

Milano 20 ottobre 2007

Cari Colleghi,

Anche quest'anno ci siamo avvalsi della Collaborazione dell'Ordine dei Medici di Milano per proporre un nuovo "evento ECM".

L'appuntamento ha il sapore del mantenimento di un appuntamento annuale, dopo l'evento dell'anno scorso, ma l'impostazione è differente, rispetto al 2006. Lo scopo è infatti di focalizzare l'attenzione sulle metastasi del cancro del colon, un argomento attuale ed in continua rapida evoluzione.

Per questa giornata, come Unità Operativa di Chirurgia Generale e di Trapianti di Fegato abbiamo ottenuto la preziosa Collaborazione di Colleghi della Medicina di Base (Dr Marco Grendele e Drssa Venzi), quindi di Chirurghi Toracici (Dr Mario Nososti), Chirurghi del Colon (Prof Ettore Contessini), Oncologi della nostra Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico (Dr Maurizio Tomirotti), e la costante disponibilità del Prof. Daniel Azoulay, Chirurgo dei trapianti e di Chirurgia Epatobiliare di fama internazionale dell'Ospedale Paul Brousse di Parigi e della Sua Assistente la Drssa Paola Andreani.

Un sunto delle relazioni odierne è riportato in dettaglio qui sotto nelle pagine seguenti.

Buon lavoro!

*Dr Umberto Maggi – coordinatore scientifico - Dir. Med. 1° Liv. U.O. Chirurgia Generale e Trapianti di Fegato*

*Prof. Giorgio Rossi – Direttore Unità Operativa Chirurgia Generale e Trapianti di Fegato*

## **EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE DEL CANCRO DEL COLON**

**Dr. Marco Grendele, MMG Monza**

In Italia il tumore del Colon-Retto (CCR) si colloca al terzo posto (12,6%) per incidenza di malattie tumorali tra gli uomini, dopo il tumore al polmone e alla prostata e al secondo (13,4%) tra le donne, dopo quello della mammella e rappresenta la seconda causa di morte. Ogni anno vengono diagnosticati circa 28.000 nuovi casi.

Nella maggior parte dei pazienti (nella popolazione senza fattori di rischio specifici) l'insorgenza di CCR si verifica dopo i 50-55 anni e nel corso della vita media un uomo su 26 (3,9%) e una donna su 40 (2,5%) si ammalano di CCR.

La possibilità di guarire dopo trattamento, dipende dalla precocità della diagnosi. Uno dei mezzi di diagnosi precoce nelle patologie tumorali, nel campo della sanità pubblica, è rappresentato dallo screening di massa.

Lo screening è un test, a cui la popolazione asintomatica viene invitata a partecipare, riguarda una patologia di grande rilevanza epidemiologica, segue precise linee guida, si basa su prove di evidente efficacia con obiettivo finale dato dalla riduzione della mortalità.

Il Medico di Medicina Generale rappresenta nell'ambito dello screening un punto di riferimento, sia per il cittadino (informazioni, counselling) che per l'ente organizzatore (correzione delle liste anagrafiche, eleggibilità, supporto al programma).

Lo screening per CCR è diffusamente raccomandato nel Nord America e nella Comunità Europea. In Italia sono diversi i programmi di screening regionali attivati in questi ultimi anni e, anche non essendo stato raggiunto un consenso comune, alcune regioni adottano strategie diverse tra loro.

Nelle linee guida approvate dalla Commissione Oncologica Nazionale, la ricerca di sangue occulto nelle feci (SOF) con metodo immunologico su unico campione, ad intervallo biennale, viene prevista come test di I° livello con il maggior rapporto costo/beneficio.

Non vi sono ancora dati ed evidenze sufficienti invece per stabilire, se la combinazione tra SOF e Rettoscopia, a livello di sanità pubblica, permetta di ottenere benefici superiori alla sola SOF.

Tra i vari screening in attuazione in Italia, la media dei pazienti che ha aderito al programma e sono risultati positivi al SOF è del 6%, conformemente alle aspettative, anche sui dati dei trial europei ed americani già conclusi.

Tra i pazienti che si sono poi sottoposti agli accertamenti di II° livello, nel 27% è stata riscontrata una lesione adenomatosa del colon retto e nel 7.3% è stata fatta diagnosi di CCR.

Secondo i dati riportati nei vari studi effettuati o in via di completamento, viene confermato che lo screening è un mezzo idoneo alla diagnosi precoce del CCR con riduzione della mortalità e miglioramento della sopravvivenza.

## Terapia chirurgica del cancro del colon

**Prof E. Contessini Avesani**  
**Cattedra di Chirurgia dell'Apparato Digerente**  
**Direttore U.O. di Chirurgia Generale e Chirurgia d'Urgenza**  
**IRCCS Fondazione Ospedale Policlinico, Regina Elena e Mangiagalli**

I grandi passi avanti nel trattamento dei tumori del colon retto degli ultimi anni sono legati a molti fattori tra i quali appaiono particolarmente importanti i progressi nella diagnostica e nella terapia oncologica sia pre che post intervento ed il trattamento delle metastasi. Proprio il miglioramento di questi settori ha permesso di ottenere un incremento della sopravvivenza e la guarigione, anche in forme fino a pochi anni fa destinate ad una evoluzione fatale. L'atto chirurgico rimane tuttora l'asse portante del trattamento delle neoplasie intestinali, il più importante, poiché dalla buona esecuzione dell'exeresi chirurgica dipende poi l'iter successivo ed il successo terapeutico finale.

I miglioramenti della diagnostica per immagini rendono possibile oggi un più preciso inquadramento del paziente nella fase preoperatoria in modo da poter tracciare un percorso terapeutico chirurgico adeguato allo stadio clinico della neoplasia tenendo conto delle caratteristiche del paziente.

Indagini come la TAC spirale, la Risonanza Magnetica (RMN), la Pet utilizzate con le giuste indicazioni si sono affiancate alle indagini tradizionali (colonscopia, clisma opaco, ecografia) per una corretta stadiazione preoperatoria. Alcune indagini poi come la RMN pelvica e la ecoendo rettale sono complemento indispensabile per la valutazione dei tumori del retto medio e basso quando la decisione terapeutica coinvolge pesantemente il paziente potendo comportare la necessità di una demolizione del retto e ano con confezione di una colostomia definitiva o come oggi avviene sempre più spesso, adottando delle tecniche che consentono di conservare la canalizzazione per via naturale anche per neoplasie vicine all'ano.

Parleremo qui prevalentemente dei tumori del colon perché il loro modo di metastatizzare è piuttosto standard con coinvolgimento linfonodale, vascolare con le metastasi epatiche, l'infiltrazione della parete addominale o di organi limitrofi e la carcinosi peritoneale. Il retto per la sede e per le caratteristiche dei tumori può avere uno sviluppo locale con coinvolgimento degli organi pelvici e dei linfonodi lateropelvici senza presentare talora metastasi a distanza che quando presenti sono anch'esse a carico del fegato, organo che rimane il bersaglio preferenziale di tutti i tumori del tratto gastroenterico intraddominale.

Alcuni aspetti vanno affrontati in particolare e riguardano la preparazione all'intervento, il concetto della centralità del trattamento chirurgico in elezione ed in urgenza, le modalità di trattamento nelle varie presentazioni della malattia tumorale, le complicanze ed il follow up del paziente.

Preparazione del paziente. Una volta diagnosticata la sede della neoplasia, la sua estensione, il suo aspetto istologico alle biopsie e la presenza o assenza di metastasi a distanza, dovrà essere considerato il paziente con le sue caratteristiche relative all'età, condizioni morbose in atto o pregresse, possibilità di eseguire un intervento con intenti radicali o palliativi, la eventuale necessità di una terapia oncologica neoadiuvante, in modo da poter offrire il miglior risultato possibile con un progetto di cura ritagliato su quel paziente. In questa ottica diventa importante sia il rapporto di fiducia col Curante, sia quello che deve essere rapidamente instaurato col Chirurgo. Una buona conoscenza del problema, anche se angosciante per il paziente, esposto in modo adeguato, consente di ottenere la massima collaborazione del paziente in ogni fase della cura e costituisce l'aspetto più

importante di quel consenso informato, che al di là degli aspetti medico-legali, rappresenta il rapporto medico paziente attuale. La preparazione dell'intestino del paziente deve iniziare a casa data la necessità sempre più evidente in relazione alla carenza di posti letto di ricoverare il paziente il mattino o il pomeriggio prima dell'intervento. Trattandosi di pazienti con lesioni spesso stenose è utile che la dieta sia rappresentata principalmente da cibi proteici evitando le scorie che tendono ad accumularsi in presenza di un ostacolo rendendo meno efficace la preparazione dell'intestino. Le preparazioni farmaceutiche che hanno una azione lassativa da abbinare all'assunzione di acqua in abbondanza consentono un'adeguata pulizia. Ad essi si abbinano degli antibatterici per ridurre la carica microbica e quando è previsto un'approccio laparoscopico dei farmaci atti a ridurre la presenza di aria nei visceri.

#### Il trattamento chirurgico

L'approccio chirurgico varia in relazione alla presentazione in urgenza per occlusione o più raramente per sanguinamento. Il quadro occlusivo determina i maggiori problemi in quanto non consente una adeguata preparazione e valutazione globale del paziente che per tale condizione si presenta generalmente in condizioni metaboliche alterate e richiede dopo i tentativi di detensione mediante sondino in aspirazione una rapida diagnosi sulla sede e causa dell'occlusione. Un clisma con gastrographin e una TAC possono nella maggior parte dei casi essere attuate mentre il paziente viene riequilibrato. L'optimum per un paziente in questa situazione è quello di cercare di trasformare una situazione di emergenza in una il più possibile simile ad una condizione in elezione. Due le modalità attuabili prevalentemente per i tumori del colon sinistro. Una può essere realizzata endoscopicamente se la stenosi neoplastica è superabile con un filo guida e consente di posizionare uno stent metallico autoespandibile (*J Gastroenterol. 2004; 39(4):334-8*) che consente cioè di ripristinare il lume intestinale e la risoluzione dello stato occlusivo così da consentire una preparazione adeguata del paziente. Questo tipo di approccio è però anche quello che viene attuato soprattutto (anche per i costi degli stent) quando le condizioni del paziente o lo stadio clinico della malattia non consentano un'intervento chirurgico. La seconda soluzione è quella attuata durante l'atto operatorio dove la mancata pulizia del colon rappresenta l'ostacolo maggiore per una ricostruzione diretta della continuità intestinale e costringe in molti casi alla confezione di una colostomia rimandando se possibile ad altro momento l'intervento di ricostruzione: in questi casi si procede con la normale tecnica di resezione del tratto patologico e del ventaglio mesenterico, ma prima di poter ricostruire bisogna realizzare intraoperatoriamente il lavaggio del colon a monte che richiede una tecnica corretta per evitare di inquinare il cavo peritoneale. Con il colon pulito la possibilità di fare una anastomosi adeguata è paragonabile a quella che si ha in elezione con il vantaggio di ridurre il numero di stomie in queste situazioni. Se all'occlusione del colon si unisce una perforazione della neoplasia o una perforazione del colon da distensione, l'inquinamento del peritoneo impone in questi casi la confezione della stomia.

#### In elezione:

All'apertura dell'addome segue una esplorazione della cavità, della sede della lesione e delle eventuali metastasi epatiche di cui non trattiamo perché argomento della seduta odierna. Naturalmente la valutazione delle lesioni epatiche è importante per decidere la successiva strategia o se esse sono trattabili già nel corso dell'intervento di resezione intestinale. In presenza di neoplasia che supera la parete colica normalmente pratichiamo anche un lavaggio della cavità addominale per una valutazione anatomopatologica di cellule tumorali libere in peritoneo. L'intervento prevede alcuni concetti classici legati alla necessità di eseguire una exeresi radicale da un punto di vista oncologico, concetti, che si sono consolidati negli anni e che vengono seguiti dai chirurghi dedicati a questo tipo di patologia comportando risultati migliori e confrontabili.

- 1) Una resezione che sia sufficientemente ampia in modo da avere margini prossimale e distale ampi e sicuramente non coinvolti dalla neoplasia. Questo appare agevole nelle localizzazioni del colon in quanto i margini dalla neoplasia possono essere sempre ampi. Diventa talora difficile nel retto dove nel suo tratto inferiore fino in prossimità con l'ano lo spazio si riduce sempre più e deve di volta in volta essere valutata la possibilità di mantenere la radicalità

oncologica e la canalizzazione per via naturale. L'ampiezza della resezione comunque anche nel colon deve essere calibrata sulle caratteristiche della lesione e può essere ragionevolmente minore nei polipi inizialmente cancerizzati non asportabili endoscopicamente.

- 2) La legatura dei vasi tributari dell'area affetta deve avvenire all'origine in modo da offrire una radicale rimozione del pezzo in blocco con il tessuto linfoadiposo limitrofo. Per la emicolecotomia destra saranno l'arteria ileocolica e la colica media (della quale può essere conservato il ramo sinistro) ad essere legate all'origine dalla mesenterica superiore, mentre a sinistra sarà la mesenterica inferiore legata in prossimità dell'origine evitando di ledere i plessi nervosi ipogastrici, con conservazione o meno della arteria colica sinistra. La legatura preliminare della vena mesenterica inferiore viene ritenuta utile nel ridurre il rischio di metastatizzazione secondaria alle manipolazioni del tumore.
- 3) Una linfadenectomia completa che viene attuata con l'asportazione in blocco del ventaglio mesenterico comprendente sia i linfonodi paracolici sia quelli alla radice del meso all'origine dei vasi sanguigni. La linfadenectomia adeguata rappresenta un punto importante in quanto è stato dimostrato in letteratura che ad una maggior quantità di linfonodi asportati corrisponde una maggior sopravvivenza del paziente a parità di stadio. In uno degli studi veniva riportato una sopravvivenza dell'87% nel II stadio con più di 20 linfonodi asportati ed esaminati e 73% con quelli che hanno meno di 11 linfonodi esaminati. Attualmente si considera adeguata una linfadenectomia che comprenda almeno 12 linfonodi nel pezzo asportato. L'importanza della linfadenectomia appare quindi indiscutibile perché consente una corretta stadiazione clinica del tumore, riduce il rischio di recidiva locale e a distanza e, anche se comporta un modesto allungamento del tempo chirurgico non aumenta in mani esperte la morbilità ma sicuramente migliora i risultati finali. Proprio per una migliore valutazione dei linfonodi da alcuni anni sono in corso trials internazionali e nazionali per validare la predittività del linfonodo sentinella come avviene per quello ad es della mammella. Il ruolo del linfonodo sentinella è tuttora discusso ma l'obiettivo è quello di valutare fra gli altri fattori la presenza di micrometastasi con una ricerca accurata nel o nei linfonodi direttamente drenanti il tumore per una stadiazione più corretta ed una terapia oncologica più mirata. (Bertagnolli M et Al *Annals of Surgery*. 240(4):624-8;2004 – Bianchi P.P. et Al, *Surgical Endoscopy* 21, 9; 1567-1571, 2006)
- 4) La mobilizzazione adeguata del colon (dalle flessure a seconda della sede del tumore) per consentire da un lato la resezione ampia del tratto patologico. Nelle localizzazioni destre sarà mobilizzato l'ileo terminale ed il colon destro con la flessura destra ed il trasverso prossimale con estensione maggiore al traverso per le localizzazioni prossime alla flessura. Nelle localizzazioni del tumore al trasverso generalmente è preferibile la mobilizzazione di tutto il trasverso e delle flessure (le resezioni parziali del trasverso sono più a rischio di deiscenza per le caratteristiche di vascolarizzazione del viscere) per facilitare l'avvicinamento dei monconi colici da anastomizzare. Analogamente deve essere condotta la resezione del colon sinistro nelle sue localizzazioni al discendente e al sigma con mobilizzazione della flessura splenica. Le resezioni segmentarie del sigma o di altre parti del colon devono essere riservate a lesioni iniziali (polipo cancerizzato) che non richiedono per le caratteristiche della lesione ampie asportazioni. Il retto rappresenta un capitolo a parte perché è in questo settore che si sono fatti negli ultimi 15 anni i passi in avanti più consistenti in tre direzioni: 1) riduzione delle recidive pelviche, 2) escissione totale del mesoretto che ha contribuito in modo significativo alla riduzione delle recidive locali, 3) la radiochemioterapia neoadiuvante che ha ulteriormente aumentato la possibilità della sphincter saving technique, 4) l'incremento di pazienti che al termine dell'iter chirurgico possono conservare la canalizzazione per via naturale. I risultati di questa chirurgia e delle terapie combinate sono decisamente superiori nei centri dedicati alla chirurgia coloretale

dove la scelta corretta della terapia aumenta la sopravvivenza e riduce la morbilità e la mortalità per le complicanze.

- 5) Le colectomie totali o subtotali In presenza di tumori sincroni del colon (3-5% nelle varie casistiche) in base alla localizzazione dei tumori può rendersi necessaria una asportazione maggiore rispetto alle classiche emicolectomia destra e sinistra, mentre in altre situazioni la colectomia totale (comprendente il sigma o subtotale quando una parte o tutto il sigma vengono lasciati) ha valenza profilattica, atta a prevenire una probabile evoluzione verso il cancro. E' questo il caso delle poliposi multiple del colon che non si riescono a bonificare per numero e dimensioni, del cancro del colon ereditario (HNPCC) dove la scelta chirurgica può presentare varie implicazioni, della poliposi familiare rettocolica (FAP) malattia che comporta una sicura evoluzione verso il cancro in età giovane, e nei casi di displasia grave o cancro in pazienti affetti da colite ulcerosa, nei quali in genere come nelle FAP può essere indicata anche la rimozione di tutto il colon ed il retto e la ricostruzione con ileoanoanastomosi e reservoir ileale (IPAA)
- 6) Le complicanze della chirurgia colorettales: Per poter prevenire le complicanze bisogna eseguire perfettamente ogni dettaglio tecnico fra quelli sopraccitati ed in particolare l'anastomosi intestinale deve avvenire con monconi intestinali ben vitali e che possano essere avvicinati senza tensione. La modalità dell'anastomosi meccanica o manuale, latero-laterale, termino-terminale, o latero-terminale non ha una grande importanza e la sua tenuta è relativa alle due caratteristiche sopraccitate. Naturalmente in urgenza o quando l'anastomosi venga effettuata nella profondità della pelvi dopo completa resezione del retto (anastomosi colorettales ultra bassa o coloanale) o in pazienti prima trattati con radioterapia, o comunque quando vi siano concreti rischi di deiscenza, l'anastomosi deve essere protetta da una stomia (colostomia o ileostomia in base alla situazione o alle esperienze del chirurgo. La comparsa di una deiscenza dell'anastomosi nel decorso postoperatorio può presentare un limitato impatto con la cavità addominale e generalmente si risolve con qualche giorno in più di ricovero e terapia. Il chirurgo deve essere pronto però a valutare i segni di una compromissione peritoneale in modo da prevenire un quadro conclamato di peritonite ricorrendo ad una confezione di una ileostomia di protezione che generalmente consente un più rapido recupero del paziente. La stomia potrà essere chiusa dopo due mesi o al termine della chemioterapia se questa è necessaria.

La chirurgia laparoscopica per il cancro del colon . L'approccio laparoscopico al cancro del colon non ha avuto quella diffusione che si è verificata per altri tipi di intervento. Le maggiori difficoltà tecniche legate ad un campo più largo d'azione, la mancanza del feed-back tattile, la necessità di emostasi di vasi di maggior calibro, il rischio di impianto di cellule neoplastiche nelle ferite dei trocar, l'età media dei pazienti, hanno reso meno attraente questo approccio. Le revisioni recenti che mettono a confronto i pazienti operati con tecnica tradizionale open e laparoscopica, non mostrano sostanziali differenze in termini di complicanze e risultati a distanza, ma confermano una superiorità della laparoscopia per le incisioni più piccole e cosmetiche ed una riduzione dei tempi di permanenza in ospedale. Tali vantaggi possono pareggiare i maggiori costi della chirurgia laparoscopica che richiede strumenti più sofisticati e tempi chirurgici mediamente più lunghi. Per i motivi suddetti la chirurgia laparoscopica per le neoplasie del colon non ha trovato unanime consenso e viene praticata routinariamente in centri dedicati alla chirurgia laparoscopica. Particolarmente importante appare la selezione dei pazienti da sottoporre ad intervento, in quanto è stato notato che i pazienti che necessitano di conversione presentano risultati mediamente peggiori in termini di sopravvivenza. Una accurata valutazione della documentazione del paziente può consentire di fare una scelta in base alle caratteristiche del paziente e dello stadio del tumore in modo da ridurre il rischio di conversione. E' indubbio che alcune delle manovre, che richiedono ampie incisioni, come ad esempio la mobilizzazione della flessura splenica del colon, sono più agevoli in laparoscopia. Grazie inoltre all'uso di particolari strumenti (a radiofrequenza e/o ad ultrasuoni) è possibile mobilizzare il visceri ed ottenere l'emostasi in modo più agevole. Un buon

metodo a mio parere è quello che consente l'inserimento della mano (tecnica hand assisted) con un recupero del feed-back tattile ed una riduzione dei tempi chirurgici soprattutto quando si esegue una colectomia totale. La possibilità di estrarre il pezzo attraverso questo particolare hand port elimina il rischio di contaminare la ferita e consente anche l'esecuzione in vari casi di una anastomosi extracorporea più agevole da realizzare che non le intracorporee. Con l'avanzamento della tecnologia appare comunque probabile che la chirurgia laparoscopica possa sostituire nella maggior parte dei casi l'approccio tradizionale del quale è tuttora imperativo seguire anche in laparoscopia i concetti che guidano la chirurgia oncologica del colon.

#### Risultati

Il trattamento chirurgico del cancro del colon risulta utile anche quando l'intento sia essenzialmente palliativo per l'estensione del tumore o per le metastasi. Anche in questi casi avanzati la sopravvivenza del paziente migliora rispetto ai casi trattati con diversa palliazione non chirurgica. Quando invece il tumore è resecabile con intenti localmente radicali, la possibilità di curare le metastasi (generalmente epatiche e polmonari) consente ancora di poter puntare alla guarigione, soprattutto se le metastasi compaiono in tempi successivi al trattamento chirurgico. In assenza di metastasi a distanza la terapia chirurgica ben condotta consente di eliminare il tratto malato del colon con il ventaglio mesenterico ed i linfonodi che grazie all'apporto dell'Anatomopatologo attualmente in grado di aggiungere alla diagnosi istologica standard ed alla diffusione del tumore alcuni elementi (invasione vascolare, micrometastasi linfonodali, invasione plessi nervosi, epidermal growth factor, ecc.) utili all'Oncologo per impostare una corretta terapia. Da una revisione recente condotta all'IEO dal gruppo di Andreoni (*World Journal of Surgical Oncology* 2007, **5**:73) è stata ribadita l'importanza dello stadio clinico nel predire il risultato a distanza con una sopravvivenza a 5 anni in stadio I del 97%, in stadio II dell'87%, dello stadio III del 73% e del IV stadio del 22%. I risultati confermano il progresso nella resecabilità e nella radicalità raggiungibile a fronte di una discreta morbilità con una sopravvivenza a 5 anni che appare notevolmente migliorata rispetto alla decade precedente a quella valutata. Il miglioramento dei risultati appare legato a molti fattori coincidenti che vanno dai programmi di screening sulla popolazione con conseguente individuazione precoce in fase preclinica dei polipi e dei tumori, al miglioramento delle tecniche di imaging ed ai miglioramenti importanti della terapia oncologica. La chirurgia rimane ancora il momento fondamentale della cura e un atto chirurgico corretto e ritagliato sulla tipologia del tumore e del paziente la base per l'obiettivo della guarigione.

MAURIZIO TOMIROTTI  
UNITÀ DI ONCOLOGIA MEDICA  
FONDAZIONE OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO, MANGIAGALLI E REGINA ELENA - MILANO

### **Ruolo dell'oncologo: impostazione della terapia medica del carcinoma colo-rettale**

Si vogliono qui discutere le opzioni terapeutiche oggi disponibili, con particolare riferimento a quanto generalmente accettato come “gold standard” dalle linee guida internazionali ma con gli occhi bene aperti al futuro. Stiamo infatti vivendo un momento storico di grande fervore nell’ambito della ricerca clinica e traslazionale: i risultati preliminari, se confermati, potrebbero modificare significativamente, nel prossimo futuro, la storia naturale dei tumori del colon e del retto. Non è etico affrontare oggi la cura di questi pazienti in assenza di una stretta integrazione interdisciplinare, alla quale dobbiamo ogni risultato significativo sia in termini di sopravvivenza sia in termini di qualità di vita.

#### ***Carcinoma del colon***

##### ***- Chirurgia***

Il trattamento standard per la malattia localizzata è la resezione laparotomica che comprenda i linfonodi regionali. Il ruolo della chirurgia laparoscopica è tuttora in corso di valutazione nell’ambito di studi randomizzati. Dati preliminari sembrano suggerire, in termini di qualità di vita, un vantaggio minimo e di breve durata per l’approccio laparoassistito. A differenza di quanto riportato per altre neoplasie (ca. mammella, melanoma) la mappatura del linfonodo sentinella deve qui considerarsi metodica del tutto sperimentale.

La resezione chirurgica radicale deve comunque essere perseguita: la prognosi dei pazienti con malattia estesa oltre la parete intestinale ed infiltrante gli organi vicini (pT4) non differisce rispetto a quella dei pazienti con T meno esteso, a parità di N, purché i margini di resezione risultino liberi.

La chirurgia è inoltre curativa nel 25-40% dei pazienti che sviluppino metastasi epatiche reseccabili.

##### ***- Chemioterapia adiuvante***

La maggior parte dei trials storici che impiegavano schemi di trattamento contenenti 5-Fluorouracile (5FU) non hanno dimostrato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto al braccio di controllo chirurgico.

Nel 1989 comparvero i primi risultati favorevoli: Moertel ottenne un vantaggio del 12% in termini di sopravvivenza a 5 anni (49% vs 37%) per il gruppo di pazienti trattati con 5FU associato a Levamisolo, un antelmintico apparentemente dotato di attività immunomodulante.

Negli anni '90, l’associazione 5FU + Ac. Folico (AF) fu largamente studiata in numerosi trials multicentrici di terapia adiuvante, con accrual di migliaia di pazienti e confrontata di volta in volta con gruppi di controllo chirurgici o con bracci di trattamento che prevedevano l’aggiunta di Levamisolo o di alfa-INF I risultati di questi studi furono oggetto di ampia discussione nel mondo oncologico. Nel 1997 una *consensus conference* sotto l’egida

dell'ASCO (American Society of Medical Oncology) confermò il vantaggio in termini di sopravvivenza per i pazienti in III stadio (N+, st. C di Dukes) e stabili che l'associazione 5FU + AF per sei mesi era equivalente al trattamento con 5FU + Levamisolo per un anno. Di fatto, il trattamento semestrale veniva indicato come gold standard e da allora routinariamente applicato.

L'analisi di coorti di pazienti anziani (>70 anni) sembra dimostrare un vantaggio sovrapponibile a quello evidenziato nei pazienti più giovani: pertanto un trattamento adiuvante non dovrebbe essere escluso solo in rapporto all'età avanzata del paziente. E' comunque necessario valutare attentamente l'indice terapeutico della chemioterapia in rapporto alle condizioni generali del paziente ed alla patologia associata.

Il potenziale vantaggio del trattamento adiuvante nei pazienti in II stadio (N-, st. B di Dukes) resta tuttora controverso. Una metanalisi su oltre mille pazienti avrebbe evidenziato un minimo vantaggio (2%) in termini di sopravvivenza. Alcuni autori sostengono la possibilità che un subset di pazienti in st. B<sub>2-3</sub> giudicati ad alto rischio di ricaduta (esordio acuto, G3, età < 50 anni, CEA elevato) potrebbero giovare della chemioterapia adiuvante in misura analoga a quella dei pazienti in III stadio. Tale ipotesi merita peraltro ulteriori conferme.

In rapporto allo sviluppo di Irinotecan e di Oxaliplatino in associazione a 5FU+AF nella malattia avanzata, queste stesse schedule (FOLFIRI e FOLFOX) sono allo studio nella terapia della fase adiuvante. Al momento sono disponibili i risultati dello studio MOSAIC che confronta l'associazione 5FU+AF+Oxaliplatino con il trattamento standard 5FU+AF, evidenziando un vantaggio modesto (77,8% vs. 72,9%) ma statisticamente significativo (P=0,01) in termini di sopravvivenza a tre anni per il trattamento contenente Oxaliplatino, nei pazienti N+. Il breve follow up e la neurotossicità associata (12,4% grado III) deve peraltro indurre cautela nella valutazione di questi risultati, sicuramente importanti ma meritevoli di ulteriori conferme.

Dati favorevoli sono inoltre disponibili per il trattamento adiuvante con Capecitabina (fluropirimidina orale con peculiari caratteristiche farmacocinetiche).

La radioterapia adiuvante, dopo resezione radicale di tumori del colon localizzati al di sopra delle riflessioni peritoneale, non ha dimostrato alcun vantaggio: non può tuttavia essere escluso il suo impiego in casi selezionati (pT4, malattia residua minima).

### **-Malattia avanzata**

Il trattamento dipende dalla sede ed estensione della malattia. Per i pazienti con recidiva locoregionale o con ricorrenza epatica o polmonare resecabile, la chirurgia rappresenta l'unica opzione terapeutica con finalità curative.

Il trattamento standard della malattia non resecabile è rappresentato dalla chemioterapia per via sistemica. Studi randomizzati hanno dimostrato la superiorità degli schemi contenenti 5FU rispetto alla miglior terapia di supporto, in termini di sopravvivenza e di tempo a progressione.

Studi più recenti hanno documentato che l'impiego dei nuovi farmaci (Irinotecan o Oxaliplatino) in associazione a 5FU in infusione continua per 48 ore + AF è in grado di prolungare ulteriormente la sopravvivenza, portandola da una mediana di 12 ad una di 20 mesi. Ulteriori studi confermativi sono in corso.

In linea di massima, la scelta del trattamento di prima linea non è basata su criteri di efficacia (FOLFOX e FOLFIRI sono in tal senso sostanzialmente equivalenti) ma deve tener conto della patologia associata e del diverso spettro di tossicità farmacologica. Inoltre nella scelta del trattamento occorre valutare l'impiego di agenti che agiscano su bersagli molecolari (inibitori dei recettori dell'EGFR o dei fattori di crescita endoteliali - VEGF). In realtà si tratta di trattamenti non scevri di tossicità, costosi e da limitare, a mio avviso, a pazienti selezionati. In particolare associazione di Bevacizumab (anti-VEGF) ad

Irinotecan + 5FU + AF è in grado di migliorare (di poco e purché utilizzato in prima linea) la sopravvivenza rispetto al gruppo di pazienti trattati con sola chemioterapia. Il prezzo da pagare in termini di tossicità non è irrilevante (crisi ipertensive, rischio emorragico / tromboembolico, perforazione intestinale)

La terapia di seconda linea prevede un cross over con lo schema alternativo a quello utilizzato in prima linea, tenendo conto che Irinotecan è efficace anche in monoterapia, mentre Oxaliplatino deve essere utilizzato in associazione a 5FU+AF.

Un capitolo a parte è costituito dai programmi sperimentali di immunoterapia cellulomediata. Presso la nostra Istituzione, uno studio clinico che prevedeva il trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore consanguineo HLA identico dopo condizionamento non mieloablativo in corso di tumori solidi, segnatamente carcinomi del colon metastatici già sottoposti a chemioterapia convenzionale, è stato chiuso in quanto non ha documentato vantaggi di sopravvivenza, non ostante il forte razionale su cui il programma era stato disegnato. La procedura si proponeva di sfruttare l'effetto terapeutico della reazione graft versus tumor (parte di una più generale, ma controllabile, GVHD) già documentata in altri istotipi (ca. renale, alcune forme emolinfoproliferative).

### ***Carcinoma del retto***

#### ***- Chirurgia***

Le tecniche di resezione chirurgica condizionano il rischio di ricorrenza locale, che può essere ridotto fino al 4-8% se viene eseguita una corretta escissione del mesoretto (totale per i tumori del retto medio-inferiore, estesa per almeno 5 cm per i tumori del retto superiore).

In molti pazienti si può oggi evitare una amputazione per via addomino-perineale, con istituzione di ano praeternaturale permanente, grazie alle tecniche di anastomosi meccanica colo-rettale bassa o colo-anoale, che consentono la conservazione dello sfintere. Questi interventi sono tuttavia gravati da un rischio non trascurabile (>15%) di deiscenza dell'anastomosi, tanto che alcuni autori propongono di associare una enterostomia prossimale provvisoria.

Il ruolo del linfonodo sentinella è tutto da definire.

#### ***- Chemio-radio-terapia adiuvante***

Una serie di studi, condotti per verificare l'efficacia di un programma adiuvante post-operatorio, hanno evidenziato un vantaggio per i pazienti trattati rispetto al braccio di controllo, sia in termini di sopravvivenza sia in termini di intervallo libero da malattia. Una consensus conference organizzata dal NCI (National Cancer Institute) nel 1990 ha definito come gold standard il trattamento combinato di radio + chemioterapia (5FU ev in bolo) dopo chirurgia radicale per i pazienti N+ (III st.) e per i pazienti in II st. ma con malattia estesa al tessuto periviscerale. Oggi, la tecnica della *total mesorectal excision* ha indotto alcuni autori a ridiscutere il ruolo della RT adiuvante nei casi pN0, soprattutto in considerazione del fatto che la RT ha dimostrato di ridurre il rischio di ricadute locali ma non di aumentare la sopravvivenza dei pazienti, se non in particolari sottogruppi.

Sono inoltre in corso una serie di studi finalizzati a valutare se la somministrazione di 5FU in infusione continua, la sua modulazione con 5FU o Levamisolo ovvero la sua associazione con i nuovi farmaci (Oxaliplatino, Irinotecan) sia in grado di migliorare l'outcome del trattamento.

#### ***- Chemio-radio-terapia neoadiuvante (preoperatoria)***

I programmi di trattamento combinato preoperatorio si pongono l'obiettivo di incrementare sia la quota di pazienti suscettibili di chirurgia conservativa sia l'indice terapeutico del trattamento, soprattutto in considerazione delle complicanze della RT postoperatoria dopo anastomosi ultrabasse. Dati preliminari, relativi all'associazione di 5FU in infusione continua + RT (40 Gy), segnalano un 20-30% di remissioni complete documentate all'esame istologico sul pezzo operatorio, un incremento della percentuale di resezioni conservative con margini in tessuto sano, una riduzione della tossicità.

Il nostro Istituto partecipa ad uno studio policentrico milanese che prevede un trattamento combinato di polichemioterapia (5FU inf. cont. + AF + Oxaliplatino) e radioterapia preoperatoria per i T3 del retto inferiore. I primi dati, presentati all'ASCO 2004, sembrano confermare i risultati descritti in letteratura a seguito di analisi ad interim di analoghi studi attualmente in corso in Europa e negli USA.

#### **- *Malattia avanzata***

Per il trattamento palliativo della malattia avanzata valgono le considerazioni già espresse nel paragrafo relativo ai tumori del colon, al quale si rimanda.

#### ***Trattamento delle metastasi epatiche***

La poli-chemioterapia sistemica di ultima generazione (associazione di 5-Fluorouracile + Ac. Folico + Oxaliplatino / Irinotecan) ha significativamente migliorato la sopravvivenza dei pazienti portatori di metastasi epatiche da carcinoma del colon rispetto a quanto era possibile ottenere con la sola associazione di 5FU + AF. La aspettativa di vita nei pazienti non resecabili resta comunque limitata, con la sola chemioterapia, ad una mediana di 20 mesi.

La terapia medica locoregionale attuata attraverso perfusione del fegato con farmaci antiproliferativi per via arteriosa (HAI) ha conosciuto nel tempo fortune alterne, in rapporto all'affinarsi di metodiche sempre meno invasive di posizionamento di cateteri arteriosi ed al contemporaneo sviluppo di chemioterapici di seconda e terza generazione. In proposito, vanno ricordati i risultati della metanalisi pubblicata dieci anni or sono (J Natl Cancer Inst 88:252, 1996) che documentava come le procedure di infusione locoregionale di FUDR (Floxuridina – analogo del 5FU caratterizzato da un'altissima estrazione epatica al primo "passaggio") fossero in grado di produrre un modesto ma significativo incremento della sopravvivenza nei pazienti non resecabili rispetto alla terapia sistemica allora in uso (mediana 16 vs 13 mesi –  $p = 0.0009$ ). Tuttavia la applicazione routinaria di questa procedura non è mai stata applicata, per il contemporaneo sviluppo dei "nuovi" farmaci Oxaliplatino ed Irinotecan, in grado di produrre migliori risultati (sopravvivenza mediana: 20 mesi – vedi sopra) utilizzando la via sistemica, più semplice, meno a rischio di complicanze ed in grado di portare concentrazioni elevate di farmaco attivo anche nei distretti corporei extraepatici.

Ancora una volta la disponibilità di nuovi farmaci ha a sua volta stimolato l'avvio di studi volti a verificare fattibilità, tollerabilità ed efficacia del loro impiego per via locoregionale (HAI). Recente (2006) è la pubblicazione di due studi (uno francese ed uno belga) che comunicano i risultati ottenuti con l'infusione intraarteriosa di Oxaliplatino associato a 5FU-AF per via sistemica. Trattandosi di studi di fase due non randomizzati, non è possibile definire l'eventuale superiorità della terapia combinata (HAI + sistemica) sebbene vengano descritte risposte obiettive interessanti nel 40-60% dei pazienti: gli autori concludono sottolineando la fattibilità del trattamento sebbene a prezzo di una maggior tossicità epatica (colangite). Tali dati sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli ottenuti

nell'ambito di uno studio policentrico milanese, già segnalati dal nostro gruppo (ASCO, 2002). Sono in corso studi di fase tre.

Ma di nuovo la terapia sistemica sembra prendersi la "rivincita", attraverso l'impiego di terapia molecolari, recentissimamente introdotte nella pratica clinica. L'associazione alla chemioterapia di anticorpi monoclonali anti EGFR (Cetuximab) ed anti VEGF (Bevacizumab) è in grado di migliorare l'outcome del trattamento medico, in termini di risposta e di sopravvivenza. L'integrazione di tali agenti nell'ambito della terapia perioperatoria del paziente avviato a chirurgia resettiva delle metastasi epatiche e tutta da definire.

In ogni caso, sebbene i risultati della terapia medica vadano via via migliorando, è indubbio che lungosopravvivenze si possono ottenere solo nei pazienti avviati a chirurgia resettiva. Si rimanda alla relazione del chirurgo la discussione dei fattori predittivi di outcome chirurgici favorevoli.

La "scommessa" attualmente in corso è quella di definire se e come una terapia medica preoperatoria (definita "neoadiuvante" in senso lato) sia in grado di migliorare i risultati della chirurgia, sia riconducendo alla reseccabilità pazienti inoperabili alla diagnosi, sia migliorando la sopravvivenza dei pazienti reseccabili d'emblée. L'esperienza pubblicata nel 2004 dal gruppo del Paul Brousse (Adam R., Ann Surg, 2004) sottolinea come sia possibile ottenere con la chemioterapia un "downstaging" oncologico in grado di recuperare alla chirurgia il 13% dei pazienti con malattia inoperabile all'esordio e come la sopravvivenza di questi (33% a 5 anni) sia superiore a quanto atteso dopo sola chemioterapia, ma inferiore a quella dei pazienti con indicazione chirurgica immediata (48% a 5 anni). Che i pazienti reseccabili solo dopo chemioterapia costituiscano un setting a prognosi meno favorevole è confermato da un recente lavoro del gruppo di Candiolo (Capussotti L., Br J Surg, 2006) , che peraltro sottolinea come nel 38% dei casi sia possibile reintervenire sulla recidiva epatica, riportando la prognosi di questi pazienti a coincidere (> 60% a 3 anni) con quella dei pazienti a presentazione più favorevole. Nella valutazione di questi dati, altamente suggestivi, occorre peraltro tener presente che la condizione di chemiosensibilità potrebbe costituire di per sé un elemento prognostico favorevole rispetto alla condizione di chemioresistenza, indipendentemente dalla presentazione clinica di malattia.

Non ostante i progressi ottenuti nel trattamento locoregionale, il 75% dei pazienti va incontro a ripresa di malattia entro i due anni dall'intervento e metà di questi recidiva nel fegato. Sulla scorta di tale dato una chemioterapia sistemica post-chirurgica ("adiuvante" in senso lato) viene spesso impiegata nella pratica clinica, sebbene non esistano studi randomizzati che ne abbiano definito con chiarezza l'utilità rispetto al trattamento a recidiva. Una recente metanalisi condotta a Boston (Clancy TE, J Gastrointest Surg, 2005) esclude l'utilità del trattamento medico locoregionale postchirurgico (HAI), per lo meno con l'impiego di farmaci di prima generazione.

Il ruolo della chemioterapia sistemica con farmaci di nuova generazione associati agli inibitori dell'angiogenesi resta tutta da definire.

### **- Bibliografia**

Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al.: Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. J Clin Oncol 7 (10): 1447-56, 1989.

Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al.: Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: five-year final report of INT-0089. [Abstract] Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 17: A-982, 256a, 1998.

Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. J Clin Oncol 17 (5): 1356-63, 1999.

Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al.: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. N Engl J Med 343 (13): 905-14, 2000.

Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al.: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 355 (9209): 1041-7, 2000

de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al.: Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol 15 (2): 808-15, 1997

Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al.: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 22 (1): 23-30, 2004

André T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., Navarro M., et al. : Oxaliplatin, Fluorouracil and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. N Engl J Med 350(23): 2343-51, 2004

NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 264 (11): 1444-50, 1990

Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al.: Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. J Clin Oncol 17 (8): 2396, 1999.

Sauer R, Fietkau R, Martus P, et al.: Adjuvant and neoadjuvant radiochemotherapy for advanced rectal cancer--first results of the German multicenter phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48(suppl 119): #17, 2000

Tomirotti M., Asnaghi D., Rovej R., Botturi M., et al.: Preoperative Chemo Radiotherapy with Oxaliplatin and 5FU-AF in rectal cancer. ASCO Proc. 3744, 2004

## Le metastasi epatiche da ca. Colon

Dr Umberto Maggi (Centro Trapianti Fegato – Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena – Milano)

[u.maggi@iscali.it](mailto:u.maggi@iscali.it)

[umberto.maggi@policlinico.mi.it](mailto:umberto.maggi@policlinico.mi.it)

tel H: 02.5503.5837

Circa il 50% dei pazienti affetti da Ca. colon sviluppa, nel corso della malattia, delle metastasi epatiche. Di questi, circa il 25% presenta metastasi sincrone mentre il resto, metacrone: queste ultime a loro volta per metà si sviluppano entro 3 anni dall'intervento colico e per metà oltre.

I protocolli di follow-up (vedi p.e. lo schema dell'America Society of Clinical Oncology: [http://www.asco.org/asco/downloads/Colon\\_Cancer\\_Tool\\_11-1-05.xls](http://www.asco.org/asco/downloads/Colon_Cancer_Tool_11-1-05.xls)) sono oggetto di discussioni in merito alla loro utilità ma in base ad alcuni recenti studi risulterebbero efficaci in termini di miglioramento della mortalità. Le metastasi epatiche possono essere oggetto di chirurgia, chemioterapia (CT) o altri trattamenti palliativi. E' la Chirurgia però a permettere le sopravvivenze maggiori (in media 44 mesi contro i 20 al massimo della CT) ma è applicabile solo nel 15% dei casi.

E' dunque necessario a) individuare i casi con migliore prognosi ed b) ampliare le possibilità di resezione.

In termini di fattori prognostici un lavoro basilare fu quello di Fong del 1999 su 1001 pazienti, che estraeva alcuni parametri (tanto da estrapolare dei "punteggi") con i quali individuare pazienti con diversa prognosi quindi variamente sottoposti a chirurgia o altre terapie. Tali punteggi, elaborati anche da altri Autori, sono stati recentemente oggetto di critiche e dubbi, alla ricerca di criteri più precisi, ma per anni hanno rappresentato un punto di riferimento.

Molto è cambiato negli ultimi tempi in relazione alla terapia delle metastasi epatiche da ca. colon.

Li elenchiamo qui molto schematicamente:

### Cosa sta cambiando...

- [1 - Accuratezza diagnostica](#)
- [2 - Tecniche di resezione](#)
- [3 - Margini di resezione](#)
- [4 - Età e resezioni epatiche](#)
- [5 - Chemioterapia Neoadiuvante e  
chirurgia di "rescue"](#)
- [6 - Epatectomie ripetute](#)
- [7 - Embolizzazione portale prechirurgica](#)
- [8 - Epatectomie in due tempi](#)
- [9 - Metastasi sincrone](#)
- [10 - Radiofrequenza](#)
- [11 - Metastasi extraepatiche](#)

- 1) L'accuratezza diagnostica è aumentata. Ciò si riflette sia su una migliore diagnosi precoce sia su una migliore pianificazione degli interventi. Il punto di riferimento è la ecografia intraoperatoria (IOUS) mentre negli ultimi anni si sono prepotentemente imposte la ecografia con mezzo di contrasto (CEUS), la NMR e la TAC-PET. L'ecografia rimane un esame di base per il basso costo, ma è poco sensibile.
- 2) Nuove strumentazioni e tecniche chirurgiche e migliore gestione anestesiológica: si sono avuti progressi a) sia nel prevenire il sanguinamento intraoperatorio con varie tecniche di clampaggio dell'ilo epatico (dalla manovra di Pringle al cosiddetto precondizionamento ai clampaggi totali) b) sia nella disponibilità di nuove sofisticate apparecchiature per la resezione epatica (bisturi ad ultrasuoni; a radiofrequenza etc) c) sia nella migliore gestione postoperatoria che consente resezioni sino al 70% del fegato funzionale.
- 3) Studi sui margini di resezione hanno confermato che è possibile resecare ad una distanza dalla metastasi colica, anche inferiore ad 1 centimetro, che si riteneva fosse una misura invalicabile.
- 4) L'età oltre i 70 anni non è più una controindicazione assoluta alle resezioni epatiche
- 5) La comparsa di farmaci chemioterapici più efficaci ha permesso l'elaborazione del concetto di chemioterapia "neo-adiuvante" che permetterebbe anche il "recupero" alla chirurgia di un 15% di pazienti ritenuti inoperabili e che invece il trattamento chemioterapico odierno permette di portare ad intervento. La sopravvivenza di questi pazienti è intorno al 35% a 5 anni dalla resezione, simile a quello delle metastasi resecabili da subito.
- 6) Si è verificata l'utilità delle resezioni ripetute alla comparsa di nuove recidive con "riaggiornamento dell'orologio di sopravvivenza" al dato iniziale, ad ogni resezione.
- 7) Sono state elaborate tecniche quali la "embolizzazione portale" allo scopo di aumentare il volume del futuro fegato residuo e quindi le possibilità di resezione.
- 8) Sono state approntate strategie particolari come quelle delle epatectomie in due tempi.
- 9) Oggi sono consentiti approcci diversi alle metastasi sincrone anche con interventi contemporanei su colon e fegato o con l'impiego di "stents" colici.
- 10) L'adozione delle termoablazioni ha consentito un uso molto variabile di tale tecnica, che però attualmente non può sostituirsi alla chirurgia per le metastasi resecabili.
- 11) E' divenuta proponibile, in casi particolari, la resezione di metastasi sia epatiche che polmonari se asportabili completamente; inoltre, ai fini prognostici, non avrebbe più importanza la sede delle metastasi ma il loro numero.

Tutti questi dati ci permettono di concludere che la terapia delle metastasi epatiche da colon è in continua rapida evoluzione nei suoi aspetti chirurgici e chemioterapici e che questi aspetti sono strettamente interdipendenti. La collaborazione tra medici di base, chirurghi addominali e toracici, oncologi e radiologi è indispensabile insieme ad un continuo aggiornamento di tutti gli operatori per permettere un servizio più efficace verso i nostri pazienti.

#### Lecture consigliate:

1. Finch RJB, Malik HZ, Hamady ZZR, Al-Mukhtar A, Adair R, Prasad KR, Lodge JPA, Toogood GJ:  
Effect of type of resection on outcome of hepatic resection for colorectal metastases  
Br J Surg, 26 luglio 2007
2. Zakaria S, , Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, Nagorney DM:  
Hepatic Resection for Colorectal Metastases. Value for Risk Scoring Systems?  
Ann Surg 2007;246: 183-191

3. M. Bodingbauer, D. Tamandl, K. Schmid, C. Plank, W. Schima, T. Gruenberger:  
Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases  
British Journal of Surgery, 18.5.2007
4. Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT:  
Survival After Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases - 10-Year Experience  
Ann Surg 2007;246: 559–567
5. Nomura K. e coll.  
Detection of hepatic metastases from colorectal carcinoma  
J Clin Gastroenterology, 2007; 41:789-795
6. Nordlinger B, Cutseb EV, Rougier P, Kohne C-H, Ychou M, Sobrero A, Adam R, Arvidsson D, Carrato A, Georgoulis V, Giuliante F, Glimelius B, Golling M, Gruenberger T, Tabernero J, Wasan H, Poston G, on behalf of European Colorectal Metastases Treatment Group:  
Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group  
Eur. J Cancer, August 2007
- Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, Bismuth H:  
Resection of Nonresectable Liver Metastases From Colorectal Cancer After Percutaneous Portal Vein Embolization  
Ann Surg, 2000; 231:480-6
- Mentha G, Mayo PE, Andrei A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD:  
Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary  
Br J Surg, May 2006
7. Thelen A, Jonas J, Benckert C, Spinelli A, Lopez-Hänninen E, Rudolph B, Neumann U, Neuhaus P:  
Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer  
Int J Colorectal Dis, 2007
8. Mc Kay A, Dixon E, Taylor M:  
Current role of radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases.  
Br J Surg, 2006; 93:1192-1201.
9. P Saletti, F Cavalli  
Metastatic colorectal cancer  
Cancer Treatment Reviews, 2006; 32, 557– 571
10. KhatriVP, Cheeb KG, Petrellic NJ:  
Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: Solutions and controversies  
Surgical Oncology, 2007; 16, 71–83
11. Lochan R, White SA, Manas DM:  
Liver resection for colorectal liver metastasis  
Surgical Oncology, 2007; 16, 33–45

## **Come aumentare le possibilità di resezione delle metastasi coloretali**

*Prof. Daniel Azoulay, Dr. Paola Andreani  
Centre Hépatobiliaire, Hopital Paul Brousse Villejuif Paris*

La resezione epatica è l'unico trattamento terapeutico delle metastasi epatiche. La sopravvivenza esente da malattia conseguente resezioni a scopo curativo va dal 45 al 60%, valori che nessuna chemioterapia riesce a raggiungere, nemmeno con i protocolli più moderni ed aggressivi. Purtroppo solo il 10-20% delle metastasi è immediatamente reseccabile. Il trattamento rivolto alle metastasi non reseccabili ha lo scopo quindi di renderle trattabili chirurgicamente.

A questo scopo sono state approntate le seguenti strategie:

- 1) La chemioterapia neoadiuvante è indicata quando la massa tumorale impedisce la resezione. Con questo trattamento il 10-15% dei pazienti diviene reseccabile con una sopravvivenza a lungo termine simile a quella dei pazienti reseccabili sin dall'inizio.
- 2) L'embolizzazione del ramo della vena porta del fegato da resecare determina una ipertrofia compensatoria del futuro fegato residuo. E' indicata quando il futuro fegato residuo è considerato di volume troppo piccolo, tanto da far temere la insorgenza di una insufficienza epatica post-operatoria. In pratica l'embolizzazione della vena porta è indicata quando il futuro fegato residuo sia inferiore al 30% del volume epatico totale. Questa tecnica di embolizzazione permetterebbe di aumentare del 20% il numero delle epatectomie maggiori. La sopravvivenza a lungo termine dei pazienti sottoposti ad embolizzazione portale è simile a quella dei pazienti con metastasi epatiche sottoposti a chirurgia senza bisogno di embolizzazione portale.
- 3) L'esclusione vascolare del fegato associata alla perfusione portale ipotermica del fegato è indicata per i tumori a sede centroepatica di grande volume, che necessitino ricostruzioni vascolari complesse.
- 4) Le epatectomie in due stadi comprendenti spesso anche la legatura di un ramo della vena porta o la sua embolizzazione sono indicate per le metastasi bilaterali.
- 5) L'"approccio anteriore" è indicato per voluminosi tumori situati a livello del lobo epatico di destra. Tale via di aggressione permette sia di evitare rischi di lesioni della vena cava e della vena sovraepatica destra, sia di compressione e congestione del futuro fegato residuo. Essa può anche migliorare la prognosi a lungo termine.
- 6) Alcuni casi impongono complesse ricostruzioni vascolari quali le resezioni della vena cava e il posizionamento di protesi sintetiche cavali.

Questi diversi approcci negli ultimi 20 anni sono stati impiegati in più di 1000 resezioni epatiche per metastasi epatiche da cancro colon-rettale presso il nostro Centro Epatobiliare dell'Ospedale Paul Brousse di Parigi. Riportiamo qui la nostra esperienza ed i nostri risultati. Analizzeremo inoltre i fattori di rischio per morbilità (30%) e mortalità perioperatoria (1,5%).

Per informazioni:

Attualità del Cancro del Colon e delle Sue Metastasi  
20 ottobre 2007 - Evento ECM – Via Giotto 36 Milano

Prof AZOULAY

Tel 00 33 1 45 59 30 36

Cell 00 33 6 13 51 82 50

FAX 00 33 1 45 59 38 57.

[Daniel.azoulay@pbr.aphp.fr](mailto:Daniel.azoulay@pbr.aphp.fr)

Dr ANDREANI 0033624896059

## **TERAPIA CHIRURGICA DELLE METASTASI POLMONARI**

Dr Mario Nosotti

Dirigente Medico Unità Operativa di Chirurgia Toracica e dei Trapianti di Polmone  
Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena  
Milano

Il cancro del colon è uno dei più frequenti tumori maligni che colpiscono la popolazione dei Paesi occidentali. Sebbene la metastatizzazione epatica sia la più consueta sede di localizzazione secondaria, il polmone è molto frequentemente coinvolto, sia come unico organo bersaglio sia in associazione al fegato. È possibile, in rari casi, che la metastasi polmonare possa essere il primo riscontro di un cancro colico non noto.

La presenza di secondarismi polmonari non deve essere considerata come un segno di una malattia tumorale ormai fuori controllo, al contrario un'attenta valutazione di ogni singolo caso può portare a grandi successi terapeutici. Questa convinzione trae origine dalle esperienze cliniche iniziate da Barney nel 1939 che sottopose un paziente affetto da tumore renale con metastasi polmonare a nefrectomia e successivamente a resezione della metastasi polmonare. Il paziente sopravvisse 23 anni all'intervento, morendo poi per una causa non correlata. Uscendo dall'aneddotica clinica, la reale efficacia della terapia chirurgica delle metastasi polmonari da cancro colico non è stata inequivocabilmente comprovata nonostante l'ottimismo comunicato dai numerosi studi clinici sul merito. Una recentissima metanalisi ha cercato di estrarre dalla letteratura quei principi basati sull'evidenza che possono guidare gli esperti del settore in modo certo<sup>1</sup>.

L'oncologo od il chirurgo toracico si trovano, in primo luogo, nella necessità di affrontare il problema diagnostico. Quando il polmone è l'unico organo bersaglio e le localizzazioni secondarie sono poche, oppure si tratta di un'unica metastasi, il quesito diagnostico non è facilmente risolvibile. L'aspetto radiologico e TAC delle metastasi polmonari è sovrapponibile a quello dei noduli di origine non determinata, non possedendo caratteri distintivi di alcun genere. Tumori polmonari benigni, malattie granulomatose e particolari tumori polmonari primitivi entrano nelle diagnosi differenziale. La PET, se da un lato conferma la diagnosi di lesioni ad elevato metabolismo e quindi di rilevate interesse clinico, dall'altro esclude solo alcuni tumori polmonari benigni dalle ipotesi diagnostiche. L'agoaspirato polmonare TAC guidato, se tecnicamente eseguibile, può portare alla diagnosi di lesione maligna e determinarne la natura se un poco di materiale permette l'esecuzione d'indagini immunoistochimiche<sup>2</sup>. Nei casi nei quali l'agoaspirato polmonare non sia eseguibile, o risulti non conclusivo, la biopsia escissionale rimane l'unica possibilità diagnostica. La biopsia escissionale può essere condotta preferenzialmente per via toracoscopica ma in alcuni casi, quando i noduli sono localizzati profondamente, è necessario procedere per via toracotomica. La storia clinica è ovviamente di grande aiuto ma la diagnosi istologica di certezza deve essere obbligatoriamente ottenuta prima di impostare il piano terapeutico.

Una volta raggiunta la certezza diagnostica, l'analisi dei fattori prognostici deve guidare il comportamento clinico. L'analisi della letteratura non pare conferire allo stadio della malattia originaria un significato prognostico dopo la resezione dei secondarismi; va aggiunto che non tutti gli studi disponibili riportano lo stadio iniziale del cancro colico, e chi lo riporta si affida o alla classificazione UICC o alla Dukes rendendo impossibile l'analisi trasversale dei dati.

La distribuzione unilaterale o bilaterale delle metastasi multiple non può essere considerata in modo nemmeno indicativo perché i dati della letteratura non permettono un giudizio statistico, pertanto, in linea di principio la bilateralità delle lesioni non va considerata un evento sfavorevole.

Il livello di CEA prima della resezione polmonare è un sicuro indice prognostico, i pazienti con livello elevato hanno una sopravvivenza media del 19% a cinque anni contro il 59% dei pazienti con livello normale.

L'intervallo libero tra la manifestazione del tumore primitivo e l'insorgenza dei secondarismi polmonari è stato approfonditamente studiato. La grande maggioranza degli studi non ha riscontrato una correlazione tra l'intervallo libero da malattia e la sopravvivenza dopo resezione di metastasi polmonari.

Le vie d'accesso al torace per la resezione di localizzazioni bilaterali possono essere: la sternotomia mediana, la toracotomia anteriore bilaterale clamshell, e la toracotomia unilaterale sequenziale. L'analisi della letteratura non ha attribuito alcun valore prognostico alla scelta della via d'accesso.

Il tipo di resezione polmonare più logico e più utilizzato è la resezione angolare o la segmentectomia, ciò nonostante sono riportate anche lobectomie e pneumonectomie. Fermo restando che le resezioni maggiori sono verosimilmente da imputarsi a localizzazioni di grosse dimensioni o strategicamente localizzate, l'analisi statistica non identifica nel tipo di resezione un fattore prognostico significativo.

È intuitivo che la resezione radicale delle lesioni secondarie sia auspicabile, la maggioranza degli studi però non riporta tale dato. I pochi studi che lo riportano si dividono tra dare e non dare importanza prognostica alla radicalità: una posizione conclusiva non può essere assunta, anche se il buon senso deve guidare la mano del chirurgo.

Il numero delle lesioni asportate non pare essere correlato alla sopravvivenza, anche se in molti studi la maggioranza dei pazienti è stato sottoposto a resezione polmonare per metastasi unica. Anche le dimensioni non trovano una correlazione con la sopravvivenza nella maggioranza degli studi ma alcuni autori pongono un limite di 3 – 3,75 centimetri al di sopra dei quali la prognosi è peggiore<sup>3,4</sup>.

L'asportazione dei linfonodi ilari e mediastinici viene riportata da una minoranza degli studi. Solo in quelli nei quali la linfadenectomia è stata condotta sistematicamente si constata una correlazione tra l'interessamento linfonodale metastatico e la sopravvivenza, risultando doppia nei pazienti senza localizzazioni linfonodali.

Alcuni pazienti mostrano l'insorgenza di metastasi polmonari dopo la resezione di metastasi epatiche, gli studi che hanno esaminato la sopravvivenza in questo sottogruppo di pazienti mostrano una correlazione positiva tra l'intervallo libero da malattia tra la resezione epatica e quella polmonare.

Una minoranza di studi hanno esaminato la correlazione tra sopravvivenza e la resezione di una recidiva di metastasi polmonare trovando risultati sovrapponibili a quelli ottenibili della prima resezione.

In conclusione si può affermare che la resezione chirurgica delle metastasi polmonari può essere considerata una pratica accettata e condivisibile, che comporta una sopravvivenza a cinque anni del 52% considerando l'insieme dei casi clinici riportati nella letteratura internazionale. Constatato che non sono disponibili studi randomizzati che confrontino gli esiti dopo resezione chirurgica verso un trattamento alternativo, alcune considerazioni che possono assumere la valenza di linee guida provvisorie sono qui di seguito riportate. Non sono correlati con la sopravvivenza il sesso, la distribuzione delle metastasi, la ripetuta resezione e la chemioterapia associata alla resezione stessa. Non è possibile trarre delle conclusioni sulla via d'accesso più indicata e sulla effettiva necessità della linfadenectomia, mentre la radicalità della resezione deve sempre essere ricercata. Non è possibile stabilire un numero critico di metastasi che può beneficiare di un trattamento chirurgico, rimane l'impressione clinica che i pazienti con metastasi unica godano del maggior beneficio. I pazienti con elevati livelli di CEA prima della resezione metastatica non

dovrebbero esser esclusi dal trattamento chirurgico anche se per tali pazienti bisogna mettere in conto una minore sopravvivenza. L'intervallo libero di malattia tra la colectomia e la resezione polmonare non influenza la sopravvivenza. I pazienti che presentano metastasi polmonare dopo il trattamento di secondarismi epatici non debbono essere esclusi dalla resezione polmonare.

#### Bibliografia

1. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. *Ann Thorac Surg* 2007;84:324-338
2. CT-guided Fine Needle Aspiration Cytology of solitary Pulmonary Nodule: A Prospective, Randomize Study of Immediate Cytologic Evaluation. L. Santambrogio, M. Nosotti, N. Bellaviti, G. Pavoni, F. Radice, V. Caputo. *Chest* 1997; 112:423-25
3. Iisaza T, Suzuki M, Yoshida S, et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:254-260
4. Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, Berger U, Siewert JR, Prauer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2004; 91:1066-1071

**Nuove prospettive: radioterapia interna con Yttrium 90**

Dr Antonio Nicolini (Radiologia – Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena - Milano)

E' un'opzione terapeutica per la cura di pazienti affetti da tumori epatici primitivi o secondari, non candidabili alla chirurgia. In questo gruppo di pazienti la chemioterapia rappresenta il trattamento principale, ma oltre l'ittrio non esistono altre modalità di terapia con provata efficacia.

L'ittrio associato o no a chemioterapia, prolunga la vita di questi pazienti.

In alcuni casi l'ittrio, utilizzato in prima linea, può determinare il downstaging e rendere operabili chirurgicamente pazienti che ne erano stati esclusi.

Il costo/efficacia di questa terapia è comparabile a quello della chemioterapia.

Il 70% dei pazienti, con tumore del colon/retto, vengono sottoposti al trattamento chirurgico, con un miglioramento della prognosi, ma il 30% sviluppa in seguito una malattia avanzata e metastasi.

Il fegato è il principale o unico sito di localizzazione metastatica ed è la causa del decesso nel 50% dei casi. Senza terapia la sopravvivenza è di soli 6-8 mesi, nei controlli storici.

I pazienti che al momento della diagnosi presentano metastasi epatiche, non possono avvalersi delle tecniche chirurgiche o ablativo nel 70% dei casi, a causa delle dimensioni del tumore, della sede o del numero. Pertanto solo un 10-25% viene candidato all'intervento chirurgico: questo gruppo ha una sopravvivenza a 5 anni tra il 16-48% e rappresenta una percentuale sicuramente migliore rispetto a quella della chemioterapia ma presenta un rischio di mortalità operatoria intorno al 5%, nei migliori Centri.

Eligibilità:

1. Paziente non candidabile alla chirurgia o alla radiofrequenza
2. Il fegato è l'unica o la principale sede di metastasi
3. Performance Status 0-2
4. Regolare apporto ematico al fegato
5. Shunt epato-polmonari < al 20%
6. Funzione epatica adeguata
7. Assenza di invasione tumorale dei rami principali portali, dell'arteria e vene epatiche o della cava inferiore
8. Non precedenti terapia radianti esterne del fegato
9. Assenza di ascite o scompenso epatico

Tecnica

Sono microsferi radioattive ( ittrium-90) con calibro medio di 32 micron, sospese in un fluido. Iniettate in arteria epatica si dispongono preferenzialmente nelle arteriole del tumore e irradiano una alta dose di radiazioni nel tumore, piu' sensibile rispetto al tessuto epatico sano, con una penetrazione di soli 2,5 mm. Pertanto producono un' azione citocida localizzata. L'attività dell'ittrium-90 decade quasi completamente dopo 14 giorni. La terapia con ittrium-90 è spesso associata alla chemioterapia con 5-fluoracile o floxuridina, piu' recentemente con irinotecan.

Pre trattamento:

1. Studio angiografico della vascolarizzazione epatica ed occlusione delle arterie che non vascolarizzano il fegato.
2. Iniezione di macroaggregati d'albumina marcati con tecnezio-99m in arteria epatica.
3. SPECT- calcolare la percentuale di shunt epato-pomonari, la presenza di connessioni con il tratto GE e la mappatura della deposizione del tecnezio nel tumore.
4. Volumetria epatica con TC (volume del tessuto epatico sano e tumore)
5. Calcolo della dose di ittrium-90 ( BSA, ed altri metodi)

Trattamento:

1. Arteriografia epatica per valutare l'effettiva occlusione dei vasi embolizzati e l'eventuale trattamento di collaterali neoformati
2. Lenta iniezione delle microsferi in arteria epatica
3. Osservazione delle funzioni vitali del paziente

Complicanze:

Immedie

1. Dolore addominale importante ( pancreatite acuta, ulcera)

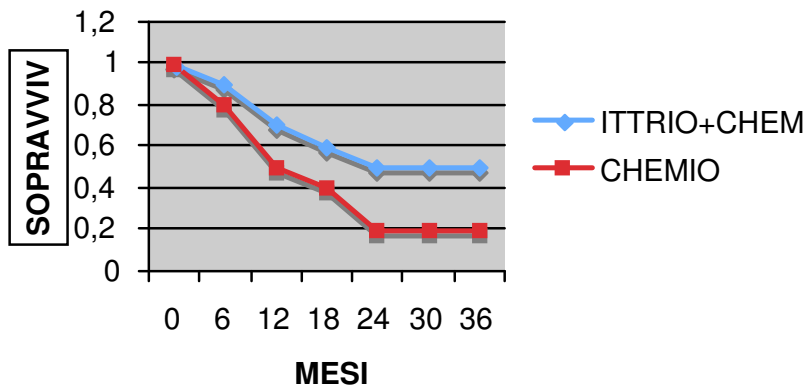
A distanza

1. Polmonite secondaria ad irradiazione
2. Epatite “ “

Sopravvivenza

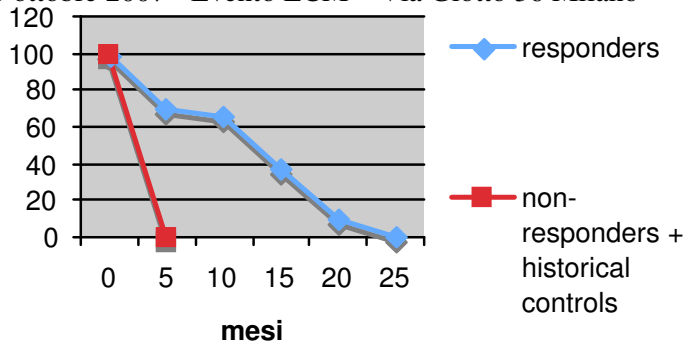
	Solo chemio	ittrium+chemio
Paz.	8	11
Soprav. Media	12 mesi	29,4
Progres. Media	3,6 mesi	18,6

Van Hazel et al. 2004



Van Hazel et al. 2004

Attualità del Cancro del Colon e delle Sue Metastasi  
20 ottobre 2007 - Evento ECM – Via Giotto 36 Milano



Kennedy et al (2006)

Conclusioni

La terapia radiante interna con ittrium-90 è una nuova tecnica mediante la quale si rilascia un'alta dose di radiazioni in modo relativamente selettivo. Sempre di più trials randomizzati dimostrano un'alta percentuale di risposta ed un significativo prolungamento della sopravvivenza.