mentre si applica la corrente, si controlla ecograficamente l'area di ablazione tessutale per rilevare la zona di coagulazione indicata dall'aumento dell'ecogenicità. Per le lesioni superficiali bisogna fare attenzione che gli organi o le strutture confinanti (ad es.:colon, stomaco o diaframma) non siano danneggiati dall'energia termica. Per molte lesioni di superficie, come precedente accennato, l'ablazione percutanea è più rischiosa, e di conseguenza è preferibile un approccio a cielo aperto o laparoscopico per separare le strutture adiacenti dalla superficie epatica che deve essere coagulata. L'esperienza iniziale con l'ARF nel

trattamento dei carcinomi epatici si è dimostrata incoraggiante e, in molti centri, l'ARF ha sostituito la crioablazione come metodo elettivo per il trattamento dei tumori del fegato non resecabili.

Alla luce di un'esperienza decennale in campo di ecografia intraoperatoria, si è cercato di valutare in che modo l'EIO possa agevolare l'applicazione della RITA per il trattamento delle ME in corso di laparotomia e laparoscopia.

L'ARF va classificata tra le procedure per l'ablazione tumorale "guidata dalla diagnostica" traducendo letteralmente il termine inglese "image guidance". Il termine "guidance" si riferisce ad alcune metodiche di imaging (fluoroscopia, ecografia, TC, RMN) utilizzate durante atti terapeutici la cui azione può essere sintetizzabile in 5 modalità: pianificazione, centraggio o "targeting", monitoraggio, controllo e valutazione della risposta terapeutica.

Tralasciando il primo e l'ultimo punto per cui sono previste tecniche di imaging diverse dall'EIO, quest'ultima assume un ruolo fondamentale nel "targeting", monitoraggio e controllo della procedura.

Il targeting è il primo passo dell'ARF e comprende il posizionamento dell'elettrodo all'interno della neoplasia. L'operatore segue attentamente sul monitor ecografico l'introduzione dell'ago nella lesione così da posizionare la punta in modo corretto. L'EIO risulta indispensabile per posizionare l'ago elettrodo (fig. 5A e B). Solo con il giusto centraggio della lesione si può ottimizzare l'effetto prodotto all'interno della ME. A questo punto si aprono gli uncini che devono comprendere tutta la lesione tumorale e diffondere in modo uniforme la corrente.

L'EIO presenta qualità ideali a tal fine, consentendo infatti una precisa delimitazione topografica del tumore e della anatomia circostante, accresciuta ancor più dalla capacità di fornire immagini "real time" nonché scansioni multiplanari.

Una volta centrata la lesione, l'operatore deve accertarsi dell'effetto terapeutico, ovvero monitorare la procedura.

Le variazioni dell'imaging che si verificano durante il trattamento possono e devono essere usate per valutare gli effetti terapeutici. L'effetto stesso della corrente è seguito intraoperatoriamente, in tempo

reale notando sullo schermo ecografico le variazioni macroscopiche della lesione. Dopo attivazione del generatore si ha una zona iperecogena con un sottile alone periferico (Fig. 6A e B -7- 8).

In primo luogo va controllato che il tumore sia incluso nella zona di ablazione e che le strutture adiacenti né siano risparmiate.

L'operatore può utilizzare queste informazioni per riposizionare eventualmente l'ago elettrodo. La guida ecografica consente di ottimizzare le possibilità di una completa ablazione con margini liberi. Curley al proposito riporta il 100% di ablazioni complete in 65 HCC trattati con ARF laparoscopica e/o laparotomica rispetto al 7,1% di insuccessi con tecnica per cutanea ⁽¹⁸⁾.

Punto fondamentale della procedura per valutare la corretta necrosi coagulativa è il raffronto tra l'immagine della neoplasia ottenuta prima dell'ARF e le informazioni del monitor al termine della stessa.

In letteratura si è cercato di standardizzare le informazioni dell'imaging, creando una classificazione dei tumori in base alle loro dimensioni così da favorire un confronto tra diverse esperienze. Alcuni autori hanno suddiviso le lesioni stabilendo come limite 2, 2,5, 3 e 5 cm

di diametro per definire i tumori “piccoli” e 5- 10 cm per quelli “grandi”.

Goldberg ⁽²²⁾ ha modificato questa classificazione dividendo i tumori in piccoli (≤ 3 cm), medi (3- 5 cm) e grandi (> 5 cm).

La valutazione della necrosi coagulativa presenta al momento limiti di risoluzione inferiori a 2- 3 mm.

Per il controllo dei risultati dell'ARF in letteratura gli autori preferiscono il termine “zona di ablazione” per descrivere la regione o zona che è stata trattata a quello di “lesione” per evitare di generare confusioni con neoplasie residue e recidive.

Ci sono due tipi segni evidenziati dopo procedura ablativa, uno relativo ad una diminuzione della perfusione e l'altro in cui si ha un'alterazione dell'intensità di segnale a questi ultimi si riferisce l'EIO durante la quale, come in precedenza accennato, si ha visione di un aumentata ecogenicità all'interno e subito attorno alla lesione neoplastica della durata di circa 30- 90 minuti. Queste variazioni ecografiche sono dovute alla formazione di microbolle di vapore acqueo e detriti cellulari generati dalla vaporizzazione tessutale; sono un

importante guida per l'estensione della distruzione tumorale, pur non avendo un'attendibilità del 100% circa la reale estensione della necrosi coagulativa per rischi di sovra o sottostadiazione ed a differenza della crioablazione, il monitoraggio è meno preciso⁽⁴⁸⁾. Detto limite è ancora più evidente in caso di tumori di maggiori dimensioni quando si rendono necessarie più applicazioni di ARF.

Risulta così fondamentale in follow-up serrato con l'ausilio di TAC con mdc, RMN o TC PET. Successivamente come evidenziato in corso di follow-up l'area presenta un'ecogenicità mista.

Goldberg⁽²²⁾ ritiene fondamentale definire questo evento “zona di transizione iperecogena” per rimpiazzare altri termini, a suo avviso impropri, riportati in letteratura per descrivere lo stesso effetto (nube o tempeste ecografiche, “out gassing” vaporizzazioni di microbolle).

Altro parametro fondamentale per considerare appropriato il trattamento è l'adeguatezza dei margini di ablazioni. Per ottenere una completa distruzione del tumore la necrosi coagulativa deve necessariamente comprendere i limiti della neoplasia. Un corretto

trattamento deve interessare 0,5- 1 cm di tessuto circostante,
presumibilmente sano, descritto come margine ablativo.

NOSTRA ESPERIENZA

A) Ecografia Intraoperatoria (EIO)

Nella nostra esperienza sono stati utilizzati due apparecchi ecografici: “Hitachi Spazio” e “Bruel & Kjaer 3535” , con sonde lineari da 5 e 7.5 mhz e endolaparoscopiche da 5 MHz. La sonda sterilizzata è posta a diretto contatto con la superficie epatica così da ottenere una buona valutazione del parenchima.

In chirurgia open per lo studio delle neoplasie epatiche si procede senza sezionare il legamento rotondo. Si inizia dal lobo destro, ispezionando in senso antiorario i vari segmenti, e poi si passa al lobo sinistro. Viene controllata dapprima la faccia anteriore e poi quella posteriore, ottenendo così una mappa esatta dell’architettura epatica. Le lesioni individuate vengono delimitate esattamente, e si evidenziano i rapporti vascolari con il “colordoppler” (Fig. 9).

La durata media dell’esame è di 7 minuti (range 6-11 min.) In corso di laparoscopica si utilizzano trasduttori B-mode real-time, di

particolare conformazione e maneggevolezza (sonde orientabili con 4 gradi di mobilità dell'estremità) (Fig. 10).

Grazie alla flessibilità del trasduttore si ottiene un adeguato “contatto acustico” con tutti i segmenti epatici.

Tempo indispensabile prima dell'esplorazione che avviene in modo analogo a quanto descritto in chirurgia “tradizionale”, è rappresentato dall'induzione dello pneumoperitoneo, che nella nostra esperienza viene sempre eseguito con tecnica “open”. Dopo aver raggiunto la pressione addominale di ≤ 12 mmHg si procede all' introduzione degli altri trocars, di cui uno da 11 mm in sede sottoxifoidea per l'introduzione della sonda ecografica (fig. 11)

L'EIO è sempre preceduta da una visualizzazione completa della cavità addominale per la stadiazione del tumore o per la possibilità di eventuali patologie associate.

La durata media dell'esame è stata in media di 15 min (range 7-18 min.).

Da un'esperienza globale di 412 EIO effettuate nel periodo 2001-05 in cui l'EIO è stata eseguita di routine in 195 interventi di chirurgia

epatobiliare (120 colelitiasi, 58 epatocarcinomi di cui 38 su cirrosi, 17 idatidosi), e 212 interventi per cancro del colon-retto, abbiamo isolato 16 pz in cui è stata effettuata la radio termo ablazione (RITA) per lesioni neoplastiche.

Le condizioni generali dei pz sono state valutate in accordo con la classificazione della American Society of Anesthesiologists (ASA): 3 pz erano ASA I, 12 ASA II e 1 ASA III.

Tutti i pazienti erano stati sottoposti preoperatoriamente ad ecografia epatica ed a TAC con mezzo di contrasto.

Alla EIO si sono avute informazioni aggiuntive in due casi (3 cisti epatiche $\leq 0,5$ cm, e 1 angioma epatico).

b) Termo-Ablazione (RITA)

Dal 2003 abbiamo fatto ricorso alla RITA in 16 casi, 10 affetti da un carcinoma del colon-retto (2 colon dx, 3 colon sn e 5 sigma-retto) e 6 da neoplasia gastrica. (fig. 12).

Le indicazioni alla RITA sono state le seguenti:

- presenza ME associate ad un carcinoma del tratto gastroenterico
- ME metacrone resecabili multiple con diam. < 5 cm.

- Metastasi recidive dopo resezione, uniche o multiple, comparse durante il follow-up.

Le lesioni erano tutte inferiori a 5 cm, singole in 12 casi e multiple in 4 (3 pz. con 2 lesioni ed uno con 3).

I pazienti erano di sesso maschile nell'80% ed avevano età media di 57 anni (range 39-71).

In tutti casi si è proceduto alla RITA sotto guida ecografica .

La metodica ha avuto una durata media di 20 minuti (range 10'- 35').

Non si sono verificate complicanze intraoperatorie e la mortalità è stata nulla. Nel postoperatorio in 6 casi si è avuta in prima giornata una sintomatologia dolorosa all'ipocondrio destro di moderata entità regredita con terapia analgesica.

Il follow-up (da un un minimo di 60 giorni ad massimo di 24 mesi) ha compreso periodicamente visite ambulatoriali, esami ematochimici e strumentali. Non si sono registrati decessi tra i 16 paz. trattati. La ripresa locale della malattia si è avuta in un solo caso a 15 mesi dalla RITA.

CONCLUSIONI

L'EIO conserva sempre un ruolo di primo piano in chirurgia epatica, anche se le tecniche d'imaging preoperatorio di ultima generazione hanno buona accuratezza diagnostica. Il suo impiego deve essere routinario, essendo una metodica sicura, di facile esecuzione e costi contenuti. Fornisce inoltre al chirurgo in tempo reale informazioni aggiuntive, relativamente ai rapporti che le lesioni contraggono con le strutture circostanti (diramazioni biliari e/o vascolari).

L'importanza dell'EIO non è solo nel fornire informazioni aggiuntive all'imaging preoperatoria, ma un suo ruolo rilevante al momento è quello di "guida" intraoperatoria per il chirurgo.

L'EIO facilita l'operatore nel documentare le lesioni e effettuare resezioni "ecoguidate" valutando i rapporti topografici delle lesioni con vasi e dotti biliari principali.

In tal senso si inserisce anche l'applicazione dell'EIO in sinergia con l'ARF. L'ausilio delle informazioni ecografiche intraoperatorie in corso

di RITA testimoniano in tempo reale la corretta esecuzione e l'efficacia di questo trattamento.

Prescindendo dalla valutazione oncologica dell'ARF definibile solo con grossi trials e follow up a lungo termine, i nostri dati, anche se numericamente contenuti, sono incoraggianti e ci spingono a proseguire in tal senso, confermando quanto riportato in letteratura relativamente alla sicurezza, alla facile esecuzione ed alla necessità di utilizzare sempre l'ecografia accanto allo strumentario per ARF. Ulteriori progressi sono auspicabili con il perfezionamento dell'ARF e con l'uso routinario dei mezzi di contrasto ultrasonografici che renderanno questa metodica ancora più sensibile ed affidabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Abdalla EK. et al: Recurrence and Outcomes Following Hepatic resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgery*. Vol. 239, No 6, June 2004
2. Abitabile P., Zund M., Stieger R., Lange J.: RITA – Rradiofrequency induced tumor ablation: effiziente und komplikationsarme lokale kontrolle beim inoperablem lebertumor. *Klinik für Chirurgie Kantonsspital St. Gallen*.
3. Allgaier H.P., Zuber I., Deibert P., Blum H.E.: Radiofrequenzthermoablation. erste ergebnisse eines neuen perkutanen verfahrens bei der hicht-chirurgischen behandlung des hepatozellularen karzinoms – Abteilung Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg.
4. Angelini L, et all.: Intraoperative echography: the state of the art. *Ann Ital Chir* 1999 Mar-Apr;70(2) ;223-30
5. Berber E. Rogers S: et al. “Predictors of survival after laparoscopic radiofrequenzy thermal patocellular : a prospective study”.*Surg Endosc*. 2005 May; 19(5): 710-4, Epub 2005 Mar 11.
6. Berber E. Pelley R. et al. “Predictors of servival after radiofrequenzy thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study”. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 1;23(7): 1358-64. Epub 2005 Jan 31.
7. Berber E, Senatore et al. “Laparoscopic radiofrenzy ablation of liver tumors combined with colorectal procedures”. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2004 Aug ;14(4) :186-90.
8. Berber E, Siperstein AE. “Laparoscopic ultrasound”.*Surg Clin Noreth Am*. 2004 Aug; 84(4):1061-84, vi.
9. Berber E, Herceg NL, et al .“Laparoscopic radiofrequency ablation of hepatic tumors;prospective clinical evaluation of ablation size comparing two treatment algorithms”.*Surg Endosc*.2004 Mar; 18(3):390-6. Epub 2004 Jan 23
10. Bismuth H., Castaing D., Garden J.: The use of operative ultrasound in surgery of primary liver tumours. *World J. Surg*. 1987; 11: 610
11. Borzio M., Borzio F., Croce A., Sala M., Salmi A., Leandro G., Bruno S.: Ultrasonography-detected macroregenerative nodules in cirrhosis: A prospective study. *Gastroenterology* 1997; 112: 1617-1623
12. Borzomati D., Arullani A., Berloco P., et all.:Efficacia del trattamento termoablativo per metastasi epatiche: risultati su 19 lesioni sottoposte a

radio termo-ablazione e chirurgia. Area di Chirurgia Generale, Libera Università Campus Bio-Medico, Roma; II Clinica Chirurgica, Università “La Sapienza”, Roma.

13. Buscarini L., Rossi S.: technology for radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *Seminars in Laparoscopic Surgery*, vol. 4, N. 2 giugno 1997
14. Castaing D, et al.: Uility of operative ultrasound in the Surgical management of liver tumors. *Ann Surg* Nov 1986;204(5):600-5
15. Castro D, Arregui Me et al: Laparoscopic ultrasound:principles and techniques. Springer Verlag 1995: 489-505
16. Cervone A., et all :Intraoperative ultrasound is essential in the management of metastatic colorectal liver lesions. *Am Surg* 2000 Jul;66(7):611-
17. Cianchi F., Pantalone D., Carassale G.: Il trattamento chirurgico delle metastasi epatiche da carcinoma coloretale . *Chirurgia*, 1993; 8: 22-26
18. Curley Steven A.: New Approaches to the Treatment of Hepatic Malignancies Radiofrequency Ablation of Malignant Liver Tumors. *Annals of Surgical Oncology*, 10(4):338 – 347 DOI: 10.1245/ASO.2003.07.017
19. Cuschieri, J. Bracken, L. Boni, : Iinitial experience with laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Endoscopy* 1999, 31(4) pp 318-321
20. Fuhrman GM, et all. : Improved survival after resection of colorectal liver metastases. *Am Surg Oncol* 1995 Nov;2(6):537-41
21. Gayowsky T., Iawatsuki S., Madariaga J.: Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and patologic resk factors. *Surgery* 1994; 116: 703-711
22. Goldberg SN, Charboneau JW, et al. «Image-guided tumor ablation : proposal for standardization of terms and reporting criteria.”. *Radiology*. 2004 Aug; 232(2).626-7; author reply 627.
23. Goldberg SN, Grassi CJ, et al. “ Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria”. *J Vasc INterv Radiol*. 2005 Jun; 16(6):765-78
24. Goletti O., Buccianti P., Chiarugi M.: Ruolo dell'ecografia laparoscopica nella stadiazione delle neoplasie gastrointestinali. *Chir.* 1994; 7: 874-881
25. Gouilat C., Ducerf C., Partensky C., Baulieux J., Berard P. : Repeated hepatic resection for colo-rectal metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1993; 19 (5): 443-447
26. Gozzetti G., Mazziotti A., Bolondi L., Cavallari A.: Intraoperative ultrasonography in surgery for liver tumours. *Surg.* 1986; 90: 523
27. Hoffman Allen L. , Sandy S. Wu, et al.: Histologic Evaluation and Treatment Outcome after Sequential Radiofrequency Ablation and Hepatic Resection for Primary and Metastatic Tumors. From the * Comprehensive Liver Disease Center, † Department of Pathology, ‡ Department of

- Radiology and St. Vincent Medical Center, and § Department of Pathology, Harbor-UCLA Medical Center, Los Angeles, California.
28. Holbrook R. F., Rodriguez - Bigas M. A, Blumenson L., Petrelli N. J.: Patterns of colorectal liver metastases according to Couinaud's segments. *Dis. Colon. Rectum*, 1995; 38: 245-250
 29. Holscher H., Stadler J.: Intraoperative ultrasonography for the detection of occult liver metastases in colo-rectal cancer. *Langenbechs Arch. Chir.* 1989; 374: 363-369
 30. Iannitti David A., et al: Hepatic Radiofrequency Ablation. *Arch Surg/Vol.* 137, Apr, 2002
 31. Izzo F., Ruffolo F., Di Muria A., et all.: Radiofrequency interstitial tissue ablation to treat primary and metastatic liver tumors. *J.Exp.Clin. Cancer Res*, 16,2, 1997
 32. Kainuma O., Asano T., Aoyama H., et all.: Recurrent hepatocellular carcinoma successfully treated with radiofrequency thermal ablation. *J of Hepatobiliary Pancreatic Surgery*, Vol6, No2, 1999
 33. Kim Y, Jung C, et al." Hyperechoic hepatic nodules : correlation of findings from Sonography, CT, and pathologic analysis". *J Clin Ultrasound*. 2004 Oct;32(8):399-410.
 34. Kuvshinoff Boris W. and Ota David M.: Radiofrequency ablation of liver tumors: Influence of technique and tumors size. Division of Surgical Oncology, Roswell Park Center Institute,. Presented at the 59th Annual Meeting of the Central Surgical Association, Pittsburgh, Pa, March 7 – 9, 2002
 35. Jolesz FA. " Future perspectives for intraoperative MRI. *Neurosurg Clin N Am*.2005 Jan;16(1):201-13.
 36. Lau W.Y., et al.: Percutaneous Local Ablative Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Review and Look Into the Future. *Annals of Surgery Vol.* 237, No.2, 171 – 179 2003 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.
 37. Lencioni R., Cioni D., Goletti O., et all.: Radiofrequency thermal ablation of liver tumors: state of the art. *Cancer J.* 2000 Vol6 (Supp 4), pp5293-5303
 38. Llovet et al Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2001, 33: 1124-9.
 39. Machi J., Oishi A.J., Morioka W.K., et all.: Radiofrequency thermal ablation of synchronous metastatic liver tumors can be performed safely in conjunction with colorectal cancer resection. *Cancer J.* 2000 Vol6 (Supp 4), pp5304-5315
 40. Machi J., Sigel B., Zaren H., Yamashita Y.: Operative ultrasonography during hepatobiliary and pancreatic surgery. *World J. Surg.* 1993; 17:640-646

41. Makuuchi M., Hasegawa H., Yamazaki S: The use of operative ultrasound as an aid to liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. *World J. Surg.* 1987; 11: 617
42. Martin RC 2nd. " Intraoperative magnetic resonance imaging ablation of hepatic tumors". *Am j Surg.* 2005 Apr; 189(4):388-94.
43. Meijer S, et al.: Intraoperative ultrasound in the detection of liver metastases. *Eur J Cancer* 1995 Jul-Aug;31A(7-8):1210-1
44. Mulier S., Mulier P. et al: Complications of radiofrequency coagulation of liver tumors. *British Journal of Surgery* 2002, 89, 1206 - 1222
45. Narilli P., Montesani C., Casagrande M., De Milito R.: Trattamento chirurgico delle metastasi epatiche da carcinoma coloretale. *Chir. Gastroent.* 1994; 2: 121-8
46. Paul M. A., et al : "Impact of intraoperative ultrasonography on treatment strategy for colorectal cancer". *Br. J. Surg.* 1994; 81:1660-63
47. Paul M. A., Mulder L., Cuesta M.: Impact of intraoperative ultrasonography on treatment strategy for colorectal cancer. *British Journal of Surgery*, 1994; 81:1660-63
48. Ping Poon RT et al: Locoregional therapies for hepatocellular Carcinoma; a critical review from the surgeon's perspective. *Annals of Surgery* vol.235, No. 4, 466-486. 2002.
49. Rafaelsen S. R., Kronborg O., Larsen C., Feuger C.: Intraoperative ultrasonography in detection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 1995; 38: 356-363
50. Renè Adam, Ellen J. Hagopian, et al. : A Comparison of Percutaneous Cryosurgery and Percutaneous Radiofrequency for Unresectable Hepatic Malignancies. *Arch Surg/Vol.* 137, Dec. 2002
51. Rhim H. " Complications of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma" *Abdom Imaging.* 2005 Jul-Aug;30(4):409-18.
52. Rhim H. " Review of asian experience of thermal ablation techniques and clinical Practice". *Int J Hyperthermia.* 2004 Nov;20(7):699-712.
53. Rhim H., Dodd III G. D., Halff G. A.: Ultrasound-guided thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Ultrasound Quarterly* Vol15, No2, pp93-102
54. Rossi S., Di Stasi M., Buscarini E., et al.: Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation of small hepatocellular carcinoma. *Cancer J.* Vol 1. No1 1995
55. Sigel B, Machi J et al: Comparative accuracy of operative ultrasonography and cholangiography in detecting common duct calculi. *Surgery* 1983; 94:715-20
56. Siperstein, A. Gitomirski : History and technological aspects of radiofrequency thermoablation. *Cancer J.* 2000 Vol6 (Supp 4),

57. Solbiati L. "New applications of ultrasonography: interventional ultrasound".
58. Solomon M. J., Stephen M., White G. H.: Does intraoperative Hepatic ultrasonography change surgical decision making during liver resection? *The American Journal of Surgery* 1994; 168: 307-14
59. Stroszezynski C, et al." Current concept and recent developments of ablation in tumor Therapy". *Radiologie*. 2004 Apr;44(4):320-9.
60. Tammaro V., et all.: "L'impatto dell'ecografia intraoperatoriana nello staging dei tumori del colon". *Atti I° Congresso della Società Napoletana di Chirurgia*,Marzo01
61. Taylor: "Liver metastase from colorectal cancer: lessons from past and present clinical studies". *Br. J. Surg.* 1996; 83:456-60
62. Taylor K. J. W.: Intraoperative ultrasound in detecting hepatic metastases. *Comment in hepatology* 1988; 8: 427
63. van Ooijen B, et all.: Detection of liver metastases from colorectal cancer: Is there a place for routine computed tomography arteriography? *Surg May* 1996;119(5):511-6
64. Vivarelli M.,Guglielmi A, et al.: Surgical Resection Versus Percutaneous Radiofrequency Ablation in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma on Cirrhotic Liver. *Annals of Surgery*. Vol.240, No 1, July 2004

ICONOGRAFIA

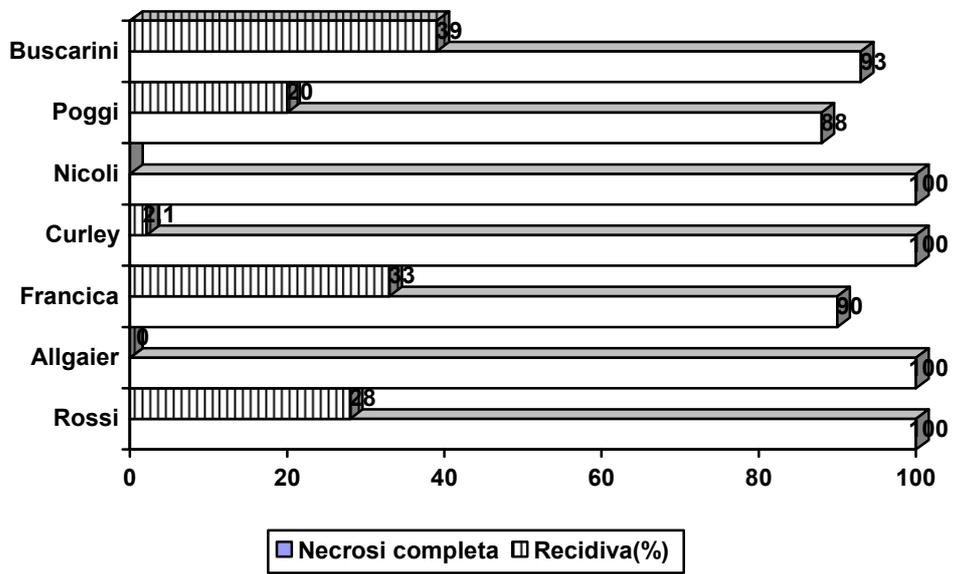


Fig. 1 – Risultati dopo ARF: revisione della letteratura

Metodica d'applicazione: sistema

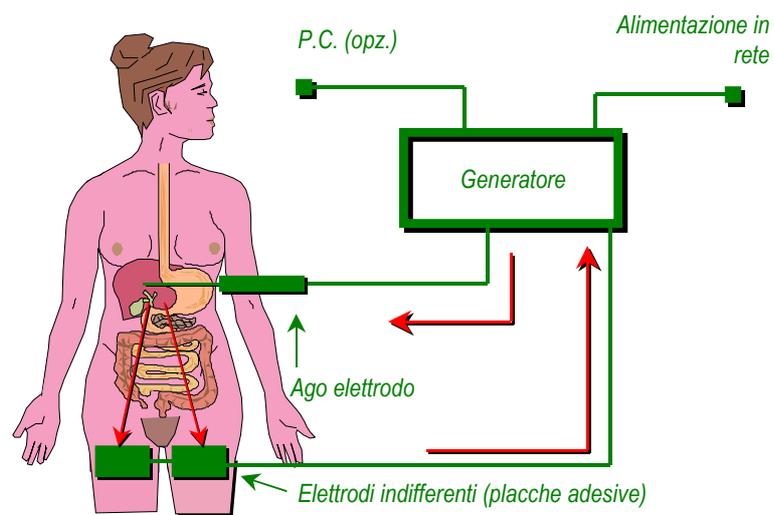


Fig. 2 - Schema dell'applicazione della RITA

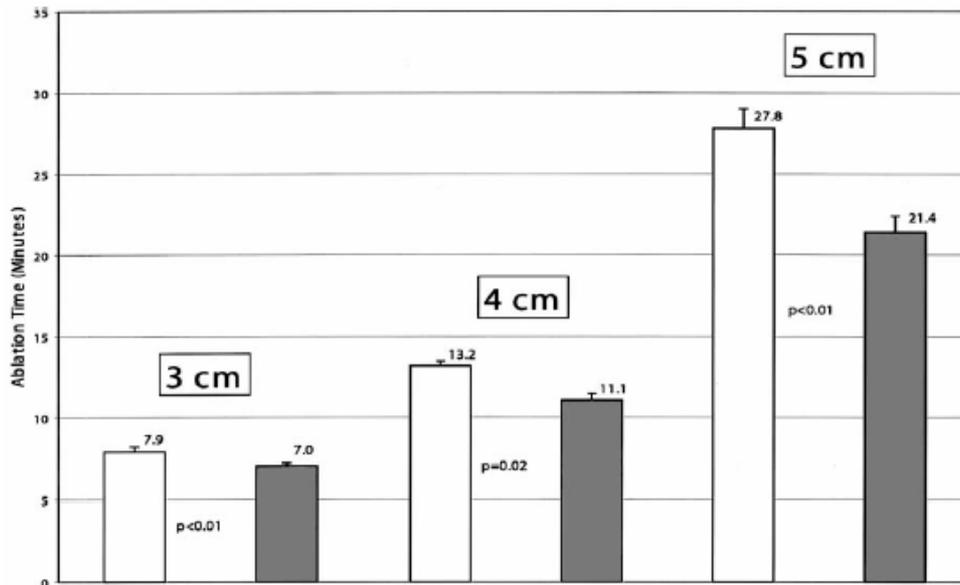
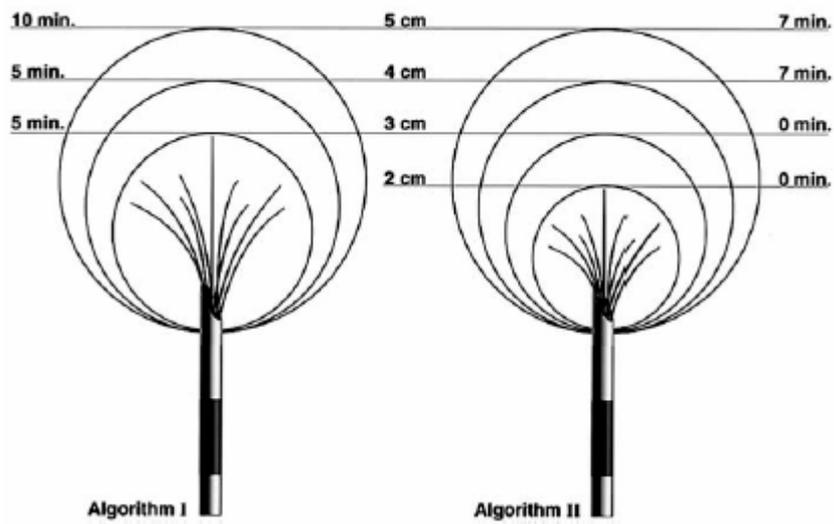


Fig. 6. Bar graph showing the mean \pm SEM ablation times in each group divided into subgroups based on the maximum catheter deployment. White bars depict the lesions ablated with algorithm 1, and gray bars represent algorithm 2. At each deployment, the mean ablation time was significantly shorter with the second algorithm.

Fig. 3 – Applicazione della corrente in base al diametro della lesione da Berber ⁽⁶⁾



Fig. 4A e B - aghi per RITA



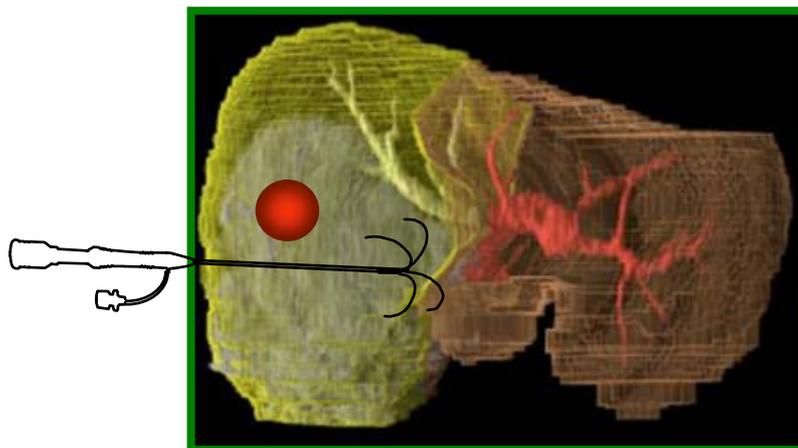
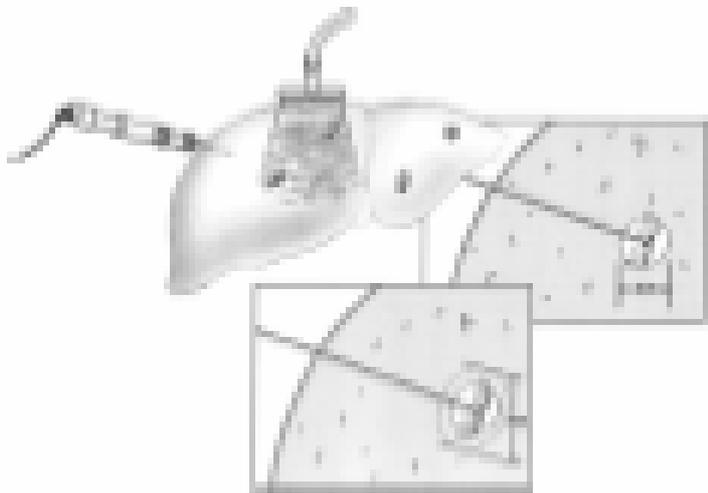


FIG. 5A e B - Schema applicativo: l'ago viene introdotto sotto guida ecografica nella lesione epatica e viene poi espanso

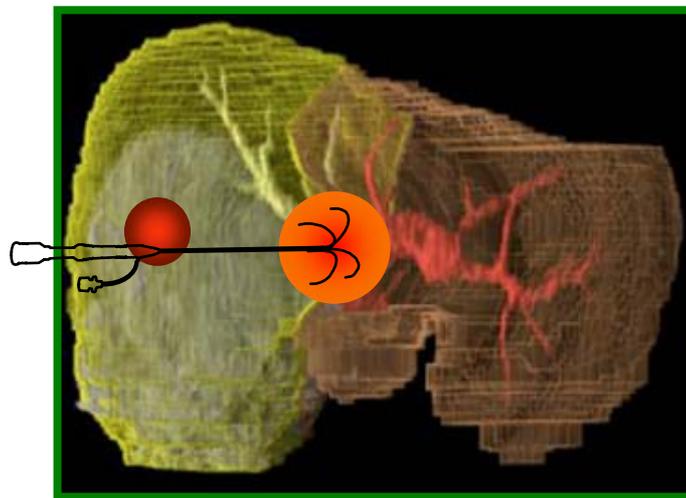
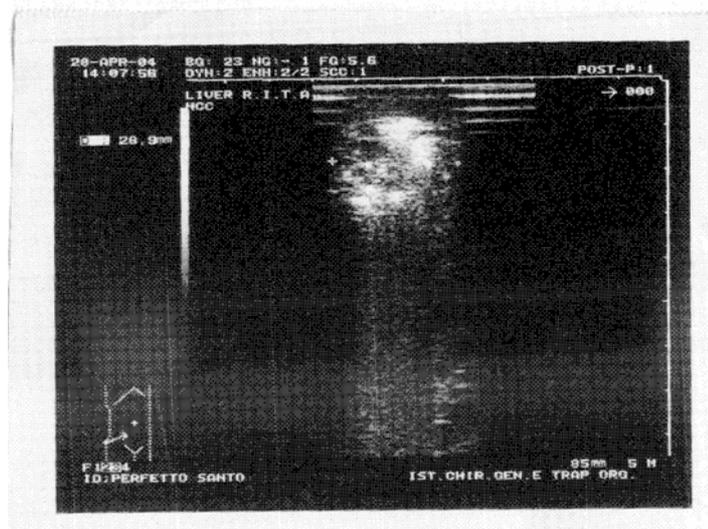


fig. 6A e B - Ago in funzione nella lesione con evidenziazione dello strato iperecogeno

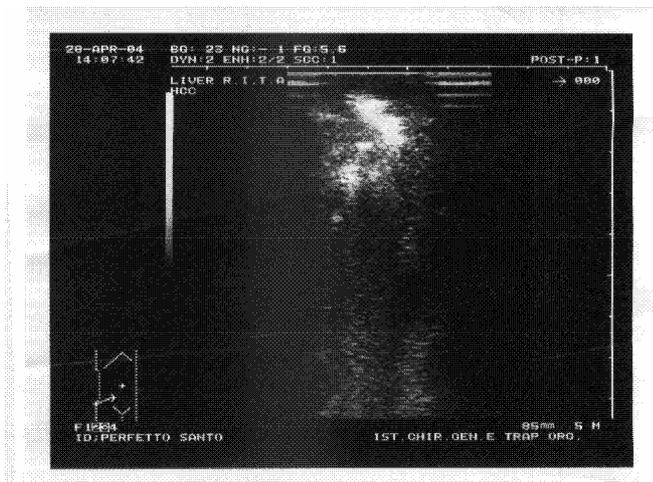


Fig. 7 - Controllo ecografico

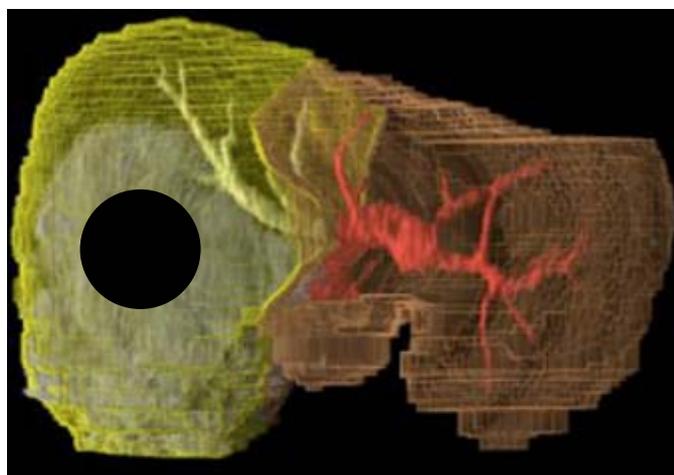


fig. 8 - Schema della zona di necrosi

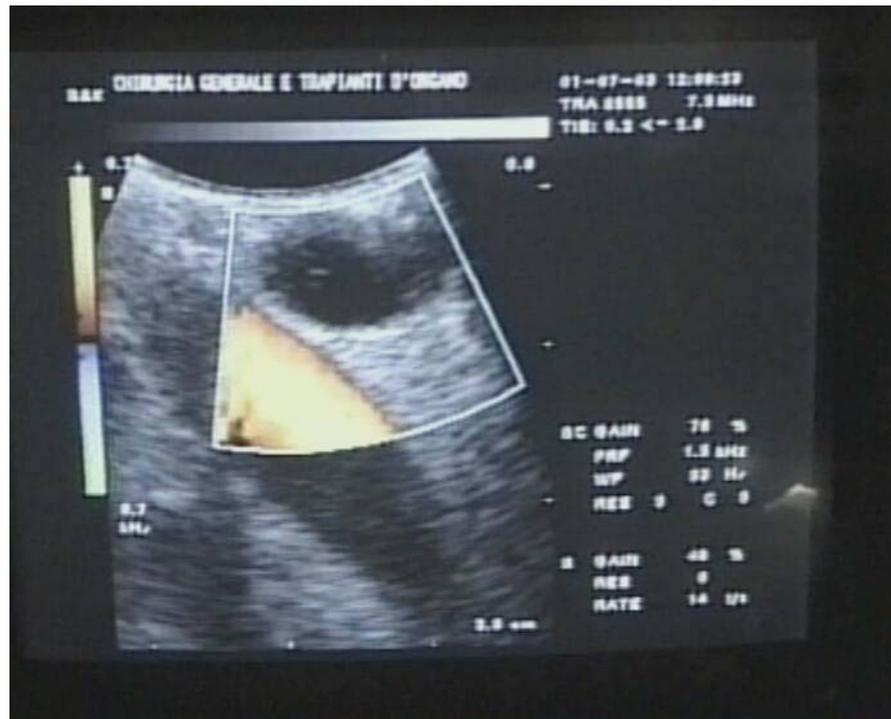


Fig. 9 – EIO: aggiunta di funzione “color”



Fig. 10 - Sonda per ecolaparoscopia da 5 MHz con estremità distale orientabile.



Fig. 11 - Introduzione della sonda attraverso l'apposito
trocar laparoscopico

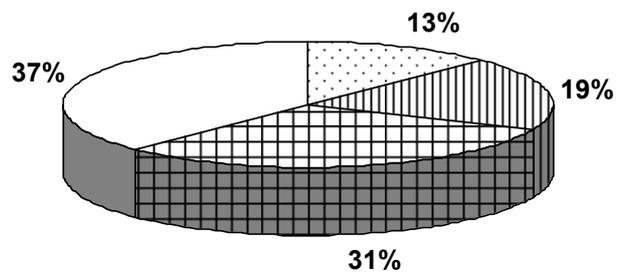


Fig. 12 – ARF: Casistica 2003-2005