



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
“FEDERICO II”
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

***DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE E TECNOLOGIE
DIAGNOSTICO - TERAPEUTICHE AVANZATE
(XX ciclo)***

**Tesi di dottorato
“*IL RUOLO DEL CEA BILIARE NEL RILEVARE
METASTASI EPATICHE OCCULTE DA CANCRO
COLORETTALE*”**

Coordinatore

Ch.mo Prof. A. RENDA

Candidato

Dott.ssa Stefania Masone

**ANNO ACCADEMICO 2006-2007
Settore Scientifico-Disciplinare MED/18**

INDICE

Generalità.....	3
Introduzione.....	9
Scopo dello studio.....	11
Materiali e metodi.....	11
Risultati.....	13
Discussione	14
Bibliografia.....	17

GENERALITA'

Il cancro del colon-retto (CCR) rappresenta la quarta neoplasia per incidenza nel mondo. E' maggiormente interessato il mondo occidentale ove, infatti, rappresenta la seconda causa di morbilità e morbosità per neoplasia in ambedue i sessi. Come causa di morte occupa il 2° posto dopo il cancro del polmone nei maschi e il 3° posto dopo cancro della mammella e il cancro del polmone nelle femmine.

Nel mondo, il CCR rappresenta il 9,4% di tutti i tumori nell'uomo e il 10,1% nelle donne. Il cancro del retto-colon ha un'incidenza nella popolazione italiana di 34.000 nuovi casi l'anno, con una mortalità elevata (circa 19.000 decessi). Pertanto, è da ritenersi la seconda causa di morte per tumore dopo il cancro del polmone (30.000 decessi).

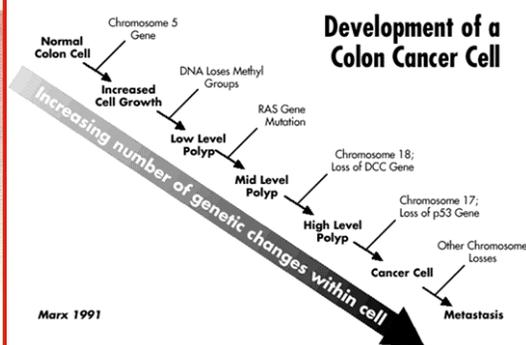
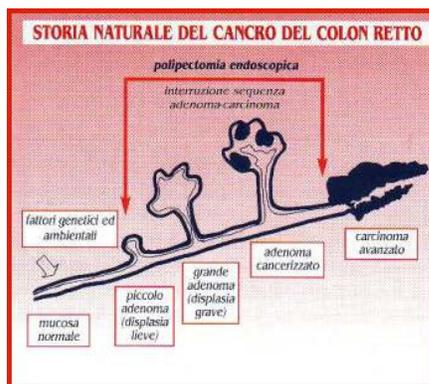
Svariati fattori sono correlati all'insorgenza del CCR. Innanzitutto, l'appartenenza al mondo occidentale (quindi, oltre a generici fattori genetico/ambientali, importante è lo stile di vita caratterizzato da l'elevato apporto calorico, mentre limitativa è una dieta adeguata povera di grassi e proteine della carne, ricca di vegetali e di vitamine come l'acido folico), così come l'abitudine al fumo e l'abnorme consumo di alcol. Una particolare importanza rivestono invece i fattori genetici specifici, soprattutto quelle forme come la poliposi familiare e il cancro del colon ereditario non poliposico, che quasi invariabilmente sono trasmesse per via ereditaria diretta, mentre un minore impatto sullo sviluppo del cancro hanno malattie croniche infiammatorie di lunga durata, come la rettocolite ulcerosa.

Tabella 1. Principali fattori di rischio dello sviluppo del cancro colon-rettale

Dieta ricca di grassi e povera di fibre
Fumo
Esposizione professionale ad alcuni agenti (asbesto,etc.)
Infezioni parassitarie da Schistosoma sinensis
Esposizione a radiazioni
Presenza di polipi adenomatosi
Anamnesi familiare di cancro colon-rettale
Poliposi familiare (FAP)
Cancro del colon ereditario non poliposico (HNPCC)
Malattie croniche infiammatorie del colon (Colite ulcerosa, m. di Crohn)
Anamnesi di tumori della mammella, ovarico o endometriale

L'incidenza del CCR è prevalente oltre i 50 anni, aumentando progressivamente, sino a raggiungere il suo picco dopo i 70 anni con un'età media d'insorgenza di 68 anni. Una storia familiare di CCR aumenta il rischio anche nelle fasce d'età tra i 40 ed i 50 anni.

Il modello classico di sviluppo del CCR comprende una serie di modificazioni sequenziali che precedono l'insorgenza della neoplasia: iperplasia → displasia lieve → displasia moderata → displasia grave → carcinoma.



Il tipo istologico più frequente è l'adenocarcinoma che rappresenta il 90-95% di tutti i tumori del grande intestino.

La diffusione del cancro avviene secondo 4 modalità: l'invasione locale (dalla mucosa il cancro può estendersi direttamente nei tessuti e organi adiacenti), la

diffusione linfatica (metastasi ai linfonodi sono comuni quando il tumore si estende oltre la muscolaris propria), la diffusione ematogena (la sede più colpita è il fegato, altre sedi comprendono polmone, ossa, surreni, ovaie, cervello), l'impianto peritoneale.

Le scelte terapeutiche fanno solitamente riferimento al sistema di Dukes o alla classificazione Modificata di Astler-Coller (MAC). Lo stadio del tumore, comunque, dovrebbe essere preferibilmente definito secondo la classificazione TNM.

<i>Classificazione di Dukes modificata sec. Astler-Coller</i>
Stadio A: tumore limitato alla mucosa
B1: il tumore si estende attraverso la muscolaris mucosae ma non attraverso la muscolaris propria.
B2: il tumore si estende oltre la muscolaris propria
C1: stadio B1 con linfonodi regionali positivi
C2: stadio B2 con linfonodi regionali positivi
D: metastasi a distanza

Il TNM é un sistema duplice che comprende una classificazione clinica (pretrattamento) ed una patologica (istopatologica postoperatoria). La distinzione tra le due è fondamentale, poiché si basano su tipi diversi di esami e perseguono scopi differenti. La classificazione clinica é denominata cTNM, quella patologica pTNM. Quando il termine TNM é impiegato senza suffisso, ci si riferisce alla classificazione clinica. In generale, la classificazione cTNM costituisce la base per la scelta del trattamento, mentre la classificazione pTNM é la base per la valutazione prognostica.

Classificazione TNM

Tumore primitivo (T)

TX: Tumore primitivo non valutabile

T0: Tumore primitivo non evidenziabile

Tis: Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria*

T1: Tumore che invade la sottomucosa

T2: Tumore che invade la muscolare propria

T3: Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici o perirettali non ricoperti dal peritoneo

T4: Tumore che invade direttamente altri organi o strutture **, *** e/o perfora il peritoneo viscerale

Note:

* Tis include cellule neoplastiche confinate entro la membrana basale ghiandolare (intraepiteliale) o la lamina propria (intramucosa) senza estensione attraverso la muscolaris mucosae nella sottomucosa.

** L'invasione diretta in T4 comprende l'invasione di altri segmenti del colon-retto attraverso la sierosa: per esempio invasione del sigma da un carcinoma del cieco.

*** Un tumore che macroscopicamente aderisce ad altre strutture o organi viene classificato come T4. Tuttavia, se non vi é evidenza istologica di tumore a livello della zona di adesione, la classificazione deve essere pT3. La V o L come sottostadiazione possono essere usate per identificare la presenza o la assenza di invasione vascolare o linfatica.

Linfonodi regionali (N)

NX: Linfonodi regionali non valutabili

N0: Linfonodi regionali liberi da metastasi

N1: Metastasi in 1-3 linfonodi regionali

N2: Metastasi in 4 o più linfonodi regionali

Nota: Un nodulo neoplastico nel tessuto adiposo o perirettale, senza evidenza istologica di tessuto linfatico residuo, viene classificato nella categoria pN come metastasi linfatica regionale se il nodulo ha la forma e i margini netti di un linfonodo. Se il nodulo ha margini irregolari, deve essere classificato nella categoria T e anche come V1 (invasione venosa microscopica) o V2, se il nodulo era microscopicamente evidente, in quanto vi è alta probabilità che vi possa essere invasione venosa.

Metastasi a distanza (M)

MX: Metastasi a distanza non accertabili

M0: Metastasi a distanza assenti

M1: Metastasi a distanza presenti

Stadio 0: Tis, N0, M0 (carcinoma in situ)
Stadio 1: T1, N0, M0 T2, N0, M0
Stadio IIA: T3, N0, M0
Stadio IIB: T4, N0, M0
Stadio III: ogni T1-2, N1, M0 (IIIA) ogni T3-4, N1, M0 (IIIB) ogni T, N2, M0 (IIIC)
Stadio IV: ogni T, ogni N, M1

Note:

Lo Stadio I può essere equivalente ad A nella classificazione di Dukes o ad A o B1 in quella MAC. Il tumore è limitato alla parete intestinale (mucosa, muscolaris mucosae e muscolare propria).

Lo Stadio II può essere equivalente a B nella classificazione di Dukes o a B2 o B3 in quella MAC. Il tumore si è diffuso al tessuto extramurale.

Lo Stadio III può essere equivalente a C nella classificazione di Dukes o a C1-C3 in quella MAC. I linfonodi regionali sono coinvolti.

Lo stadio B nella classificazione di Dukes è composto da gruppi con prognosi più favorevole (T3, N0, M0) e gruppi con prognosi meno favorevole (T4, N0, M0), così come lo stadio C di Dukes (ogni T, N1, M0 e ogni T, N2, M0).

Si sono moltiplicati in questi anni i fattori che sembrano influenzare la prognosi del Cancro colon-retto: il maggiore rimane lo stadio della malattia, a seguire altri fattori quali l'aspetto della crescita tumorale sul margine di invasione (espansivo o infiltrativo), il grado di infiltrazione linfocitaria peritumorale (intensa o scarsa), l'istotipo della neoplasia, il grading (G1: ben differenziato, G2: moderatamente differenziato, G3: scarsamente differenziato), le caratteristiche biomolecolari (forma aneuploide, basso livello di p53, ki-ras, bcl-2, TGF-alfa, EGF, l'indice proliferativo), tipo e numero di mutazioni cromosomiche. In sintesi possiamo dividerli in fattori individuali e fattori correlati alla malattia, anche se è presente un'ulteriore variabile che è data dalla risposta alla chemioterapia.

<i>Fattori individuali</i>	<i>Fattori correlati alla malattia</i>
<ul style="list-style-type: none"> • L'età non é di per sé un fattore predittivo della risposta al trattamento. • Il genere ha un impatto sulla prognosi globale di questo tipo di neoplasia, in quanto le donne riportano una sopravvivenza mediana più lunga rispetto agli uomini, ma tale criterio non ha valore predittivo relativamente alla risposta al trattamento. • Il performance status del paziente influisce fortemente sull'esito del trattamento. • La presenza di sintomi correlati al tumore: i pazienti asintomatici vivono più a lungo e rispondono più frequentemente al trattamento chemioterapico, rispetto ai pazienti sintomatici 	<ul style="list-style-type: none"> • L'estensione della malattia é correlata alla probabilità di risposta e alla sopravvivenza. • Il grading tumorale é correlato alla sopravvivenza globale del paziente, ma i dati disponibili sono insufficienti a concludere che questo sia un fattore predittivo della risposta al trattamento. • Livelli di CEA e Ca 19.9

La ricaduta si può presentare come recidiva locale o metastasi a distanza o entrambe le lesioni. Le curve di sopravvivenza relative al tumore del retto sono diverse rispetto a quelle relative al tumore del colon. La sopravvivenza a un anno nel tumore del retto é più elevata di quella del tumore del colon (75% vs. 70%), mentre la sopravvivenza a 5 anni è simile (48% vs. 51%), poiché nel tumore del retto una sostanziale eccedenza in termini di mortalità persiste ben oltre il primo anno dalla diagnosi. Le curve di sopravvivenza del tumore del colon raggiungono un plateau più precocemente.

INTRODUZIONE

La prognosi dei pazienti affetti da adenocarcinoma colo-rettale è determinata in circa il 40% dei casi dalla presenza di metastasi epatiche (ME) sincrone o metacrone. Metastasi epatiche possono essere ritrovate in circa il 35% dei pazienti che vengono sottoposti ad interventi di resezione per CCR e si suppone che metastasi epatiche occulte siano presenti in circa il 25% dei pazienti con CCR al momento della diagnosi del CCR. Il concetto di metastasi epatiche “occulte” fu sviluppato da Finlay et al. Nel 1982, usando la TC e l’ecografia. Dei 35 pazienti con CCR che furono sottoposti a resezione apparentemente curativa (R0), 11 (31%) successivamente svilupparono metastasi epatiche durante un periodo di follow-up di 3 anni. In uno studio retrospettivo Finlay e McArdle dimostrarono che la presenza o l’assenza di metastasi epatiche occulte prediceva la maggioranza dei decessi per malattia disseminata in pazienti che erano stati sottoposti a resezione chirurgica apparentemente curativa. Studi circa i tassi di crescita delle metastasi epatiche da CCR, effettuati con TC, hanno mostrato che il tempo medio di duplicazione per le ME occulte è di 86 giorni. Ipotizzando che ogni ME si sviluppi da una sola cellula, secondo il modello di crescita di Gompertzian, metastasi epatiche occulte potrebbero essere state presenti già 2.3 anni prima della resezione apparentemente curativa del CCR primitivo. La maggior parte delle ME occulte divengono evidenti nei primi 2 anni di follow-up. Il trattamento di scelta per le ME da CCR è la resezione chirurgica, ma, sfortunatamente, tale trattamento è proponibile solo in una minoranza di pazienti con ME da CCR. Per trattare le metastasi epatiche occulte, generalmente, tutti i pazienti con metastasi linfonodali da CCR, tutti i pazienti con cancro rettale T3 e solo una parte dei pazienti con cancro del colon T3 vengono sottoposti a chemioterapia adiuvante. In realtà solo metà dei pazienti

con CCR trattati con resezione curativa svilupperà metastasi epatiche, molti, quindi vengono over-trattati, d'altra parte un sottogruppo dei pazienti non candidato a chemioterapia adiuvante, svilupperà ME. Un metodo per rilevare precisamente i pazienti con metastasi epatiche occulte sarebbe molto utile. La capacità di predire la comparsa di ME in pazienti operati con intento curativo per CCR potrebbe influenzare l'uso della chemioterapia adiuvante e modificare il follow-up di parte dei pazienti sottoposti a resezione curativa.

Nel 1965, Gold e Freedman descrissero la presenza dell'antigene carcinoembrionario (CEA) in estratti di tumori maligni ed in tessuti intestinali fetali. Il CEA è uno dei marcatori tumorali più studiato ed è un marcatore biologico del CCR facilmente dosabile nel sangue. Il dosaggio del CEA sierico è comunemente usato nel follow-up dei pazienti sottoposti a resezioni curative per CCR ed è particolarmente utile per la rilevazione di ME. Recentemente, è stato scoperto che la concentrazione del CEA nella bile prelevata dalla colecisti potrebbe rappresentare un metodo sensibile per la rilevazione di ME da CCR. Infatti, persino lesioni epatiche con volume $<1 \text{ cm}^3$ possono produrre CEA rilevabile nella bile ed è stato osservato che il 100% dei pazienti con ME presentano valori di CEA biliare più elevati di quelli ematici.

Diversi studi hanno già dimostrato che i livelli di CEA biliari sono molto bassi nei controlli costituiti da bile prelevata al momento della colecistectomia in pazienti, non neoplastici, con calcolosi sintomatica della colecisti, mentre risultano significativamente più elevati in pazienti con ME da CCR rispetto a pazienti con CCR senza ME.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è determinare il ruolo del CEA biliare nel rilevare la presenza di metastasi epatiche occulte da cancro coloretale.

MATERIALI E METODI

Nei primi sei mesi dello studio sono stati reclutati 38 pazienti affetti da cancro del colon senza metastasi epatiche, con valori di CEA ematici nella norma e sottoposti a resezione curativa (R0). In particolare sono stati considerati criteri per l'arruolamento l'ottenimento di una resezione chirurgica R0 e la presenza di adenocarcinoma del colon confermate dall'esame istologico definitivo, l'assenza di metastasi, valori ematici di CEA < 5 ng/ml. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti in cui non si è ottenuto un trattamento chirurgico radicale, i pazienti con pregresse o altre neoplasie, con coledocolitiasi, ittero ostruttivo, colecistiti o colangiti, ostruzioni benigne o maligne delle vie biliari, epatiti, cirrosi e pazienti già colecistectomizzati.

Tutti i soggetti arruolati sono stati sottoposti ad ecografia epatica, a TC total body e/o a PET/TC pre-operatori per lo staging della malattia, a prelievo venoso per verificare la funzionalità epatica, l'assenza di epatite cronica HBV o HCV correlate e lo stato dei marcatori tumorali (CEA, Ca 19.9, Ca 125, Ca 15.3, TPS) oltre alle indagini pre-operatorie di routine. I pazienti con valori di Ca 19.9 elevati sono stati sottoposti anche ad EGDS (esofago-gastro-duodenoscopia). Tutti i soggetti arruolati sono stati sottoposti ad una pancoloscopia per escludere la presenza di lesioni sincrone.

Per escludere la presenza di metastasi epatiche sono state effettuate le seguenti indagini: ecografia epatica, TC e/o RMN addome pre-operatoriamente e palpazione bimanuale del fegato ed ecografia epatica intra-operatoriamente.

Campioni di sangue e di bile sono stati effettuati durante gli interventi chirurgici. All'inizio dell'intervento sono stati prelevati 5 ml di sangue da una vena periferica di un arto superiore non sede di infusioni. Dopo l'esplorazione della cavità addominale, dopo aver effettuato la palpazione bimanuale del fegato e l'ecografia epatica intraoperatoria, prima di procedere alla mobilizzazione e resezione del tratto colico sede della neoplasia, si è proceduto alla raccolta di 5 ml di bile dalla colecisti o tramite puntura diretta del fondo della colecisti con ago da 23-gauge e successivo posizionamento di una sutura 4-0 riassorbibile o tramite approccio transepatico.

I valori del CEA nel siero e nella bile raccolta dalla colecisti sono stati centrifugati e i sovrantanti conservati a -70°C fino al momento dell'analisi. I livelli di CEA sono stati ottenuti con metodica immuno-enzimatica grazie a kit disponibili in commercio basati sul principio del sandwich (Elsa 2-CEA, CIS Bio International). I campioni di bile che presentavano valori di CEA <20 ng/ml sono stati testati dopo estrazione acida. Tutti i campioni sono stati esaminati nello stesso laboratorio. Concentrazioni di CEA tra 0 e 5 ng/ml sono state ritenute normali. La metodica, già utilizzata in altri studi, è stata da noi testata su 10 campioni di bile prelevati da colecisti di pazienti sottoposti a colecistectomia per calcolosi sintomatica della colecisti.

I pazienti sono stati seguiti, quindi, con un follow-up durato 30 mesi secondo il seguente schema: visita medica, prelievo venoso per il dosaggio del CEA ed ecografia epatica ogni 3 mesi, TC spirale multistrato epatica +/- m.d.c ogni sei mesi.

Lo studio è stato approvato dal comitato locale e tutti i pazienti hanno sottoscritto un consenso informato prima di essere arruolati.

RISULTATI

Non si sono verificate complicazioni dal prelevamento della bile dalla colecisti ed è risultata una metodica molto semplice. In 35 casi è stata prelevata con l'approccio transepatico, in 5 casi con la puntura del fondo della colecisti ed il posizionamento di un punto di sutura riassorbibile 4-0.

Il campione considerato è costituito da 15 donne e 23 uomini dai 48 ai 77 anni, con un'età media di 67,9 anni.

In base all'esame istologico ed utilizzando la stadiazione TNM il gruppo risulta costituito da 4 stadio I, 6 stadio IIA, 3 stadio IIB, 4 stadio IIIA, 18 stadio IIIB e 3 stadio IIIC.

Dei 38 pazienti considerati 22 presentavano livelli di CEA biliare > di 5 ng/ml.

Durante i 30 mesi di follow-up 6 pazienti hanno sviluppato metastasi epatiche, 5 presentavano valori di CEA biliare >5ng/ml ed 1 valori inferiori di tale cut-off.

Le metastasi si sono evidenziate in media 12.6 mesi dopo l'intervento di resezione del tumore primitivo (range: 3 – 23 mesi). Da tali dati, anche se non statisticamente significativi, si evidenzia che il CEA biliare presenta una sensibilità dell'83,3% ma una specificità del 53.1%.

Discussione

Recentemente è stato scoperto che il dosaggio immunoenzimatico del CEA nella bile prelevata dalla colecisti potrebbe essere una buona tecnica per rilevare la presenza di metastasi epatiche occulte da carcinoma coloretale. Gli studi indicano che il 100% dei pazienti con ME presentano concentrazioni di CEA biliare maggiori di quelle sieriche.

Nel 1989 Yeatman, ipotizzando che il CEA prodotto dalle ME fosse escreto sia nella bile che nel circolo ematico, ma che la concentrazione del CEA nella bile della colecisti sarebbe aumentata prima che nel sangue, essendo il volume biliare minore di quello ematico, suggerì che il CEA biliare sarebbe potuto essere utile nel rilevare le ME da CCR.

E' stato, inoltre, escluso che nei pazienti con ME da CCR gli elevati valori di CEA biliare rispetto a quelli ematici dipendano dalla capacità di concentrazione della colecisti.

La scoperta di elevati livelli di CEA biliare in assenza di ME ha fatto supporre che il CEA nella bile possa dipendere anche dal tumore primitivo, cioè che il CEA prodotto dal tumore primitivo entrerebbe nel circolo portale e sarebbe poi escreto nella bile. Tale ipotesi sembra essere avvalorata dall'osservazione di una correlazione diretta tra elevati livelli di CEA ematico ed elevati livelli di CEA biliare e dalla constatazione che la concentrazione di CEA ematico nel sistema portale di pazienti con CCR, anche senza ME, è generalmente lievemente più elevata di quella presente nel circolo periferico. Al contrario Thomas nel suo studio sperimentale esclude, in accordo con Yeatman, che sia possibile lo "spill over" del CEA dal circolo portale alla bile. Infatti, da un suo studio effettuato su primati, emerge che meno dell'9% del CEA iniettato in bolo nel sistema portale

entra nel sistema biliare. E' da notare, però, che nei pazienti con CCR la secrezione di CEA nel sistema portale da parte del tumore primitivo è a rilascio continuo. Inoltre, l'alto numero di falsi positivi, sia nel nostro studio, ove, comunque, abbiamo selezionato pazienti con CEA ematico del circolo periferico < 5ng/ml, che in letteratura, suggerisce che in realtà lo "spill over" in parte si verifichi. Paul ha suggerito, per eliminare i falsi positivi, il prelievo della bile dopo qualche tempo dalla rimozione del tumore primitivo, ma ciò ci sembra piuttosto complicato.

Nel 2004, Tuech, con uno studio condotto su 23 controlli, 154 pazienti con CCR senza ME e 35 pazienti con ME da CCR e con un follow-up di 3 anni, ha dimostrato che i valori di CEA ematici e biliari sono significativamente più bassi nel gruppo di controllo rispetto ai quelli rilevati nei pazienti con CCR senza metastasi e che quelli di quest'ultimo gruppo sono a loro volta significativamente più bassi di quelli in pazienti con ME da CCR. Inoltre, ha rilevato che il CEA biliare mostra una sensibilità dell'82% nel rilevare la presenza di ME occulte, ma una specificità del 42%, ma che tali parametri salgono rispettivamente al 92,3% ed al 43,5% considerando solo i pazienti con CCR e coinvolgimento linfonodale (N+). Conclude, quindi, che i valori del CEA biliare ottenuti al momento della resezione curativa del tumore primario non possano essere utilizzati per identificare i pazienti con ME occulte da CCR nei pazienti senza coinvolgimento linfonodale (N-). Mentre nei pazienti N+ il CEA biliare potrebbe essere utile per identificare i pazienti a basso rischio di ME, infatti, nello studio, solo il 3% dei pazienti con CCR N+ e concentrazioni di CEA biliare < 5 ng/ml hanno sviluppato ME.

Più di recente Li Destri ha condotto uno studio con follow-up di 3 anni su 89 pazienti con CCR senza ME per determinare l'efficacia nel rilevare ME occulte del CEA biliare, del CEA ematico e del coinvolgimento linfonodale. In tale studio viene riportato che il CEA biliare presenta la maggiore efficacia nel

rilevare ME occulte da CCR, raggiungendo una sensibilità dell'81,8%, una specificità del 93,6% ed una accuratezza del 92,1.

I nostri dati, pur risultando da una casistica più selezionata, infatti abbiamo escluso i pazienti con CEA periferico > 5ng/ml, per ridurre, se non eliminare, il problema dello “spill over”, e quelli con carcinoma rettale (in quanto questi ultimi se T3-4 o se N+ sono generalmente trattati con chemio-radioterapia neoadiuvante), attribuiscono al CEA biliare una sensibilità dell'83,3%, ma una specificità del 53,1%. Da quanto esposto fin ora, si può desumere che il CEA biliare richieda maggiori studi per migliorarne la specificità, magari elevando i livelli di cut-off. E' però da notare la semplicità di effettuazione del test ed il suo possibile valore nel selezionare pazienti a basso rischio di sviluppare ME. Riteniamo, quindi, che sia estremamente utile proseguire gli studi su tale argomento.

Bibliografia

1. **Adson MA.** Resection of liver metastases: when is it worthwhile? *World J Surg* 1987; 11: 511-520
2. **Bakalakov EA,** Burak WE Jr, Young DC, Martin EW Jr. Is carcinoembryonic antigen useful in the follow-up management of patients with colorectal liver metastases? *Am J Surg* 1999; 177: 2-6
3. **Baumel H,** Chazelet C, Fabre JM, et al.: Cholécytites aiguës alithiasiques post-agressives: Place de la cholécystostomie percutanée. *Chirurgie* 1987;113:140-147
4. **Bianco AR.** Manuale di Oncologia Clinica 4^e. McGraw-hill
5. **Buffet C,** Fourre C, Altman C, et al.: Bile levels of carcinoembryonic antigen in patients with hepatopancreatobiliary disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:131-134.
6. **Dorrance HR,** McGregor JR, McAllister EJ, O'Dwyer PJ. Bile carcinoembryonic antigen levels and occult hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1292-1296
7. **Fantini GA,** DeCosse JJ. Surveillance strategies after resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 267-273
8. **Ferrucci JT:** Liver tumor imaging: Current concepts. *AJR* 1990;155:473-484.
9. **Finlay IG,** Meek DR, Gray HW, et al.: Incidence and detection of occult hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br Med J* 1982;284:803-805.
10. **Finlay IG,** McArdle CS. Occult hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1986; 73: 732-735
11. **Finlay IG,** Meek D, Brunton F, et al.: Growth rate of hepatic metastases in carcinoma. *Br J Surg* 1988;75:641-644.
12. **Fletcher RH.** Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986; 104: 66-73
13. **Frikart L,** Fournier K, Mach JP, Givel JC. Potential value of biliary CEA assay in early detection of colorectal adenocarcinoma liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21: 276-279
14. **Garcia BA,** Madrona AP, Ayalla MP, Paricio PP. The usefulness of determining carcinoembryonic antigen in the bile for the prognosis of the development of hepatic metastases following the resection of colorectal cancer. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 396
15. **Gervaz P,** Blanchard A, Pampallona S, Mach JP, Fontollet C, Gillet M. Prognostic value of postoperative carcinoembryonic antigen concentration and extent of invasion of resection margins after hepatic resection for colorectal metastases. *Eur J Surg* 2000; 166: 557-561
16. **Gold P,** Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439-462
17. **Hohenberger P,** Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C. Pre- and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. Predictive value and implication for adjuvant treatment based on multivariate analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 135-143
18. **Huang M,** Tang D, Li B. Evaluation of biliary CEA in the diagnosis of colorectal cancer with liver metastases. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 1999; 21: 45-47
19. **Ishida H,** Hojo I, Gonda T, Nakajima H, Hirukawa H, Itoh M, Satoh K, Higuchi T, Toyooka M, Yoshinaga K. Measurement of bile CEA levels in patients with colorectal cancer: is it of value for diagnosis of occult liver metastases aiming at prophylactic regional hepatic chemotherapy? *Gan To Kagaku Ryoho* 1993; 20: 1551-1554

20. **Ishida H**, Yoshinaga K, Gonda T, Ando M, Hojo I, Fukunari H, Iwama T, Mishima Y. Biliary carcinoembryonic antigen levels can predict metachronous liver metastasis of colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000; 20: 523-526
21. **Jatzko GR**, Lisborg PH, Stettner HM, et al.: Hepatic resection for metastases from colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 1995;31A: 41-46.
22. **Kievit J**, Bruinvels JD. Detection of recurrence after surgery for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1222-1225
23. **King J**, Caplehorn JR, Ross WB, Morris DL. High serum carcinoembryonic antigen concentration in patients with colorectal liver metastases is associated with poor cell-mediated immunity, which is predictive of survival. *Br J Surg* 1997; 84: 1382-1385
24. **Kutun S**, Celik A, Hatiboglu C, Ulucanlar H, and Cetin A: Carcinoembryonic Antigen to detect hepatic metastases of colorectal cancer. *Surg Today* 2003; 33: 590-594
25. **Li Destri G**, Curreri R, Lanteri R, Gagliano G, Rodolico M, Di Cataldo A, Puleo S. Biliary carcinoembryonic antigen in the diagnosis of occult hepatic metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2002; **81**: 8-11
26. **Li Destri G**, Lanteri R, Santangelo M, Torrisi B, Di Cataldo A, Puleo S. Can biliary carcinoembryonic antigen identify colorectal cancer patients with occult hepatic metastases. *World J Surg* 2006
27. **Liska V**, Treska V, Holubec L, Kormunda S, Skalicky T, Sutnar A, Topolcan O. Recurrence of colorectal liver metastases after surgical treatment: multifactorial study. *Hepatogastroenterology*. 2007 Sep;54(78):1741-4
28. **Liu LX**, Jiang HC, Piao DX. Radiofrequency ablation of liver cancers. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 393-399
29. **Liu LX**, Zhang WH, Jiang HC. Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 193-200
30. **Malone D**, Burhenne H: Advantages and disadvantages of the newer "interventional" procedures for the treatment of cholecystolithiasis. *Hepatogastroenterology* 1989;36:317-326.
31. **Moertel CG**, Flemming TR, Macdonald JS, et al.: An evaluation of the carcinoembryonic antigen test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993;270:943-947.
32. **Moertel CG**: Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;330:1136-1142.
33. **Moura RM**, Matos D, Galvão Filho MM, D'Ippolito G, Sjzenfeld J, Giuliano LM. Value of CEA level determination in gallbladder bile in the diagnosis of liver metastases secondary to colorectal adenocarcinoma. *Sao Paulo Med J* 2001; 119: 110-113
34. **Nakeeb A**, Lipstt PA, Lillemoe KD, et al.: Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1996;171:147-152
35. **Neugut AI**, Jacobson JS, Rella VA. Prevalence and incidence of colorectal adenomas and cancer in asymptomatic persons. *Gastrointestinal Endosc Clin N Am* 1997;7:387-99
36. **Novell F**, Trias M, Molina R, Filella X. Detection of occult liver metastases in colorectal cancer by measurement of biliary carcinoembryonic antigen. *Anticancer Res* 1997; 17: 2743-2746
37. **Ohshio G**, Manabe T, Watanabe Y, et al.: Comparative studies of DU-PAN-2 carcinoembryonic antigen and CA 19.9 in the serum and bile of patients with pancreatic and biliary tract diseases: Evaluation of the influence of obstructive jaundice. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1370-1376.
38. **Paganuzzi M**, Onetto M, de Paoli M, Castagnola M, de Salvo L, Civalleri D, Grossi CE. Carcinoembryonic antigen (CEA) in serum and bile of colorectal cancer patients with or without detectable liver metastases. *Anticancer Res* 1994; 14: 1409-1412
39. **Paul MA**, Visser JJ, Mulder C, et al.: A simple extraction for the determination of carcinoembryonic antigen in gallbladder bile. *Ann Clin Biochem* 1995;32:332-333.

40. **Paul MA**, Visser JJ, Mulder C, Blomjous JG, van Kamp GJ, Cuesta MA, Meijer S. Detection of occult liver metastases by measurement of biliary carcinoembryonic antigen concentrations. *Eur J Surg* 1996; 162: 483-488
41. **Paul MA**, Visser JJ, Mulder C, van Kamp GJ, Cuesta MA, Meijer S. The use of biliary CEA measurements in the diagnosis of recurrent colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 419-423
42. **Piano Oncologico Nazionale**, Linee guida di intervento mirato sui quattro Big Killers (polmone, mammella, colon-retto, prostata). Comunicato Ministero della Sanità 232, 05.2001
43. **Planas M**, Peñalva A, Burgos R, Puiggròs C, Pérez-Portabella C, Espín E, Armengol M, Rosselló J. Guidelines for colorectal cancer: Effects on nutritional intervention. *Clin Nutr*. 2007 Oct 26
44. **Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice 16/e** Antonio Delfino Editore. Copyright 2003
45. **Scheele J**, Stang R, Altendorfhofmann A, et al.: Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59–71.
46. **Stone MD**, Kane R, Bothe A Jr, Jessup JM, Cady B, Steele GD Jr. Intraoperative ultrasound imaging of the liver at the time of colorectal cancer resection. *Arch Surg* 1994; 129: 431-436
47. **Svenberg T**, Hammarstrom S, Hedin A. Purification and properties of biliary glycoprotein I (BGP I). Immunochemical relationship to carcinoembryonic antigen. *Mol Immunol* 1979; 16: 245-252
48. **Tabuchi Y**, Deguchi H, Imanishi K, Saitoh Y. Comparison of carcinoembryonic antigen levels between portal and peripheral blood in patients with colorectal cancer. Correlation with histopathologic variables. *Cancer* 1987; 59: 1283-1288
49. **Taniai N**, Akimaru K, Yoshida H, Tajiri T. Surgical treatment for better prognosis of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2007 Sep;54(78):1805-9
50. **Tatsuta M**, Yamamura H, Yamamoto R, et al.: Carcinoembryonic antigen in the bile in patients with pancreatic and biliary cancer. *Cancer* 1982;50:2903–2909.
51. **Thomas P**. Studies on the mechanisms of biliary excretion of circulating glycoproteins. The carcinoembryonic antigen. *Biochem J* 1980; 192: 837-843
52. **Tuech JJ**, Pessaux P, Regenet N, Daver A, Lorimier G, Bergamaschi R, and Arnaud JP: Detection of occult liver metastases in colorectal cancer by measurement of biliary carcinoembryonic antigen concentration: A prospective study. *J Surg Oncol* 2004; 88: 27-31.
53. **Uchino R**, Kanemitsu K, Obayashi H, Hiraoka T, Miyauchi Y. Carcinoembryonic antigen (CEA) and CEA - related substances in the bile of patients with biliary diseases. *Am J Surg* 1994; 167:306-308
54. **Wang JY**, Tang R, Chiang JM: Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37:272–277.
55. **Wang JY**, Chiang JM, Jeng LB, Changchien CR, Chen JS, Hsu KC. Resection of liver metastases from colorectal cancer: are there any truly significant clinical prognosticators? *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 847-851
56. **Weisberg J**, Palma RT, Neto LC, Martins LC, Oliveira MS, Nagashima CA, Godoy AC, Goffi FS: Biliary carcinoembryonic antigen levels in diagnosis of occult metastases from colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9(7):1589-1593
57. **Woodhouse B**. Colorectal cancer. *Br J Gen Pract* 2000;50:150
58. **Woolfson K**: Tumor markers in cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1991;34:506–511.

59. **Yeatman TJ**, Bland KI, Copeland EM 3rd, Hollenbeck JI, Souba WW, Vogel SB, Kimura AK. Relationship between colorectal liver metastases and CEA levels in gallbladder bile. *Ann Surg* 1989; 210: 505-512
60. **Yeatman TJ**, Kimura AK, Copeland EM 3rd, Bland KI. Rapid analysis of carcinoembryonic antigen levels in gallbladder bile. Identification of patients at high risk of colorectal liver metastasis. *Ann Surg* 1991; 213: 113-117.