

Ittero ostruttivo da epatocarcinoma



Ann. Ital. Chir., 2005; 76: 535-541

Oreste Nardello, Gian Paolo Farina, Marino Cagetti

Università degli studi di Cagliari, Dipartimento chirurgico, materno-infantile e scienze delle immagini, Istituto di Chirurgia – Clinica Chirurgica (Direttore: Prof. M. Cagetti)

Obstructive jaundice caused by hepatocellular carcinoma

The Authors take a hint from recent observation of two patients with hepatocellular carcinoma presenting with obstructive jaundice to analyse the literature and their clinical cases.

They conclude that in the evolution of hepatocellular carcinoma can be found "early" or "late" jaundice. The latest is hepatocellular and/or obstructive jaundice and it is harbinger of fatal prognosis because of a big hepatocellular carcinoma that has invaded biliary tree and/or liver failure by concomitant cirrhosis.

The "early" jaundice appears when the tumor is still small and it is always obstructive due to intrabiliary duct tumor growth. This kind of jaundice has a good prognostic meaning because, together with imaging techniques, permits an early diagnosis of the hepatocellular carcinoma necessary for satisfactory palliation or occasional cure.

KEY WORDS: Hepatocellular carcinoma, Jaundice.

Introduzione

L'epatocarcinoma (HCC) è caratterizzato da un lungo periodo asintomatico e successivamente la sua sintomatologia raramente comprende l'ittero, ma, quando presente, è più spesso di tipo epatocellulare, essendo legato alla cirrosi concomitante e/o alla sostituzione neoplastica. In letteratura il 19-40% dei pazienti affetti da epatocarcinoma presenta questo tipo d'ittero al momento della diagnosi¹.

La colestasi invece, caratteristica e precoce nel colangiocarcinoma, compare raramente e più spesso in fase molto avanzata, allorché l'HCC, divenuto di grandi dimensioni, coinvolge anche i dotti biliari di maggiore calibro. L'ittero ostruttivo è presente nell'1-9% dei casi descritti in letteratura²⁻⁴.

I meccanismi patogenetici più frequenti della colestasi da HCC sono l'infiltrazione dei rami biliari e la compressione estrinseca dell'epatocoleddo, da parte di linfonodi metastatici all'ilo epatico. L'emobilia con formazione di coaguli è un'altra possibile causa, ma più spesso si tratta di emorragie massive spesso fatali³. Più raramen-

te si tratta di emboli neoplastici che invadono ed ostruiscono i dotti epatici e/o l'epatocoleddo, eventualità questa descritta per primo da Mallory⁵ nel 1949 in 12 pazienti. Nel 1956 Frocher⁶ riferì su un caso di ittero ostruttivo associato ad HCC con coliche biliari e successivamente Edmonson⁷ nel 1958 descrisse un altro caso di coinvolgimento della VBP da epatocarcinoma. Infine fu Lin⁸ nel 1976 che conìò, per questo particolare quadro clinico, il termine di "icteric type hepatocellular carcinoma".

L'osservazione di due pazienti con HCC di piccole dimensioni caratterizzato da ittero ostruttivo, ci ha indotto all'analisi retrospettiva della nostra casistica e alla revisione della letteratura.

Casistica

PAZIENTI

Tra Gennaio 1970 e Novembre 2005 presso gli istituti di Clinica Chirurgica e Patologia Chirurgica dell'Università di Cagliari, sono stati osservati 91 pazienti affetti da epatocarcinoma. Essi hanno rappresentato lo 0,17% dei 52.179 pazienti ricoverati nello stesso periodo e nei medesimi istituti. Si trattava di 62 maschi e 29 femmine con un rapporto M/F di 2,1:1. L'età media era 62,7 anni (range 28 - 80 anni), per il sesso maschile 63,7 e per quello femminile 62,1 anni, (Tab. I).

Pervenuto in Redazione Marzo 2004, Accettato per la pubblicazione Settembre 2005.

Per la corrispondenza: Dott. Oreste Nardello, Istituto di Chirurgia – Clinica Chirurgica, Ospedale "S. Giovanni di Dio", Via Ospedale 46, 09124 Cagliari, e-mail: orenar@iscali.it.

TAB. I – Sesso ed età media dei pazienti considerati

Sesso	N°	%	Età media (aa)
Maschi	62	68,1	63,7
Femmine	29	31,9	62,1
Tot	91	100	62,7

SINTOMATOLOGIA

Da tempo imprecisato i pazienti lamentavano una sintomatologia riferibile all'epatopatia cronica o cirrosi presente nella maggior parte dei casi. Il dolore di tipo gravativo localizzato all'ipocondrio destro e all'epigastrio era presente in 58 casi pari al 63,7%, mentre la dispepsia era presente in 43 pazienti (47,2%), il calo ponderale in 35 (38,4%), l'astenia e l'anoressia in 23 e 21 pazienti rispettivamente, pari al 25,3% e 23%. In 20 pazienti (21,9%) era presente ascite, la febbre, (superiore a 37,5°C) compariva invece in 17 casi (18,7%), in 8 (8,8%) una tumefazione palpabile si apprezzava all'ipocondrio destro, mentre 2 pazienti furono ricoverati d'urgenza per shock emorragico (2,2%) dovuto alla rottura del tumore. L'ittero era presente in 29 casi, pari al 31,9% dei pazienti oggetto dello studio, (Tab. II).

TAB. II – Sintomatologia al momento del ricovero dei 91 pazienti considerati

Sintomo	N°	%
Dolore gravativo	58	63,7
Dispepsia	43	47,2
Calo ponderale	35	38,4
Astenia	23	25,3
Anoressia	21	23,0
Ascite	20	21,9
Febbre	17	18,7
Ittero	29	31,9
Tumefaz. palpabile	8	8,8
Shock emorragico	2	2,2

In 9 casi l'ittero era di tipo epatocellulare pari al 31% dei pazienti itterici e nel restante 69%, pari a 20 casi, di tipo ostruttivo (Tab III).

TAB. III – Tipi di ittero nei 29 pazienti itterici

Tipo di ittero	N°	%
Epatocellulare	9	31
Ostruttivo	20	69

L'ittero in 18 casi, 90% del gruppo di pazienti con colestitasi, è comparso in una fase molto avanzata, quando il tumore, raggiunte grandi dimensioni, aveva invaso i dotti epatici all'ilo glissoniano di I° ordine. In due pazienti invece, pari al 10%, ha rappresentato il sintomo d'esordio che ha condotto alla diagnosi di epatocarcinoma

TAB. IV – Tipi di ittero ostruttivo nei pazienti con colestitasi

Tipo	N°	%
Precoce	2	10
Tardivo	18	90

quando ancora di piccole dimensioni (Tab. IV). Essi hanno rappresentato il 2,19% di tutta la casistica.

Il nostro studio focalizza l'attenzione su questi due ultimi pazienti affetti da ittero ostruttivo associato ad HCC di piccole dimensioni, per la particolarità della patogenesi della colestitasi.

CASO N. 1

B.R: *donna di 57 anni, casalinga, obesa*, affetta dal 1991 da cirrosi epatica con markers virali HBV e HCV negativi, 20 giorni prima del ricovero presenta ittero silente. Al momento del ricovero presenta margine epatico debordante 2 cm dall'arcata costale, duro-parenchimatoso, dolorabile.

Esami Ematochimici: Dagli esami ematochimici, risulta un Child B score 2.

EGDscopia: Varici esofagee F1 bianche, gastropatia portale. erosioni antrali.

ETG: Cirrosi epatica, vie biliari intraepatiche dilatate, VBP 14 mm occupata nel suo tratto prossimale da materiale ecogeno, lesione focale di 2 cm tra il V ed VIII seg. in sede immediatamente sottoglissoniana

CT: Conferma i dati ecografici.

ERCP: Coledoco normale, stenosi dell'epatico comune fino all'ilo, vie biliari intraepatiche dilatate. posizionamento di SNB.

INTERVENTO CHIRURGICO: SCB, Resezione epatica atipica (Crater resection).

Incisione sottocostale bilaterale, presenza di importanti ectasie venose, fegato cirrotico Preparata la VBP si presenta soffice alla palpazione sebbene appaia come imbottita, si esegue ecografia intraoperatoria (IOUS) che conferma la presenza di materiale ostruente l'epatico comune e lesione focale di 2 cm tra il V ed VIII segmento epatico.

La colangiografia attraverso il cistico conferma i dati ecografici. Colecistectomia. Si prepara la VBP e i dotti epatici destro e sinistro fino alla placca ilare, si procede a coledocotomia trasversa, la VBP appare ripiena di materiale facilmente asportabile. Si procede a coledocoscopia, che dimostra la completa pervietà delle vie biliari e l'integrità delle pareti. Resezione epatica atipica (Crater resection), tubo di Kehr. Tubo in para di drenaggio in ipocondrio destro.

DECORSO POSTOPERATORIO: Il decorso postoperatorio è stato regolare con riduzione progressiva della bilirubina *Kehr:* 50 - 1100 cc di bile/die (media 450 cc/die), rimosso in XXV gg dopo controllo colangiografico.

Drenaggio: 200 cc sieroso in media, rimosso in IX gg. *SNG* 200 cc/die di materiale gastrico rimosso in II gg p.o.

Dimissione: in XXX gg p.o.

Esame Istologico: Colecistite cronica aspecifica, Cirrosi micro-macronodulare. Il materiale prelevato dalla VBP è costituito da materiale di necrosi ed epatociti che presentano corpi di Mallory, steatosi ed aspetti di proliferazione e atipie marcate, cellule giganti multinucleate. Epatocarcinoma

CASO N. 2

T.M. uomo di 40 anni, familiarità per neoplasia, epatite cronica HBV relata. Da circa sei mesi lamentava astenia, anoressia, nausea, subittero sclerale, calo ponderale (circa 10 Kg) e alterazione della funzionalità epatica.

E.O.: Margine inferiore del fegato palpabile a circa 3 cm dall'arcata costale, arrotondato, duro parenchimoso, non dolorabile.

Esami Ematochimici Preoperatori: hanno dimostrato un Child A score 5.

ETG: Fegato con ecostruttura disomogeneamente aumentata ed alterata per la presenza a carico del lobo sn: fra II e III segm. di una formazione rotondeggiante disomogeneamente ipoecogena di 3,5 cm VCI, VSE, VP e l'AE appaiono pervie. Vie biliari intraepatiche dell'emisistema sn dilatate, VBP all'ilo di 15 mm occupato da materiale ecogeno.

CPRM: In corrispondenza del II e III seg. epatico neoformazione ipointensa di 3,5 cm con ostruzione del dotto epatico sn.

TC Spirale: Lesione ipodensa di 3,5 cm in corrispondenza dei segmenti II e III. Il dotto epatico comune appare di 1,5 cm occupato da tessuto solido. Dilatazione delle VB intraepatiche più evidente a sinistra.

INTERVENTO CHIRURGICO: SCB, Settorietomia laterale sn Laparotomia sottocostale bilaterale. Cirrosi epatica, presenza di ectasie venose. Preparazione del cistico, colangiografia e scopia che dimostrano l'ostruzione del dotto epatico comune che appare pieno di materiale lardaceo e normalità delle pareti della VBP. Colecistectomia. Si prepara l'epatico che ha un diametro di circa 12 mm e il coledoco invece appare soffice e sottile. Epaticotomia trasversa, 1 cm sotto la confluenza dei dotti epatici destro e sinistro, attraverso la quale viene asportato il tessuto neoplastico. IOUS per la determinazione della sede e dei limiti della neoplasia e settorietomia laterale sn. Tubo di Kehr e di drenaggio in para sottoepatico.

DECORSO POSTOPERATORIO: Regolare.

KEHR in media 500 cc/die (range 400-1000), colangiografia in XVIII; e rimozione in XX gg p.o.

Drenaggio: in media 50 cc/die sierolemico (range 30-100 cc), rimosso XI gg.

Dimissione: in XXV gg p.o.

Esame Istologico: Il reperto istologico e immunostochimico è compatibile con la diagnosi di epatocarcinoma.

Follow-up: Entrambi i pazienti godono di discreto benessere a 24 e 30 mesi dall'intervento.

Discussione

Fino a non molti anni fa la diagnosi di epatocarcinoma avveniva generalmente in una fase evolutiva avanzata, quando il tumore dava segno di sé dopo un lungo periodo asintomatico. Il quadro clinico era quindi caratterizzato da sintomi e segni quali massa addominale palpabile, ascite, febbre, shock emorragico da rottura del tumore o da sanguinamento gastrointestinale. Nel nostro studio questi sintomi erano presenti nell'8,8%, 21,9%; 18,7% e 2,2% rispettivamente.

L'ittero, presente nel 31,9% dei pazienti studiati, ha rappresentato un sintomo relativamente frequente, in linea con quanto riferito in letteratura¹. In particolare si è trattato di colestasi nel 69% dei pazienti itterici, ma nel 90% di questi l'ittero ha rappresentato un sintomo tardivo quindi con significato prognostico sfavorevole. Esso era correlato all'infiltrazione dei rami biliari di maggior calibro da parte dell'HCC ormai di grandi dimensioni, condizione di inoperabilità insieme all'insufficienza epatica, dovuta alla cirrosi concomitante^{9,10}. A nostro avviso questo dato appare correlabile all'ampio intervallo di tempo considerato, in quanto solo negli anni più recenti le migliori conoscenze della fisiopatologia del fegato hanno permesso una più efficace terapia della cirrosi. La recente introduzione delle metodiche d'imaging inoltre ha consentito un facile monitoraggio dei pazienti cirrotici, a maggiore rischio di HCC, e quindi una diagnosi precoce. Infine anche la chirurgia del fegato ha goduto di miglioramenti determinanti che l'hanno resa proponibile, sul piano etico e scientifico, come valida possibilità terapeutica¹¹⁻¹⁶. Solo nel 10% dei pazienti con colestasi da noi osservati, l'ittero ha rappresentato il sintomo d'esordio che ha condotto alla diagnosi. L'ittero ostruttivo può comparire precocemente con un meccanismo patogenetico diverso da quello dell'infiltrazione, potendo dipendere invece dall'accrescimento del tumore nelle vie biliari intraepatiche e dalla propagazione di emboli neoplastici nella VBP^{17,18}.

L'icteric hepatoma, così come è stato definito da Lin nel 1976⁸: "*Epatocarcinoma che invade le vie biliari in una fase precoce del suo sviluppo*", è piuttosto raro e fino al 1977 ne sono stati descritti in letteratura 127 casi¹⁹. Successivamente Tzuzuki¹⁸ ne ha descritti 20 nel 1979 e Lau²⁰ 8 nel 1990 con un'incidenza del 3%, mentre Ueda²¹ riferisce una percentuale dell'1,6%. Nel 1999 Wang²² pubblica 10 nuovi casi. Kojiro²³ descrive l'icteric hepatoma nel 6% dei casi autoptici e Ikeda²⁴ riporta un'incidenza del 5,1% mentre Satoh²⁵ del 2,5%. Poiché raro è di difficile diagnosi differenziale con il colangiocarcinoma, il tumore e i calcoli della via biliare principale, sebbene del tutto recentemente siano state descritte immagini alla risonanza magnetica e alla colangiografia retrograda endoscopica che possono aiutare sia nella fase diagnostica che terapeutica di questa particolare forma di epatocarcinoma²⁶⁻³¹.

In particolare nel colangiocarcinoma la colestasi è fre-

quente e precoce trattandosi di un adenocarcinoma che origina dalle cellule dell'epitelio dei dotti biliari: pertanto riteniamo, al contrario di Tantawi, che debba essere considerato a parte ³².

L'epatocarcinoma invece origina dagli epatociti e l'invasione delle strutture provviste di lume: si osserva soprattutto in quelli che presentano crescita di tipo "sinusoidale", mentre la crescita "sostitutiva" è caratterizzata dalla propagazione delle cellule neoplastiche tra le travate di epatociti ^{3,10}.

L'invasione e l'accrescimento nelle vie biliari è stata osservata, sebbene in rari casi, anche ad opera di metastasi epatiche di tumori del colon, del pancreas e da tumore a piccole cellule del polmone ³³⁻³⁵.

Nakashima ³⁶ ritiene che la colestasi da epatocarcinoma può verificarsi, non solo per diretta invasione delle vie biliari da parte del tumore primitivo, ma anche come conseguenza del coinvolgimento della via biliare principale da parte di una trombosi neoplastica della vena porta adiacente.

Ueda ²¹ distingue 4 tipi di ostruzione neoplastica delle vie biliari da HCC: il primo tipo è caratterizzato dall'invasione dei soli dotti biliari di II° ordine, il secondo dal coinvolgimento dell'albero biliare intraepatico fino ai dotti biliari di I° ordine, nel terzo invece è interessato anche l'epatico comune e in questo stesso gruppo distingue una variante caratterizzata dalla presenza di trombo neoplastico nell'epatico disgiunto dalla massa neoplastica principale, infine nel quarto tipo è coinvolto l'albero biliare fino al coledoco.

Satoh ²⁵ invece divide i 17 pazienti da lui osservati in tre gruppi: nel primo è ostruito l'albero biliare fino al dotto biliare di I° ordine senza coinvolgimento della confluenza; nel secondo tipo esiste anche l'interessamento della confluenza dei due dotti epatici destro e sinistro, infine nel terzo gruppo sono presenti trombi neoplastici nella VBP ma disgiunti dal tumore primitivo.

In entrambi i casi di icteric hepatoma da noi osservati l'ittero di tipo ostruttivo ha rappresentato il sintomo d'esordio conducendo alla diagnosi per mezzo delle metodiche di "imaging". Queste hanno dimostrato la presenza di una lesione occupante spazio di piccole dimensioni in sede periferica e la dilatazione delle vie biliari ostruite da materiale variamente interpretato, presente fino alla VBP come nel II tipo secondo Satoh ²⁵ o IV tipo secondo Ueda ²¹.

Nessuno dei mezzi diagnostici attualmente a disposizione è in grado di definire con certezza la natura dell'ostruzione delle vie biliari permettendo la diagnosi differenziale tra calcoli, tumore o coaguli ^{28,31,37}. L'ERCP ha dimostrato nel dettaglio la sede dell'ostruzione della VBP e ha consentito in un caso il posizionamento di un drenaggio naso biliare. In realtà a nostro avviso appare più utile in questi casi una MRC (Magnetic Resonance Cholangiography), eseguita da noi in un solo caso, per il maggior numero di informazioni fornite e la minore invasività, mentre l'ERCP trova la sua indicazione in quei

casi nei quali, dimostrata l'inoperabilità per cause locali o generali, sia indicata una procedura palliativa per via endoscopica quali il posizionamento di un sondino nasobiliare e/o di un'endoprotesi per la risoluzione dell'ittero. La PTC invece ha attualmente indicazioni ancora più limitate rappresentate dagli insuccessi dell'ERCP ^{27,30,38}.

Le neoplasie del fegato pongono difficili problemi di tattica e tecnica chirurgica, con risultati non sempre soddisfacenti per le molteplici problematiche correlate alla cirrosi, che compromette la funzionalità epatica, e al tumore in relazione alle sue dimensioni, alla sede e al numero. Infatti, la coesistenza di queste due condizioni impone scelte chirurgiche spesso difficili che devono tenere conto in ultima analisi della funzionalità residua del fegato operato e della radicalità oncologica. Pertanto quando sia controindicato l'intervento chirurgico per motivi generali e/o locali, è opportuno ricorrere a terapie palliative quali la PEL, RITA, TACE o posizionamento di endoprotesi biliari ^{32,39}.

La terapia di scelta dell'icteric hepatoma è quella chirurgica e deve necessariamente contemplare la rimozione degli emboli neoplastici con decompressione delle vie biliari mediante tubo di Kehr e la resezione epatica ^{10,22,28,32,37,40}. Dei 127 casi riferiti in letteratura il 49,6%, pari a 63 pazienti, ha avuto un trattamento chirurgico ma in soli 14 casi (11%) è stata eseguita una resezione epatica ¹⁹. In entrambi i casi da noi osservati è stato posizionato un tubo di Kehr e nel primo caso è stata eseguita una resezione atipica mentre nel secondo si è trattato di una settorietomia laterale sinistra.

Ueda ²¹ sostiene che questa particolare forma di epatocarcinoma sia caratterizzata da una prognosi peggiore a causa dell'ittero rapidamente ingravescente dovuto alla più rapida crescita dei trombi neoplastici rispetto al tumore primitivo. Della stessa opinione è Ikeda ²⁴ in quanto nei casi da lui studiati ha rilevato che l'invasione neoplastica delle vie biliari era associata ad un maggiore diametro dell'HCC, una maggiore frequenza di metastasi intraepatiche e di infiltrazione della vena porta. A nostro giudizio però l'elemento caratterizzante i pazienti osservati da Ikeda ²⁴ e determinante la peggiore prognosi, poiché responsabile delle metastasi intraepatiche, è la trombosi neoplastica della vena porta, di frequente osservazione in una fase evolutiva avanzata come dimostrato dal maggiore diametro degli epatocarcinomi. Pertanto riteniamo che non possano essere considerati tipici "icteric type hepatocellular carcinoma" come definiti da Lin ⁸. Peraltro egli stesso asserisce, confermando le conclusioni di Okuda ⁴¹, che ha osservato un solo caso di epatocarcinoma di tipo colestatico e che la crescita intrabiliare dell'HCC è rara soprattutto negli stadi precoci. Anche nel nostro studio il 90% dei casi di ittero ostruttivo da HCC era presente in una fase evolutiva avanzata del tumore quando, per le dimensioni raggiunte, l'infiltrazione delle vie biliari non rappresenta più una caratteristica peculiare del tumore, né tantomeno elemento determinante la prognosi, poiché, insieme al coin-

volgimento delle strutture vascolari, costituisce un evento ineluttabile della storia evolutiva dell'epatocarcinoma. Satoh²⁵ rileva che non esistono differenze nella sopravvivenza tra i pazienti senza e con invasione delle vie biliari. Nei pazienti di quest'ultimo gruppo al IV stadio gli elementi determinanti la prognosi negativa erano l'invasione della VP e la carcinogenesi metacrona multicentrica del fegato residuo, responsabili delle recidive e delle metastasi intraepatiche, mentre non ha mai rilevato segni di invasione delle pareti delle vie biliari. Questo dato è confermato anche dalla nostra esperienza, infatti all'intervento chirurgico l'epatico comune appariva in entrambi i casi soffice ma come imbottito, contrariamente a ciò che si rileva in caso di neoplasia primitiva che conferisce alla via biliare una consistenza duro-fibrosa e dopo coledocotomia il materiale neoplastico protrudeva dalla breccia ed era facilmente asportabile e infine la coledoscopia dimostrò l'integrità delle pareti delle vie biliari²⁶.

Huang⁴² rileva che dei 9 icteric type hepatocellular carcinoma da lui osservati 6 erano localizzati nel lobo sinistro ed erano più piccoli di quelli situati nel destro e sostiene che quelli del lobo sinistro avevano una maggiore tendenza all'invasione precoce delle vie biliari il che li rendeva suscettibili di terapia chirurgica resettiva con un netto miglioramento della prognosi. Huang⁴² e Lau²⁰ ritengono sia importante distinguere tra i pazienti con HCC quelli in cui l'ittero è dovuto ad insufficienza epatica con prognosi grave da quelli con ittero ostruttivo con migliore prognosi e per i quali è possibile spesso una buona palliazione e occasionalmente un trattamento chirurgico radicale. Ciò è confermato anche dalla nostra esperienza, infatti entrambi i pazienti da noi osservati godono di discreto benessere a 24 e 30 mesi in assenza di patologia neoplastica.

Conclusioni

La comparsa dell'ittero nell'evoluzione dell'epatocarcinoma è unanimemente considerata un segno prognostico sfavorevole in quanto rappresenta, insieme all'ascite, un indice di insufficienza epatica che controindica l'intervento chirurgico quando la bilirubina totale supera 2 mg/dl¹⁴.

A nostro avviso però dobbiamo distinguere un ittero "tardivo" da uno "precoce", il primo, di più frequente osservazione, ha significato prognostico infausto ed è caratterizzato da una duplice componente: epatocellulare e colestatica, essendo correlato all'insufficienza epatica causata dalla cirrosi e alla sostituzione neoplastica con coinvolgimento dell'albero biliare, condizioni che si realizzano in una fase evolutiva avanzata. L'ittero "precoce" invece, tipico dell'icteric type hepatocellular carcinoma, è sempre e soltanto di tipo ostruttivo e potrebbe rappresentare, a nostro avviso, il sintomo che, portando ad una diagnosi precoce, migliora la prognosi, sebbene debba esse-

re comunque valutato nella gravità delle patologie sulle quali insorge^{10,40,43,44}.

In entrambi i casi giunti alla nostra osservazione l'HCC era suscettibile di asportazione radicale per le piccole dimensioni e per l'impossibilità di diffusione metastatica attraverso l'albero biliare, infatti le pareti della via biliare erano indenni e i trombi neoplastici facilmente asportabili. In letteratura non esiste menzione di metastasi a distanza per via biliare, evidentemente perché la bile non costituisce un adeguato terreno di coltura per le cellule neoplastiche che invece danneggia, infatti i trombi neoplastici da noi asportati all'esame istologico erano costituiti per la gran parte da materiale necrotico e comunque eventuali cellule sopravvissute non avrebbero, per questa via, la possibilità di impiantarsi in un parenchima dove moltiplicarsi²⁵.

Sebbene le nostre conclusioni siano il risultato dello studio di soli due casi e della letteratura riteniamo in accordo con alcuni Autori^{10,42,44} che l'icteric hepatoma dovrebbe avere maggiori possibilità di cura grazie alla precoce comparsa dell'ittero che unitamente alle migliori possibilità diagnostiche permette una diagnosi precoce che costituisce al momento attuale, insieme ai miglioramenti della tecnica chirurgica, l'unico presupposto per un'asportazione radicale e una prognosi favorevole.

Riassunto

Gli Autori traggono spunto dalla recente osservazione di due pazienti con epatocarcinoma di piccole dimensioni caratterizzati dalla comparsa di ittero ostruttivo per analizzare la propria casistica e la letteratura.

Essi concludono che nella storia evolutiva dell'epatocarcinoma l'ittero può comparire precocemente o essere tardivo, con patogenesi e significato clinico e probabilmente prognostico diverso. Quello "tardivo" di tipo epatocellulare e/o anche ostruttivo compare in una fase evolutiva avanzata indicando il coinvolgimento dei rami biliari di maggiore calibro o una insufficienza epatica determinata dalla cirrosi concomitante. L'ittero è invece considerato "precoce" quando di tipo ostruttivo compare in una fase evolutiva iniziale dell'HCC, cioè quando ancora di piccole dimensioni invade le vie biliari ostruendole. L'ittero in questo caso rappresenta il sintomo che porta alla diagnosi che, grazie anche all'uso delle metodiche di imaging, può essere precoce, condizione essenziale in un fegato cirrotico per un trattamento chirurgico radicale o un trattamento palliativo soddisfacente.

Bibliografia

- 1) Shiu W, Dewar G, Leung N, Leung WT, Chan M, Tao M, Lui C, Chan CL, Lau WY, Metreweli C: *Hepatocellular carcinoma in Hong Kong: A clinical study on 340 cases.* 47:241-45.
- 2) Ihde DC, Sherlock P, Winawer SJ, Fortner JG: *Clinical manife-*

- stations of hepatoma. A review of 6 years experience at a cancer hospital. *Am J Med*, 1974; 56(1):83-91.
- 3) Livraghi T, Makuuchi M, Buscarini L: *Epatocarcinoma*. Poletto Editore, 1997; 54.
- 4) Van Sonnenberg E, Ferrucci JT Jr: *Bile duct obstruction in hepatocellular carcinoma (hepatoma) clinical and cholangiographic characteristics*. *Radiology*, 1979; 130:7-13.
- 5) Mallory TB: *Hepatoma with invasion of cystic duct and metastasis third lumbar vertebra*. *N Engl J Med*, 1949; 237:673-79.
- 6) Frocher E, Creed: *Clot formation in the common duct*. *Arch Surg*, 1956; 73:261-64.
- 7) Edmonson H: *Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts*. *Atlas tumor Pathol* 1958; 25:67-70.
- 8) Lin TY: *Tumors of the liver*. In Bockus HL (ed): *Gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders, 1976; 522-33.
- 9) Doberneck RC, Sterling WA, Allison DC: *Morbidity and mortality after operation in non bleeding cirrhotic patients*. *Am J Surg*, 1983; 146:306-10.
- 10) Mok KT, Chang HT, Liu SI, Jou NW, Tsai CC, Wang BW: *Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with biliary tumor thrombi*. *Int Surg*, 1996; 81(3):284-88.
- 11) Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Ziringo S, Rigamonti A, Barbara C, Grigioni W, Mazziotti A: *Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival*. *Hepatology*, 1992; 16(1):132-37.
- 12) Liver Cancer Study group of Japan: *Survey and follow-up study of primary liver cancer in Japan*. *Acta Hepatol Jpn*, 1997; 38:317-30.
- 13) Makuuchi M, Takayama T, Kubota K, Kimura W, Midorikawa Y, Miyagawa S, Kawasaki S: *Hepatic resection for hepatocellular carcinoma - Japanese experience*. *Hepatogastroenterology*, 1998; 45(13):1267-274.
- 14) Maziotti A, Grazi GL, Cavallari A: *Surgical treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: A western experience*. *Hepatogastroenterology*; 1998; 45(13):281-87.
- 15) Nagashima I, Hamada C, Naruse K, Osada T, Nagao T, Kawano N, Muto T: *Surgical resections for small hepatocellular carcinoma*. *Surg*, 1996; 119(1):40-45.
- 16) Takenaka K, Kawahara N, Yamamoto K, Maeda T, Itasaka H, Shirabe K, Nishizaki T, Yanaga K, Sugimachi K: *Results of 280 liver resections for hepatocellular carcinoma*. *Arch Surg*, 1996; 131:71-76.
- 17) Brand SN, Brandt LJ, Sprayregen S, Brenner S, Bernstein LH: *Extrahepatic biliary tract obstruction secondary to a hepatoma containing blood clot in the common bile duct*. *Am J Dig Dis*, 1976; 21:905-09.
- 18) Tsuzuki T, Ogata Y, Iida S, Kasajima M, Takahashi S: *Hepatoma with obstructive jaundice due to migration of a tumor mass in the biliary tract: Report of successful resection*. *Surg*, 1979; 85:593-98.
- 19) Wind G, Futterman S: *Obstructive jaundice secondary to hepatoma. Case report and literature review*. *Am J Gastroenterol*, 1977; 67(1):80-83.
- 20) Lau WY, Leung JWC, Li AKC: *Management of hepatocellular carcinoma presenting as obstructive jaundice*. *Am J Surg*, 1990; 160:280-82.
- 21) Ueda M, Takeuchi T, Takayasu T, Takahashi K, Okamoto S, Tanaka A, Morimoto T, Mori K, Yamaoka Y: *Classification and surgical treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) with bile duct thrombi*. *Hepatogastroenterology*, 1994; 41:349-54.
- 22) Wang HJ, Kim JH, Kim JH, Kim WH, Kim MW: *Hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in bile duct*. *Hepatogastroenterology*, 1999; 45:2495-499.
- 23) Kojiro M, Kawabata K, Kawano Y, Shirai F, Takemoto N, Nakashima T: *Hepatocellular carcinoma presenting as intrabiliary duct tumor growth: a clinicopathologic study of 24 cases*. *Cancer*, 1982; 49:2144-124.
- 24) Ikeda Y, Matsumata T, Adachi E, Hayashi H, Takenaka K, Sugimachi K: *Hepatocellular Carcinoma of the intrabiliary growth type*. *Int Surg*, 1997; 82:76-78.
- 25) Satoh S, Ikai I, Honda G, Okabe H, Takeyama O, Yamamoto Y, Yamamoto N, Iimuro Y, Shimahara Y, Yamaoka Y: *Clinicopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with bile duct thrombi*. *Surg*, 2000; 128(5):779-83.
- 26) Jan YY, Chen MF: *Obstructive jaundice secondary to hepatocellular carcinoma rupture into the common bile duct: choledochoscopic findings*. *Hepatogastroenterology*, 1999; 46(25):157-61.
- 27) Lau WY, Leow CK, Leung KL, Leung TW, Chan M, Yu SC: *Cholangiographic features in the diagnosis and management of obstructive icteric type hepatocellular carcinoma*. *HPB Surg*, 2000; 11(5):299-306.
- 28) Shimada M, Takenaka K, Hasegawa H, Shirabe K, Gion T, Kano T, Sugimachi K: *Hepatic resection for icteric type hepatocellular carcinoma*. *Hepatogastroenterology*, 1997; 44(17):1432-437.
- 29) Troschel P., Leipner N, Bodor Z, Tschubel K: *Intermittent bile duct obstruction as the first manifestation of a hepatocellular carcinoma*. *Dtsch Med Wochenschr*, 1998; 123(3):41-47.
- 30) Tseng JH, Hung CF, Ng KK, Wan YL, Yeh TS, Chiu CT: *Icteric -type hepatoma: Magnetic Resonance Imaging and magnetic resonance cholangiographic features*. *Abdom Imaging*, 2001; 26(2):171-77.
- 31) Yeh TS, Chen TC, Hsieh LL, Jan YY, Jeng LB, Hwang TL, Chen MF: *Hepatocellular carcinoma complicated with coexisting hepatolithiasis: Pitfalls in diagnosis and management*. *Dig Dis Sci*, 1998; 43(11):2483-288.
- 32) Tantawi B, Cherqui D, Tran van Nhieu J, Kracht M, Fagniez PL: *Surgery for biliary obstruction by tumour thrombus in primary liver cancer*. *Br J Surg*, 1996; 83 (11):1522-525.
- 33) Gray RR, Mackenzie RL, Alan KP: *Cholangiographic demonstration of carcinoma of the colon metastatic to the lumen of the common bile duct*. *Gastrointest Radiol*, 1982; 7:71-72.
- 34) Ito Y, Blackstone MO, Frank PH, Skinner DB: *Mucinous biliary obstruction associated with a cystic adenocarcinoma of the pancreas*. *Gastroenterology*, 1977; 73:1410-412.
- 35) Obara M, Satoh H, Yamashita YT, Kamma H, Ohtsuka M, Hasegawa S, Orii K: *Metastatic small cell lung cancer causing biliary obstruction*. *Med Oncol* 1998; 15(4):292-94.
- 36) Nakashima T, Kojiro M: *Pathologic characteristics of hepatocellular carcinoma*. *Semin Liver Dis* 1986; 6(3):259-66.
- 37) Kiev J, Dyslin DC, Vitenas P Jr, Kerstein MD: *Obstructive jaundice caused by hepatoma fragments in the common hepatic duct*. *J Clin Gastroenterol*, 1990; 12(2):207-13.
- 38) Magnuson TH, Bender JF, Duncan MD, Ahrendt SA, Harmon JW, Regan F: *Utility of Magnetic Resonance Cholangiography in the evaluation of biliary obstruction*. *J Am Coll Surg*, 1999; 189:63-72.

- 39) Lauffer JM, Mai G, Berchtold D, Curti CG, Triller J, Baer HU: *Multidisciplinary approach to palliation of obstructive jaundice caused by a central hepatocellular carcinoma*. Dig Surg, 1999; 16:531-36.
- 40) Hu J, Pi Z, Yu MY, Li Y, Xiong S: *Obstructive jaundice caused by tumor emboli from hepatocellular carcinoma*. Am Surg, 1999; 65(5):406-10.
- 41) Okuda K: *Clinical aspects of hepatocellular carcinoma: Analysis of 134 cases*. In: Okuda K, Peters RI. (ed): *Hepatocellular carcinoma*. New York: Wiley, 1976; 387-36.
- 42) Huang GT, Sheu JC, Lee HS, Lai MY, Wang TH, Chen DS: *Icteric type hepatocellular carcinoma: Revisited 20 years later*. J Gastroenterol, 1998; 33:53-56.
- 43) Cajot O, Descamps C, Navez B, Lacreman D, Druetz P: *Hemobilia disclosing very small hepatocellular carcinoma ruptured into the biliary ducts*. Gastroenterol Clin Biol, 1997; 21(5):426-29.
- 44) Lau W, Leung K, Leung TWT, Liew CT, Chan MSY, Li AKC: *A logical approach to hepatocellular carcinoma presenting with jaundice*. Ann Surg, 1997; 225(3):281-85.

