

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI
"FEDERICO II"**

Facoltà di Medicina e Chirurgia

**Dottorato di Ricerca in Scienze Chirurgiche e Tecnologie
Diagnostico-Terapeutiche Avanzate
XX ciclo Coordinatore: Prof. A. Renda**

Tesi di dottorato

**Il trattamento delle metastasi epatiche coloretali: le
nuove frontiere della resecabilità**

Relatore:

Chiar. mo

Prof. Andrea Renda

Candidato:

Dott Francesca Mosella

Anno Accademico 2006-2007

Indice

Introduzione.....pag 3

Storia naturale della malattia.....pag 4

La chirurgia: l'evoluzione.....pag 5

Valutazione della resecabilità e sua estensione.....pag 8

Quando operare.....pag 18

Il ruolo della chemioterapia.....pag 22

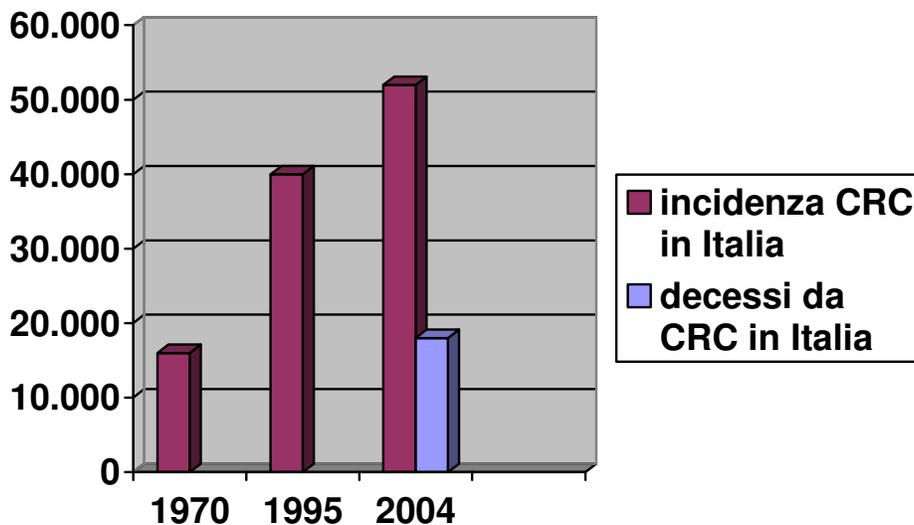
Lo studio.....pag 31

Bibliografia.....pag 35

Introduzione

Il cancro del colon-retto (CRC) è uno dei tumori solidi più comuni ed è causa di circa 10% dei decessi per patologia neoplastica nel mondo occidentale¹. Ogni anno nel mondo si formula la diagnosi di 700.000 nuovi casi di CRC ed è causa di 400.000 morti². Negli USA l'incidenza è di 140.000 nuovi casi/anno ed i decessi sono 58.000³. Nel Regno Unito l'incidenza è di circa 34.000 casi/anno⁴.

In Italia, secondo i dati ISTAT, l'incidenza già elevata continua ad essere in costante ascesa. Nella nostra nazione rappresenta il 12% di tutte le neoplasie⁵.



Il fegato è il principale organo bersaglio dei secondarismi da neoplasia del colon-retto. Il 60% dei pazienti che ne è affetto svilupperà malattia metastatica.

Secondo l'American Joint Committee on Cancer circa il 50% dei pazienti con CRC al III stadio ed il 20% di quelli al II stadio sono destinati a sviluppare metastasi epatiche (CLM)⁶⁻⁷.

Il 15-25% di tali localizzazioni sono già presenti alla diagnosi del primitivo; un ulteriore 25-50% le svilupperà entro tre anni dalla resezione intestinale².

Storia Naturale della Malattia

Studi autoptici condotti da Edmonson e Peters agli inizi degli anni '80 hanno rilevato la presenza di secondarismi epatici nel 41% dei soggetti deceduti per patologia neoplastica⁸.

Khatri riporta che il 20% dei pazienti deceduti per CRC, ad uno studio autoptico, mostrano malattia a localizzazione esclusivamente epatica².

Pochi studi fanno luce sulla storia naturale dei soggetti affetti da tumore colo-rettale con CLM: la sopravvivenza mediana è di 6-12 mesi ma con un range molto variabile dai 2 ai 35 mesi in rapporto con l'estensione della malattia intra- ed extra-epatica. Nelle lesioni solitarie non reseccate la sopravvivenza è di 21 mesi mentre nei focolai multipli unilobari è di circa 15 mesi. Il 20% dei pazienti con lesioni solitarie sopravvive a 3 anni e solo il 3% raggiunge i 5 anni. Nessun soggetto con CLM multiple sopravvive a 5 anni⁹⁻¹⁰.

Fondamentale lo studio prospettico condotto negli anni 1980-1990 da Stangl in cui sono stati arruolati 484 pazienti portatori di CLM non sottoposti ad alcun trattamento. I tassi di sopravvivenza medi registrati sono stati: 31% ad 1 anno; 7,9% a 2 anni; 2,6% a 3 anni; 0,9% a 4 anni¹¹.

Molto limitati i dati sulla comparazione dei tassi di sopravvivenza di pazienti reseccabili non trattati chirurgicamente VS soggetti sottoposti ad intervento.

Wanebo nel 1978 ha pubblicato uno studio in cui mette a confronto due gruppi di pazienti con singola CLM: uno di questi viene reseccato, l'altro osservato. Dall'analisi dei dati raccolti si evince che i soggetti che hanno affrontato l'approccio chirurgico avevano un tasso di sopravvivenza di 36 mesi mentre il gruppo di controllo soli 19 mesi¹².

La Chirurgia: l'evoluzione

Oggi la chirurgia resettiva viene considerata il trattamento prioritario, se realizzabile, per la terapia delle CLM; è il solo ad intento curativo, potendo assicurare un tasso di sopravvivenza a 5 inizialmente del 20-25%^{9,13,14,15}, per poi migliorare a partire da metà degli anni '80 ed, in tempi successivi, raggiungere sopravvivenze a 5 anni fino al 50%¹⁶ ed un tasso di mortalità operatoria minore del 3%¹⁷. Cliche e Mann riportano valori record del 58-60%^{18,17}

[Tab 1, 2, 3]

Tab 1: studi 1963-1978

Autori	anno	Pz con LM	Pz con CLM	Sopravvivenza a 5 anni
Waugh – Woodington ¹³	1963	25	7	20%
Foster ¹⁴	1970	123	83	21%
Fortner ¹⁵	1978	23	26	25%

Tab 2: studi 1987-1999

Autori	Anno	Pz con CLM	Mortalità operatoria	Sopravvivenza a 5 anni	Sopravvivenza a 10 anni
Nordlinger	1987	80	5%	25%	
Hughes	1988	859	-	33%	
Van Ooijen	1991	118	7,6%	21%	
Doci	1991	100	5%	30%	
Rosen	1992	280	4%	25%	
Gayowski	1994	204	0%	32%	
Scheele	1995	350	4,4%	38%	23%
Jaeck	1997	747	2,4%	26%	
Jaminson	1997	280	4%	27%	20%
Fong	1997	456	2,8%	38%	
Elias	1998	270	2%	34%	
Nakamura	1998	66	3%	50%	
Taylor	1998	123	0%	34%	

Tratta da Ruers et al. "Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results"¹⁹ modificata

Tab 3: studi 1999-2005

Autore	Anno	Pz	Sopravvivenza a 5 anni
Fong	1999	1001	39%
Choti	2002	226	37%
Abdalla	2004	358	58%
Fernandez	2004	100	58%
Pawlik	2005	557	58%

Tratta da Pawlik, Choti “ Surgical therapy for colorectal metastases to the liver”²⁰

Ma la chirurgia della metastasi epatiche, pur avendo raggiunto importanti risultati, ha una storia relativamente recente. Cattel nel 1940 ha eseguito la prima resezione epatica per secondarismi epatici²¹. Negli anni '50 si ha la segnalazione di isolate resezioni di focolai metastatici ad opera di chirurghi particolarmente audaci perché dalla maggior parte dei clinici l'approccio alle metastasi epatiche erano da considerarsi inutile e rischioso; era opinione diffusa che la presenza di ripetizioni al fegato costituiva la chiara evidenza che il tumore era progredito fino a divenire una malattia sistemica, quindi, non suscettibile ad alcun trattamento. E' inoltre da ricordare che, fino a quegli anni, il fegato era considerato un organo “intoccabile” perché l'approccio chirurgico era gravato da rischi operatori elevatissimi legati all'estrema friabilità ed alla ricca vascolarizzazione del suo parenchima.

Con la codificazione dell'anatomia funzionale ad opera di Couinaud nel 1957²², le innovazioni in campo tecnico-chirurgico apportate da Lortat-Jacob (1952)²³, Thon That Tung (1965)²⁴, Bismuth (1968)²⁵ ed il progredire della tecnologia (bisturi ad ultrasuoni, ad argon, ad alta frequenza) si sono create le fondamenta su cui erigere la chirurgia epatica moderna.

Nonostante tutte le acquisizioni descritte e la notevole estensione delle possibilità di trattamento dei pazienti con lesioni primitive e secondarie del fegato, solo nel 10-15% dei casi di

CLM è possibile una chirurgia curativa (R0) che, solo con una severa selezione dei pazienti può assicurare dei tassi di sopravvivenza così elevati²⁶.

La gestione dei soggetti affetti da CLM si realizza, quindi, nell'ambito di un team multidisciplinare in cui il chirurgo epatobiliare, il radiologo esperto in imaging epatico, l'oncologo, il radiologo interventista ed il gastroenterologo agiscono di concerto al fine di stabilire caso per caso la migliore strategia terapeutica¹⁸.

Valutazione della resecabilità e sua estensione

Per valutare la resecabilità dei secondarismi epatici si devono tenere ben chiari due obiettivi:

1. la realizzabilità tecnica
2. la correttezza dell'indicazione oncologica.

Ciò presuppone che:

1. sia possibile l'asportazione dell'intera massa tumorale
2. il parenchima residuo sia ben vascolarizzato e con sistemi di drenaggio venoso e biliare intatti
3. il fegato residuo sia in grado di assicurare una funzionalità epatocellulare sufficiente
4. la mortalità operatoria e la morbilità sia minima.

Per determinare la fattibilità dell'intervento è necessaria la valutazione del paziente con un algoritmo periodico che comprenda, oltre la determinazione dei markers oncologici, particolarmente se elevati al primo intervento, l'inquadramento del paziente nel suo insieme, vale a dire la sua restadiazione comprensiva della diagnostica per immagini in tutte le sue possibilità e la valutazione delle condizioni del paziente stesso nel suo complesso e nei suoi rapporti con la malattia. E' qui che

compare nel vero senso della parola il significato dell'approccio multidisciplinare del problema che richiede ovviamente la collaborazione e l'intersezione delle varie componenti specialistiche: anestesista per il rischio ASA, oncologo medico, nutrizionista, oltre a tutta quella componente di equipe per la determinazione del performance status, delle comorbilità associate, l'estensione locoregionale della ripresa di malattia al fine di valutarne nel senso più completo possibile la sua aggreibilità.

Poiché l'inizio della ripresa di malattia decorre di solito in maniera estremamente subdola ed asintomatica sono sostanzialmente, come già detto, la determinazione dei livelli sierici dei markers oncologici che, in uno con le metodiche di imaging, possono consentirci di cogliere la diagnosi esatta in tempo utile per un trattamento curativo. Non sarebbe certamente accettabile attendere la comparsa di sintomi della insufficienza epatica severa espressione della totale incurabilità della malattia metastatica.

Focalizzando per un momento il ruolo dell'imaging, il quotidiano ci dimostra continuamente come queste consentano spesso l'individuazione di focolai subcentimetrici che, se localizzati in maniere opportuna come riportato nelle classificazioni riportate in seguito, consentono effettivamente una diagnosi molto precoce, sia pure di malattia secondaria, suscettibile di trattamento con notevoli margini di soddisfazione.

Sempre a tale proposito, come se si intrattenesse una conversazione con non addetti ai lavori, non si può definire una metodica da sola più valida delle altre, ma, come per il team clinico, ognuna di queste metodiche ha la sua valenza e spesso è solo dalla integrazione reciproca che scaturisce la visione nel suo insieme. Dall'integrazione pertanto di più tecniche diagnostiche scaturisce il riconoscimento del numero, delle dimensioni, della dislocazione delle lesioni nonché di evidenziarne i rapporti con le diverse strutture anatomiche viciniori.

L'ecografia (US), l'esame effettuato di prima istanza per la rapidità di esecuzione, l'accuratezza diagnostica, la non invasività della metodica, la facile ripetibilità ed il basso costo, è spesso artefice della scoperta delle lesioni epatiche. Pur essendo caratterizzata da una scarsa

sensibilità (39-68%)¹⁸, soprattutto nelle lesioni di piccole dimensioni (43%)²⁷, in caso di anamnesi positiva del paziente per patologia oncologica essa presenta un valore percentuale di predittività positiva per metastasi epatiche maggiore del 90%. Si può solo aggiungere che l'integrazione con il color-doppler, anche se ovviamente non può portare una discriminante significativa tra tumori primitivi e secondari, è certamente con la valutazione dei flussi intralesionali un valore predittivo per la malignità della lesione stessa²⁸.

Un reale passo in avanti in campo ecografico si è ottenuto quando tale metodica ha potuto avvalersi anche della contrastografia. Il m.d.c. di più recente introduzione è il Sonovue (esofluoride di solfuro): un incluso di microbolle gassose stabilizzate da fosfolipidi²⁹.

Quaia in uno studio del 2003 ha evidenziato una percentuale di concordanza diagnostica tra ecografia contrastografica con Sonovue e TC con m.d.c. ev associato a FNAB di maggiore significatività ($P < 0.001$) rispetto all'esame ultrasonografico con metodica tradizionale comunque completata dal FNAB^{4, 30}.

Hohmann inoltre riferisce che, nei medesimi pazienti, il numero di lesioni al fegato diagnosticate correttamente passa dal 65% in caso di US tradizionale al 92% con l'uso dell'agente di contrasto^{4, 31}.

La TC è la tecnica che più ampiamente e diffusamente viene adottata in corso di valutazione epatica pre-operatoria. I recenti perfezionamenti tecnologici hanno determinato un aumento del tasso di accuratezza fino allo 85% (sensibilità: 70%; specificità: 94%)³². Le TC spirale e multistrato, con l'acquisizione multifasica, consentono una migliore caratterizzazione delle lesioni anche se per focolai di dimensioni minori di 1 cm esistono ancora dei falsi negativi³³. Di particolare interesse per la selezione dei soggetti da sottoporre a resezione R0 l'ausilio della TC multistrato che, permettendo la ricostruzione tridimensionale dell'albero vascolare, può essere di aiuto ad una corretta definizione topografica.

La RM si sta via via affermando come metodica d'imaging di scelta nello studio del fegato metastatico: l'impiego di mdc organo-specifici ad elevata captazione reticolo-endoteliale od

epatocitaria ha determinato un aumento della sensibilità nel rilievo di foci epatici^{34,35}. La RM eseguita dopo infusione lenta endovenosa di una soluzione di particelle nano-colloidal di ferro (Endorem), si è rilevata ancora più accurata della portoTC nell'identificazione delle CLM³⁶. Importante porre inoltre in evidenza che le immagini ottenute con tale tecnica possono risultare molto utili nell'individuare una degenerazione grassa del fegato (Es: dopo chemioterapia), focale o diffusa, che, da un verso potrebbe dare falsi positivi alla TC, dall'altra non individuare una funzione epatica insufficiente post-operatoria³⁷, anche se indicazioni di tal genere le da anche la US.

La PET con 18-FDG (18-fluorodesossiglucosio) associata alla TC total body ed all'esame obiettivo sono gli strumenti a nostra disposizione per mostrare la presenza di malattia extra-epatica, in particolar modo recidive locali, linfadenopatie, secondarismi polmonari, segni di carcinosi peritoneale.

Nonostante i criteri di reseccabilità siano divenuti meno rigidi rispetto al passato e si sia fatta strada la tendenza a trattamenti "più aggressivi", meno del 25% dei pazienti con malattia limitata al fegato è suscettibile di chirurgia radicale^{3, 16, 38}.

La conferma della reseccabilità dei secondarismi epatici e la sicurezza della strategia chirurgica da adottare si ha però solamente al tavolo operatorio dopo palpazione bimanuale ed ecografia intraoperatoria (EOUS). Questa può infatti evidenziare focolai di malattia minori di 3mm non rilevati in corso di indagini, valuta i rapporti anatomici tra il tumore ed il peduncolo vascolare e guida la mano del chirurgo nell'escissione delle lesioni.

Gli interventi prevedono, oltre alle epatectomie maggiori quando consentite, resezioni segmentarie o plurisegmentarie regolate o resezioni "a la demande". La tipologia di intervento condotto (tipico o atipico) non ha alcun valore prognostico mentre fondamentale è lasciare un margine di tessuto sano perilesionale di 1cm^{7, 39}. Ciò è messo in discussione da Cady⁴⁰ e Kokudo⁴¹ che nei loro studi affermano la possibilità di tenere i margini di sezione in tessuto sano anche a meno di 1cm, quando tecnicamente non evitabile, senza modificare la sopravvivenza e la radicalità dell'intervento.

I limiti delle epatectomie si basano essenzialmente su dettami anatomici e volumetrici, mentre i criteri della resecabilità non sono rappresentati né dalle dimensioni né dal numero delle CLM, bensì dai loro rapporti con le strutture vasali e dai sacrifici vascolari necessari per l'ablazione dell'intera massa tumorale.

Più di frequente si ha il coinvolgimento della biforcazione sovraepatico-cavale: le tecniche di clampaggio vascolare introdotte da Lortat-Jacob e quelle di ricostruzione vasale hanno permesso l'asportazione di metastasi a stretto contatto con la cava o che addirittura la invadono⁴². Il limite tecnico di tali metodiche è dato soprattutto dal tempo di ischemia massima tollerabile (45-85 min)⁴³ che, se prolungata, può procurare un danno non tollerabile della funzione epatocellulare.

Altro aspetto fondamentale da tener presente sia in fase pre- che intra-operatoria è la valutazione del volume minimo epatico residuo. Al fine di una corretta stima del parenchima post-operatorio necessario per non incorrere nell'insufficienza epatica severa, può essere utile effettuare il test della clearance del verde indocianina soprattutto se:

- si deve effettuare una epatectomia maggiore
- il paziente è stato sottoposto a chemioterapia sistemica neoadiuvante
- il paziente è affetto da una malattia epatica pre-esistente alla diffusione neoplastica (epatite cronica, cirrosi)⁴⁴

E' da sottolineare che, soprattutto dopo ablazione di grosse percentuali di fegato, l'insufficienza epatica post-operatoria è frequente ed essa dipende essenzialmente da:

- quantità della massa epatica residua
- qualità pre-operatoria del fegato (patologie epatiche)
- qualità post-operatoria del fegato (danno da ischemia intra-operatoria)

Pur essendo dimostrata in letteratura la correlazione esistente tra mortalità e morbilità in rapporto all'entità della resezione⁴⁵, la percentuale minima di fegato da lasciare per assicurarne una funzione sufficiente non è ancora stata scientificamente stabilita.

Sulla scorta dei tassi di mortalità e morbilità successivi ad epatectomia ottenuti nei diversi studi e sui dati derivanti dalla chirurgia dei trapianti, si è estrapolato che:

- fegato residuo > 40%: il rischio di insufficienza epatica è trascurabile
- fegato residuo 40%-25%: il rischio di insufficienza è più elevato e la valutazione sulla fattività chirurgica va fatta caso per caso
- fegato residuo < 25%: il rischio di insufficienza epatica controindica l'intervento.

Oggi il calcolo del fegato funzionale residuo viene determinato estrapolando i volumi epatici dalle immagini TC.

Utile in tal senso è la formula di Okhamoto⁴⁶

$$FR \% = \frac{\text{Volume del fegato residuo dopo l'epatectomia prevista}}{\text{Volume totale fegato - volume tumorale}} \times 100$$

La valutazione del FR% risulta "agevole" nel caso di massa unica; diverso il discorso in caso di metastasi multiple. In tali situazioni si ricorre all'uso di formule che pongono in rapporto il fegato residuo con il volume teorico del fegato calcolato in base alla superficie corporea del paziente (formula di Urata)^{47,48}.

$$\text{Liver Volume (cm}^3\text{)} = 706 \times \text{body surface area (m}^2\text{)} + 2.4.$$

$$LV \text{ (mL)} = 2.223 \times BW \text{ (kg)} + 0.426 \times \text{body height (BH) (cm)}^{0.682}$$

Importante sottolineare che il 50-70% dei pazienti con CLM recidivano dopo una chirurgia epatica R0 e che nel 40-50% dei casi compare un nuovo focolaio epatico; il 20-30% di questi presentano una ripresa di malattia esclusivamente epatica.

E' lapalissiano che nel caso di una riresezione il calcolo del volume epatico risulta di capitale importanza per formulare l'eventuale indicazione chirurgica. In linea di massima la morbilità per resezione epatica aumenta dalla terza epatectomia¹⁸.

Le resezioni epatiche trattabili d'amblye le possiamo quindi classificare in due tipi in base al livello di difficoltà:

- Resecabilità di tipo I: resecabilità evidente con asportazione di al massimo 4 segmenti epatici che consente di lasciare più del 40% di FR.
- Resecabilità di tipo II: resecabilità possibile ma rischiosa, gravata da grandi difficoltà tecniche.

Il rischio operatorio è in media del 3%⁴⁹ anche se nelle epatectomie più complesse può aumentare il rischio di morbilità.

In generale l'approccio chirurgico non è indicato se:

- 1) le metastasi sono multiple e bilobarie
- 2) le lesioni infiltrano i principali vasi epatici (A.epatica, V.porta, V.cava e/oVV. sovraepatiche)
- 3) vi è trombosi portale⁷.

Al fine di standardizzare ed ottimizzare la terapia nei soggetti affetti CLM in passato sono state proposte diverse stadiazioni che, in base alla diffusione del processo neoplastico intraepatico,

si ponevano l'obiettivo di identificare gruppi omogenei di pazienti a prognosi diverse per individuare la scelta terapeutica più idonea.

FORTNER (1984)²¹

- | | |
|---------------|---|
| 1) PHR < 50% | a) assenza metastasi extra epatiche
no precedente CT |
| 2) PHR 55-80% | b) metastasi linfonodali
precedente CT |
| 3) PHR > 80% | |

PHR = % fegato sostituito da metastasi

GENNARI (1984)⁵⁰

Prende in esame oltre alla percentuale di fegato sostituito da metastasi anche il numero delle lesioni, la loro distribuzione, la funzionalità epatica e la presenza di secondarismi in altri organi o distretti .

- | | |
|-----------------------------|---|
| H ₁ : PHR < 25% | S = metastasi singola |
| | M = multiple, unilobari |
| H ₂ : PHR 25-50% | B = multiple, bilobari |
| | I = infiltrazione di organi e/o strutture adiacenti |
| H ₃ : PHR > 50% | F = alterazione della funzionalità epatica |
| | C = presenza di cirrosi |

Stadio I: H_{1S}

Stadio II : H_{1M}, H_{1B}, H_{2S}

Stadio III : H_{2M, B}; H_{3S, M, B}

Stadio IVa : malattia extraepatica (intraddominale minima) – diagnosticata all'intervento

Stadio IVb : malattia extraepatica

Più di recente alcuni autori hanno proposto degli “scoring systems” per la classificazione prognostica dei pazienti sottoposti ad epatectomia con intervento radicale. Tali scale di valutazione assegnano un punteggio pari ad 1 per ogni variabile anatomico-patologica considerata allo scopo di raggruppare i pazienti in classi di rischio omogenee onde stabilirne il trattamento più idoneo ed ipotizzarne la prognosi.

Tab 4: scoring systems

	Gayowski (1994)	Cady (1996)	Nordingler (1996)	Fong (1999)
Età	-	-	$\leq 59 / \geq 60$ anni	-
Stadio primitivo	-	-	pN ₀ / pN _{1,2,3}	pN ₀ / pN _{1,2,3}
Intervallo libero da malattia	-	0-12 mesi / > 12 mesi	0 / > 0	0-12 mesi / > 12 mesi
Numero lesioni	1 / > 1	< 4 / ≥ 4	$\leq 3 / \geq 4$	1 / > 1
Ø massimo	≤ 2 cm / > 2 cm	-	< 5 cm / ≥ 5 cm	< 5 cm / ≥ 5 cm
Malattia	Uni/bilobare	-	-	-
Margini di resezione	-	0-10 mm / > 10 mm	0-10 mm / > 10 mm	-
CEA ng/ml	-	< 200 / ≥ 200	$\leq 30 / > 30$	< 200 / ≥ 200

Fong^{17, 51} nel suo studio condotto su 456 CML ha osservato che la presenza di linfonodi positivi alla resezione del tumore primitivo, un’intervallo libero da malattia inferiore ai 12 mesi, un numero di CLM superiore ad 1, il diametro del tumore epatico maggiore di 5 cm, il CEA pre-operatorio superiore ai 200 ng/ml sono fattori associati ad una cattiva prognosi anche se la presenza

di ciascuna condizione non influenza negativamente la sopravvivenza. Ha assegnato ad ognuna di queste variabili un punteggio pari ad 1 ed ha formulato un punteggio di rischio di recidiva.

Score 0-1 → sopravvivenza a 5 anni ~ 52%

Score 2-3 → sopravvivenza a 5 anni ~ 23%

Score 4-5 → sopravvivenza a 5 anni ~ 11%

Tali parametri sono quelli esaminati in corso di valutazione pre-operatoria. Naturalmente, dopo l'intervento, possono aggiungersi elementi derivanti dallo studio anatomico-patologico del campione, quali margini di sezione positivi e la presenza di malattia bilobare.

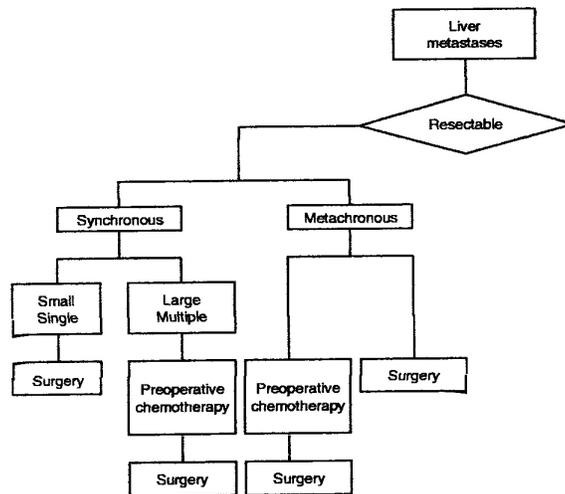
Tab 5: fattori predittivi di recidiva dopo resezione epatica per CLM

	Età	Stadio primitivo	Sincro	Ø	Numero	Bilobare	Satellite	CT	Margini	CEA
Gayowski	si	si	no	no	si	si	-	-	si	-
Nordingler	si	si	si	si	si	no	-	-	si	si
Fong	no	si	si	si	si	si	-	-	si	si

Tratta da Fong et al "Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer"⁵¹ modificata

Da quanto detto gli scoring prognostici sono in grado di guidare la scelta terapeutica. Clinche¹⁸ afferma che nel caso di reseccabilità di tipo I nessuno dei fattori prognostici negativi deve limitare l'indicazione chirurgica.

Quando operare



Tratto da Biasco, et al: Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: many doubts, some certainties¹⁶

La scelta del timing ottimale per l'intervento chirurgico e della strategia terapeutica pre- e post-operatoria si basa essenzialmente sulla valutazione congiunta del team multidisciplinare precedentemente descritto.

In caso di CLM sincrone (15-20% dei casi) è necessario differenziare le situazioni a seconda della localizzazione dei secondarismi e del numero degli stessi. Nel caso di un singolo focolaio epatico, di piccole dimensioni e “facile” aggressione chirurgica, questa, secondo consolidate opinioni, deve essere rimossa in contemporanea al tumore primitivo, mentre, se le lesioni sono multiple o allocate nella porzione più profonda del fegato, il rinvio può essere giustificato da difficoltà tecniche: la via d'accesso per la resezione intestinale non è certamente quella ideale per una buona esposizione del parenchima epatico ed inoltre le variazioni emodinamiche che si determinano a seguito del clampaggio vascolare possono determinare complicanze a carico del tratto digestivo anastomizzato. La resezione intestinale ed epatica nello stesso atto chirurgico è controindicata in caso di intervento d'urgenza del tumore primitivo (occlusione, perforazione, emorragia) mentre in presenza di CLM non resecabili il trattamento della neoplasia coloretale è

riservata al solo caso di elevato rischio di complicanze maggiori. Inoltre posporre l'ablazione dei focolai epatici, sempre che i dati a disposizione non implicino un inevitabile avanzamento della patologia neoplastica, potrebbe risultare utile per osservare la progressione biologica della malattia.

Non ci sono dubbi circa l'indicazione alla resezione epatica in tempi brevi in caso di CLM metacrone; il rinvio della chirurgia può essere giustificato solo se le lesioni epatiche sono comparse entro sei mesi dal trattamento del primitivo o nei casi di recidive reiterate.

Il ruolo della chemioterapia neoadiuvante nel trattamento delle CLM resecabili è stato valutato da più gruppi:

Wein⁵² nel suo lavoro del 2003 riferisce di aver trattato 20 pazienti resecabili con 5-FU/FA+OHP e di aver avuto un tasso di responsività (RR) del 100% con il 10% di risposta completa ed il 90% di risposta parziale. I pazienti in cui era indicata una chirurgia potenzialmente curativa erano 16/20 (80%). Dei 4 soggetti non indicati a resezione R0 uno, dopo CT neoadiuvante, ha rifiutato l'intervento; un altro con steatosi epatica non è stato resecato perché l'EOUS ha visualizzato altre 6 lesioni; i rimanenti 2 pazienti hanno mostrato secondarismi polmonari in corso di valutazione pre-operatoria. A due anni l'intervallo di tempo libero da malattia è stato del 52% ed il tasso di sopravvivenza dello 80%.

Allen⁵³ nello stesso anno ha effettuato uno studio retrospettivo analizzando i risultati di 106 epatectomizzati per CLM sincrone. Dei pazienti facenti parte dello studio 52 sono stati pre-trattati con 5-FU/FA. La sopravvivenza globale a 5 anni nel gruppo sottoposto a terapia neoadiuvante è stata del 43% contro il 35% di quello che è stato resecato in prima istanza, differenza non significativa in termini statistici. Dopo chemioterapia si è avuta una risposta oggettiva nel 50% dei casi mentre nel 32,7% (17 pazienti) si è avuta una progressione di malattia in corso di approccio chemioterapico. Ciò che è apparso evidente da tale studio è che i pazienti che non hanno un peggioramento del quadro neoplastico in corso di terapia neoadiuvante hanno una prognosi migliore di quelli non pre-trattati con valori percentuali di sopravvivenza a 5 anni dello 85% VS 35% (P = 0,03).

Adam⁵⁴ in uno studio retrospettivo su 131 pazienti con CLM multiple sottoposti a CT pre-operatoria ha evidenziato che la progressione neoplastica prima dell'atto chirurgico è correlata a scarsi risultati anche dopo una resezione potenzialmente curativa. I valori percentuali della sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con progressione di malattia, stabilizzazione del processo neoplastico o parziale risposta alla terapia farmacologica sono stati rispettivamente dell'8 %, 30 % e del 37 % (P<0,0001).

Importanti, seppur ancora provvisori, sono i risultati del trial randomizzato dell' EORTC (European Organization for the Research and Treatment for Cancer)⁵⁵ che vede arruolati 40.983 pazienti con CLM reseccabili divisi in 2 bracci: in uno i soggetti sono stati sottoposti direttamente a trattamento resettivo; nell'altro sono stati trattati con 6 cicli di FOLFOX4 prima dell'epatectomia ed altri 6 cicli del medesimo protocollo dopo l'intervento. Al congresso ASCO del 2006 sono stati resi noti i risultati sui primi 364 pazienti (182 in ogni braccio). Coloro che facevano parte del braccio CT + chirurgia hanno completato nel 97,7 % dei casi il trattamento pre-operatorio anche se nel 28,9 % di essi è stato necessario una riduzione del dosaggio dei farmaci. L'intervento chirurgico è stato effettuato nello 84,4% dei pazienti arruolati in questo braccio contro l'84,7 % dei pazienti arruolati per il solo approccio operatorio. Nella TC pre-operatoria dei pazienti del secondo braccio si è evidenziata una riduzione del diametro delle lesioni successivamente riconfermata al riscontro anatomo-patologico. Pur sapendo che la grandezza dei secondarismi epatici quando resecati rappresenta un fattore prognostico utile alla valutazione della sopravvivenza a lungo termine, tali dati non sono ancora la momento disponibili.

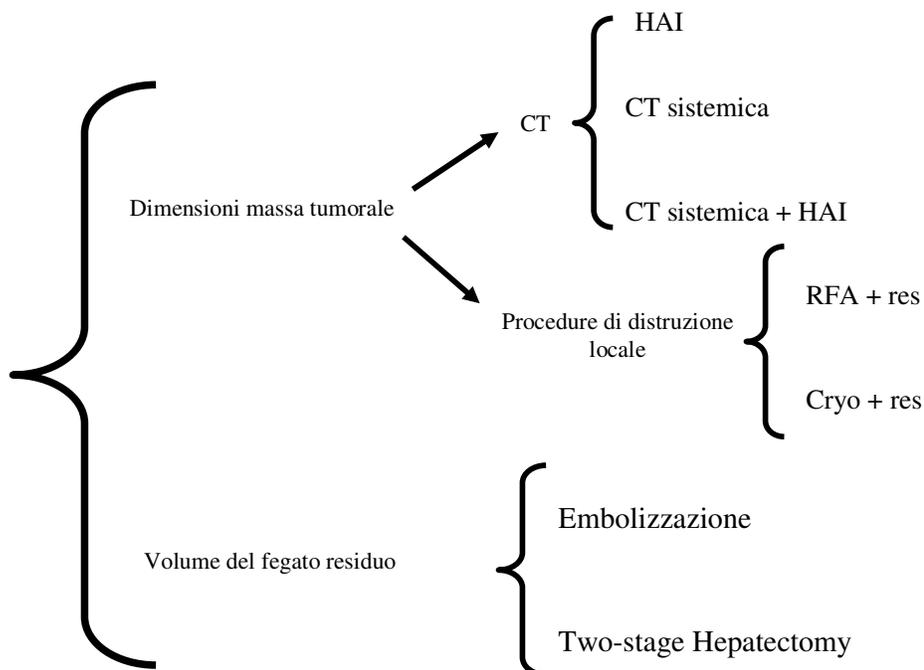
Gli elementi fin qui raccolti suggeriscono che la risposta ad un approccio CT neoadiuvante potrebbe essere un indice prognostico di sopravvivenza soprattutto nei casi di metastasi sincrone e che nuovi protocolli con anticorpi monoclonali (es. studio EORTC: FOLFOX4 + CETUXIMAB e/o BEVACIZUMAB) potrebbero apportare ulteriori progressi.

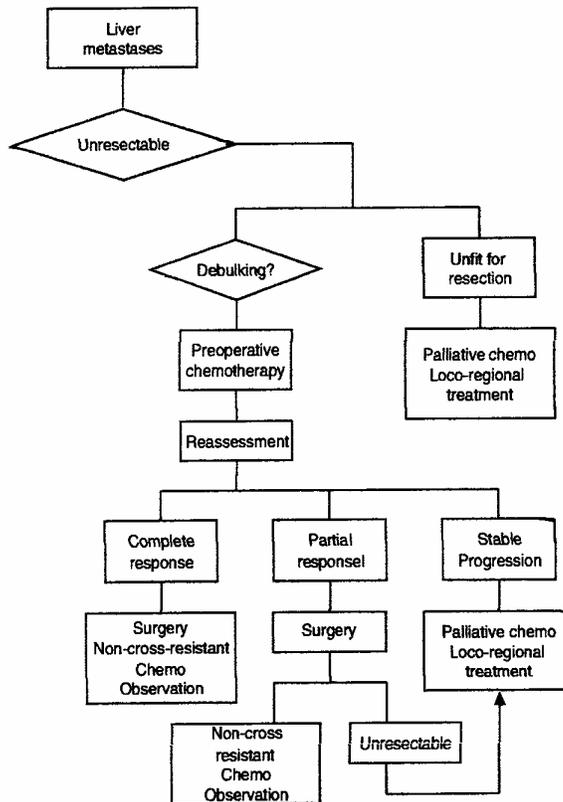
Fin qui si è trattato di quel 10-20% di soggetti “più fortunati” con ripetizioni epatiche da CRC resecabili al momento della diagnosi, ma è d’obbligo chiedersi quali siano le armi in nostro possesso per far crescere la percentuale di pazienti che può essere sottoposta a trattamento curativo.

Si possono schematicamente suddividere i soggetti non suscettibili a chirurgia R0 in due gruppi:

1. Non resecabili per le dimensioni della massa tumorale
2. Non resecabili perché il volume del fegato residuo risulterebbe insufficiente

Nel primo gruppo si può tentare di retrostadiare il tumore mediante un approccio CT oppure limitando il numero di metastasi da resecare trattando le rimanenti con procedure di distruzione locale mentre nel secondo gruppo si deve indurre un’ipertrofia del fegato residuo. L’associazione di un protocollo chemioterapico con l’ embolizzazione (o legatura) del ramo portale controlaterale o un’epatectomia in due tempi sono le possibilità a nostra disposizione.





Tratto da Biasco, et al: Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: many doubts, some certainties¹⁶

Il ruolo della chemioterapia

La chemioterapia di induzione si avvale di due metodiche infusionali: locoregionale (con infusione diretta nell'A. epatica -HAI) e sistemica. In alcuni studi sono stati condotti anche approcci combinati. Dopo trattamento “di conversione” il tasso di reseccabilità varia dal 16 al 38% a seconda delle casistiche esaminate¹⁶. I pazienti che, divenuti passibili a chirurgia, possono essere sottoposti ad intervento R0 hanno risultati analoghi a quelli ottenuti in pazienti resecati in prima istanza⁵⁶.

Ad intervalli di tempo regolari viene effettuata una rivalutazione mediante TC spirale e/o RM e, non appena le condizioni generali lo rendono possibile, deve essere sottoposto a resezione in

modo tale da ridurre gli effetti lesivi della CT sul parenchima epatico. Viene sempre raccomandato un intervallo di tempo di 3-4 mesi tra l'ultimo ciclo di chemio e l'exeresi dei secondarismi.

CT locale intra-arteriosa (HAI – Hepatic Arterial Infusion)

Il razionale di tale approccio terapeutico risiede nell'evidenza che nelle CLM la maggior parte dell'apporto ematico (e quindi di nutrienti) deriva dai rami della A. epatica mentre il parenchima epatico sano dipende principalmente dall'apporto sanguigno portale.

La terapia locoregionale, così come ideata da Sullivan nel 1959, prevedeva essenzialmente un approccio laparotomico per l'incannulazione della A. epatica o di un suo ramo. Oggi, con i presidi a nostra disposizione, questa rimane solo una nota storica: l'avvento dei sistemi impiantabili ha reso possibile l'attuazione di una chemio distrettuale con una tecnica minimamente invasiva ad approccio percutaneo che, oltre ad assicurare ai pazienti una migliore qualità di vita, evita la necessaria relaparotomia per la rimozione del catetere alla sospensione della terapia⁵⁰.

In passato l' HAI è stata considerata la scelta migliore per il trattamento delle CLM potendo vantare un tasso di responsività compreso tra il 42-62%¹⁶ e perché gravato da bassa epatotossicità. Purtroppo, un'analisi più approfondita non ha confermato una così rosea visione. La metanalisi del 1996 effettuata dal Meta-Analysis Group in Cancer⁵⁷ si poneva lo scopo di valutare i benefici della HAI rispetto alla CT tradizionale in termini di tasso di responsività del tumore e di sopravvivenza globale. In questo lavoro furono convogliati i dati ottenuti da 7 studi di cui 5 paragonavano il trattamento intra-arterioso con FUDR VS l'approccio chemioterapico tradizionale endovena (3 con FUDR e 2 con 5-FU). I rimanenti 2 gruppi contrapponevano pazienti curati con HAI a gruppi di controllo. I tassi di responsività del tumore (RR) sono del 41% per i pazienti sottoposti ad HAI con FUDR VS il 14% di quelli trattati con CT ev con FUDR o 5-FU.

L'analisi sulla sopravvivenza porta un dato statisticamente significativo a favore dell'infusione in A. epatica di FUDR se il confronto è fatto con i gruppi di controllo ma ciò non si verifica quando si paragonano le due modalità di approccio CT intra-arterioso ed endovena.

In uno studio successivo Link⁵⁸ ha riportato che, utilizzando un protocollo comprendente 5-FU/FA + Mitomicina C, 9/74 pazienti (12%) sono andati incontro a retrostadiazione e, sottoposti ad epatectomia, non vi sono stati casi di mortalità chirurgica. La sopravvivenza di questi pazienti è stata superiore ai 58 mesi.

Anche Yasuno⁵⁹ riporta dati incoraggianti: nello studio sono stati arruolati 64 pazienti con CLM multiple non resecabili. In nessun caso vi erano localizzazioni extraepatiche. Quando ritenuti resecabili si è continuata l'infusione intra-arteriosa di CT il più a lungo possibile. Il tasso di sopravvivenza globale ad 1 anno è stato del 67,8%, quello a 5 anni del 10%. 16/64 sono stati sottoposti a trattamento chirurgico ed il tasso di sopravvivenza a 5 anni in questi pazienti si è attestato al 35,1%. Dall'analisi multivariata si è dedotto che il tasso di responsività all' HAI era il più importante fattore prognostico.

Clavien⁶⁰ ha effettuato uno studio su 28 pazienti con malattia neoplastica epatica per valutare i risultati di un trattamento CT intra-arterioso a base di FUDR + OPH + Doxorubicina. Dei 28 pazienti 5 erano portatori di un epatocarcinoma non cirrosi-correlato mentre i restanti 23 presentavano secondarismi epatici da CRC non resecabili in assenza di localizzazioni extraepatiche. Il trattamento è stato effettuato mediante inserzione di un catetere nella A. gastroduodenale collegato ad una pompa infusiva sottocutanea. In 18 casi (64%) la terapia è stata ben tollerata; in 4 la somministrazione è stata discontinua per alterazioni della funzionalità epatica. In due di questi è stato necessario il posizionamento di uno stent a seguito di una stenosi biliare. 9/28 soggetti (32%) hanno subito un intervento di chirurgia curativa (3 HCC e 6 CLM). La sopravvivenza a 3 anni negli operati è stata del 60% nei pazienti con HCC e del 50% nei portatori di CLM.

Così come la CT sistemica, anche per la somministrazione di farmaci chemioterapici intra-arteriosa, con il tempo, si stanno sperimentando nuovi protocolli.

Neyns⁶¹ ha pubblicato un piccolo studio in cui ha testato un'infusione intra-arteriosa di OPH seguita dalla forma levogiro dell'acido folinico ed 5-FU somministrato in infusione modulata

continua come trattamento di seconda linea per CLM senza localizzazioni extraepatiche. In media sono stati effettuati 9 cicli di trattamento. La mediana del tempo di sopravvivenza è stata 18,3 mesi.

Importante infine ricordare lo studio multicentrico di Kerr⁶² che si poneva l'obiettivo di paragonare i risultati ottenuti somministrando 5-FU in infusione intra-arteriosa con la classica somministrazione sistemica in vena. In realtà lo studio ha avuto problemi sin dall'esordio: il 29% dei pazienti arruolati nel braccio dell' HAI non ha potuto iniziare il trattamento per il mancato funzionamento del catetere.

Da ciò possiamo dedurre che, almeno ad oggi, le complicanze relative alla metodica su cui si fonda l'approccio all'A. epatica, gli effetti collaterali talvolta temibili (colangite sclerosante), i costi elevati, la sovrapponibilità degli effetti ottenuti con le 2 diverse vie di somministrazione (in caso di terapia con 5-FU) e la perdita di controllo di ulteriori localizzazioni, fanno sorgere dubbi circa l'indicazione della sola HAI per il controllo ed il trattamento delle CLM.

Chemioterapia sistemica

Una molteplicità di studi sono stati condotti per valutare l'efficacia di sempre nuovi protocolli chemioterapici al fine di aumentare il numero di pazienti suscettibili ad intervento curativo.

Ad oggi I farmaci che consentono i migliori risultati sono 5-FU/FA + OHP e/o CPT-11. I nuovi regimi chemioterapici, come si evince dalla tabella riportata, permettono di evidenziare come la responsività al trattamento (RR) e la mediana di sopravvivenza migliori via via che si prendono in considerazione associazioni terapeutiche e studi più recenti.

[Tab 6]

Tab 6: risultati dopo CT neoadiuvante in pz con CLM non resecabili

Autore	N.ro pazienti	Protocollo	Tasso resecabilità (%)	Tasso responsività (%)	Sopravvivenza mediana/ sopravvivenza a 5 anni
Bismuth	330	5-FU/FA+/- OHP	16	-	-/ 40%
Wein	53	5-FU/FA	11	41	-/-
Giacchetti	151	5-FU/FA+OHP crono	38	59	48 mesi/ 50%
Pozzo	40	FOLFIRI	32,5	47,5	-/-
Falcone	74	FOLFOXIRI	26	71,4	39,6 mesi/-
Leonard	44	HAI-FUDR+OPH/CPT-11 ev o 5-FU/FA/OHP ev	20	82	-/-

Tratta da Biasco et al: Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: many doubt

Bismuth⁵⁶ è stato il primo che ha valutato in uno studio retrospettivo l'impatto della CT sistemica in pazienti non resecabili. Nello studio sono stati valutati i risultati ottenuti su 330 pazienti inizialmente dichiarati non operabili, trattati con un protocollo chemioterapico cronomodulato che prevedeva la somministrazione di 5-FU/FA + OPH. 56/330 pazienti (16%) sono stati sottoposti a chirurgia curativa con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 40%. Appare quindi evidente che i pazienti retrostadiati con CT sistemica, quando soggetti ad intervento radicale, mostrano un tasso di sopravvivenza a 5 anni sovrapponibile a quello rilevato negli individui con secondarismi primariamente resecabili.

Giacchetti⁶³ ha inserito nel suo studio 151 pazienti con malattia inizialmente irresecabile per grandezza del tumore (> 5 cm), multinodularità (> 4 cm) o localizzazione delle lesioni. Sono stati trattati con cronoterapia a base di 5-FU/FA + OPH. In 89/151 (59%) le lesioni si sono ridotte di più del 50% di diametro (RR = 59%), 71/151 (51%) hanno subito un intervento chirurgico, ma solo

in 58/151 (38%) è stata possibile la radicalità oncologica. La mediana della sopravvivenza nei 77 pazienti chirurgici è stato (48 mesi) in un range compreso tra i 25 ed i 71. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni del 50% (38% dopo intervento palliativo; 61% in R0)

Wein⁶⁴ ha condotto una ricerca su 53 pazienti consecutivi con CLM non reseccabili e li ha sottoposti a trattamento con 5-FU/FA. 7/53 (13%) hanno avuto la completa remissione; 15/53 (28%) hanno avuto una risposta parziale; 26/53 (49%) hanno avuto la stabilizzazione della malattia mentre in 5 casi (10%) si è evidenziata la progressione della patologia neoplastica. Con un tasso RR del 41%, in 6 pazienti (11%) è stato possibile un'epatectomia curativa.

Bismuth⁶⁵ in un ulteriore lavoro retrospettivo datato 2003 ha esaminato 71 pazienti con CLM multiple (> 5) e bilobari. In 48/71 (67%), prima dell'intervento resettivo, è stata loro somministrata una CT neoadiuvante mentre i rimanenti 23 sono stati direttamente resecati. Nei pazienti sottoposti a trattamento pre-operatorio si sono evidenziati tassi di sopravvivenza a 3 ed a 5 anni (valutando la sopravvivenza dal momento della diagnosi) migliori di coloro che sono stati soggetti direttamente a chirurgia.

Sopravvivenza a 3 anni: 67% VS 51,8 %

Sopravvivenza a 5 anni: 38,9% VS 20,7% (P = 0,039)

E' inoltre da sottolineare che coloro i quali hanno ricevuto trattamento chemioterapico neoadiuvante hanno richiesto resezioni epatiche meno estese.

Pozzo^{66, 67} in un lavoro del 2004 descrive uno studio condotto su 40 pazienti trattati con il protocollo FOLFIRI al fine di retrostadiare i focolai epatici. 19/40 (RR = 47,5%) sono stati responsivi alla terapia farmacologica. 13/40 (32,5%) hanno subito intervento chirurgico. Nel follow-up a 2 anni 13/13 (100%) dei pazienti resecati erano vivi e di questi 8 liberi dalla malattia. All'ultimo follow-up 8/13 (61%) erano vivi di cui 6 disease-free.

Falcone⁶⁸ in uno studio di fase II riporta i dati relativi a 74 soggetti con CLM non resecabili sottoposti ad un protocollo FOLFOXIRI. 53/74 sono stati responsivi al trattamento (71,4%) e 19 di essi sono divenuti resecabili (26%)

Come affermato da Wicherts⁷⁰ i nuovi protocolli chemioterapici fondati sull'associazione 5-FU/FA/OPH e/o CPT-11 possono sicuramente assicurare in alcuni casi una retrostadiazione della malattia con eventuale possibilità di essere suscettibili a chirurgia e di godere una prolungata sopravvivenza, ma l'uso di anticorpi monoclonali in combinazione agli schemi terapeutici su citati, potrebbe aprire la porta verso nuovi e più ampi orizzonti.

Gli Ab oggetti di ricerca sono il BEVACIZUMAB (BV), il CETUXIMAB ed il PANITUMUMAB: il primo diretto contro il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF); il secondo ed il terzo sono diretti contro il recettore del EGF (EGFR), ma mentre il CETUXIMAB è un anticorpo misto umano-murino, il PANITUMUMAB è di derivazione esclusivamente umana.

Al momento, da quanto riportato in letteratura, gli studi sui protocolli comprendenti tali anticorpi sono mirati a quei pazienti affetti da malattia coloretale non responsivi ai trattamenti di prima linea. Di seguito si portano i dati di alcuni studi volti in tal senso.

Anche se inizialmente non è stato oggetto di studio per aumentare la percentuale di soggetti passibili a chirurgia R0, si è verificato che l'aggiunta del BV ad un protocollo basato sulla somministrazione di 5-FU determina un incremento statisticamente significativo del RR e della sopravvivenza nei portatori di CLM³.

Hurwitz⁷¹ in un trial randomizzato di fase III effettuato su 813 pazienti con CLM non trattati in precedenza farmacologicamente, divide i pazienti in due bracci in cui viene somministrato CPT-11/5-FU in bolo/FA ± BV. I risultati indicano differenze statisticamente significative a favore dell'associazione con "target therapy" sia per la sopravvivenza globale (20,3 mesi VS 15,6 mesi) che per la mediana di sopravvivenza senza progressione di malattia (10,6 mesi VS 6,2 mesi) che per il tasso di responsività (44,8% VS 34,8%).

Giantonio⁷² ha effettuato uno studio randomizzato su 839 pazienti già precedentemente trattati farmacologicamente dividendoli in 3 bracci: FOLFOX4 + BV (primo gruppo); FOLFOX4 (secondo gruppo); BV (terzo gruppo). Gli obiettivi della ricerca erano la determinazione della sopravvivenza globale, dell'intervallo di tempo libero da progressione di malattia, il tasso di responsività e la tossicità. La mediana di sopravvivenza globale nei 3 gruppi è stata: 12,9 VS 10,8 VS 10,2 mesi. L'intervallo libero da progressione di malattia: 7,3 VS 4,7 VS 2,7 mesi. Il tasso di responsività rilevato (RR): 22,7% VS 8,6% VS 3,3%. La tossicità del BV induce prevalentemente ipertensione, sanguinamenti e vomito.

FOLFOX4 + BV è quindi, da quanto si detto, un protocollo in grado di migliorare la sopravvivenza in pazienti già trattati mediante con un approccio di prima linea.

Uno dei lavori che valuta l'efficacia del CETUXIMAB è quello elaborato da Cunningham⁷³ nella valutazione di secondarismi da CRC refrattari ad associazioni con CPT-11. Lo studio ha arruolato 329 pazienti no responders al trattamento farmacologico che, durante la somministrazione, hanno mostrato avanzamento di malattia. Suddetti soggetti sono stati suddivisi in due bracci: a 218 è stato somministrato CETUXIMAB + CPT-11, agli altri 11 solo CETUXIMAB. Il tasso di responsività di CETUXIMAB + CPT-11 è stato di 22,9% VS 10,8% dell'anticorpo somministrato da in monoterapia. L'intervallo di tempo libero da progressione del processo neoplastico è stato 4,1 VS 1,5 mesi. La mediana de tempo di sopravvivenza di 8,6 VS 6,9.

Da un'analisi dei cinque trials che investigano l'efficacia del PANITUMUMAB si evince che nello 8-13% dei pazienti che non hanno tratto benefici da protocolli di prima linea, si manifesta una risposta parziale e che in un ulteriore 21-33% la malattia si stabilizza. Purtroppo l'intervallo di tempo libero dalla progressione del tumore è di solo 2-3 mesi.

Già sono a nostra disposizione alcuni protocolli di prima linea che contemplan la somministrazione di anticorpi monoclonali, ma l'uso non è ancora ampiamente diffuso.

Associazione CT sistemica e locoregionale

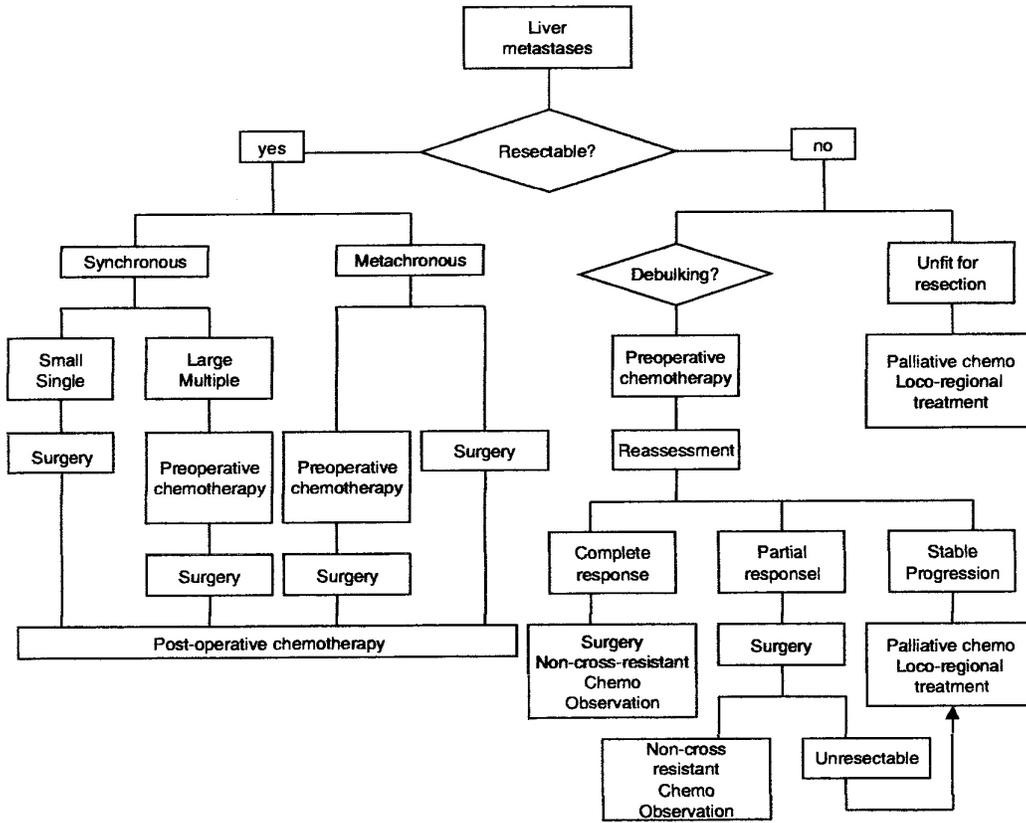
Il trattamento neoadiuvante di prima linea che prevede la doppia via di somministrazione intravenosa e locoregionale è stato raramente effettuato e solitamente viene messo in atto come terapia di seconda linea.

Kemeny⁷⁴ in uno studio di fase I del 2001 che prevedeva la somministrazione combinata di FUDR in via arteriosa ed un protocollo di CT sistemica basato sull'utilizzo del CPT-11, voleva valutare tale procedura come possibile trattamento di prima linea ed ha mostrato un tasso di responsività del 74%.

Fondamentale perché riporta dati controcorrente rispetto al pensiero più accreditato sui trattamenti di seconda linea, è lo studio di Leonard⁷⁵ del 2004. L'autore si pone il fine di valutare l'efficacia in termini di responsività e di percentuale di pazienti resi reseccabili di un'associazione di secondo livello basato sulla somministrazione intra-arteriosa del FUDR combinato ad una terapia endovenosa di OPH o CPT-11 VS un approccio sistemico basato solo su 5-FU/FA + OPH in pazienti che già in precedenza erano stati sottoposti a terapia basata su OPH o CPT-11. I pazienti arruolati sono stati 44 con un tasso di responsività del 42% e di reseccabilità pari al 20%. Tali dati sono particolarmente sbalorditivi se si tiene presente che il RR di un trattamento di seconda linea è raro e varia dal 4% al 27%¹⁶.

Lo Studio

Tutto quanto precedentemente riportato può essere agevolmente riconoscibile nelle proposte decisionali riportate dallo schema di Biasco et al¹⁶.



Per quanto attiene quei secondarismi che in prima istanza sono ritenuti reseccabili è pienamente valido il primo braccio del succitato schema mentre, negli altri casi, ci si può attenere all'altro braccio dell'algoritmo.

Ed è proprio su questa seconda fase di approccio che è stata accentrata la nostra attenzione considerando anche le eventuali variabili che vi si possono apportare in dipendenza delle varie scuole di pensiero.

Vi sono comunque da segnalare alcune differenze riguardanti i numerosi protocolli chemioterapici proposti che, seppure con inevitabili vantaggi o svantaggi di uno rispetto agli altri, tuttavia non sembrano essere adottati in misura rigida dai diversi autori.

Questa quindi la prima perplessità che ha messo ed ancora mette a dura prova un primo aspetto della omogeneità delle casistiche riportate.

A tale proposito basti ricordare quanto riportato in letteratura tra il 2000 ed il 2006 dai vari Cavallari, Choti, Capussotti, Fernandez, Nagashima da cui si evince che, con la esclusione del solo Nagashima, le considerazioni nella fase di discussione comportano valutazioni condotte su numeri particolarmente cospicui di pazienti trattati da un solo operatore o, quanto meno, da un numero molto limitato per ogni struttura il che rende certamente più significativi i risultati, essendo venuta meno la variabile di mani diverse in tempi prolungati.

Ci si è scontrati già all'inizio della nostra ricerca con due elementi discrepanti di fondamentale importanza riconoscibili da una parte dal numero dei punti di riferimento di chirurgia epatica dimostratisi disponibili alla partecipazione in questa fase iniziale di studio multicentrico limitato alla parte meridionale dell'Italia e, dall'altra, dalla considerazione che dei 4 centri presi in considerazione, non potendo valutare le esperienze sporadiche, i dati numerici sono di gran lunga inferiori a quelli delle altre parti del paese e del mondo intero.

In pratica su circa 15 strutture che vantano abitualmente ed a gran voce consuetudine molto frequente a questo tipo di chirurgia, soltanto 4, e con molte riserve, si è ritenuto opportuno reclutare in questa ricerca. Pertanto i dati numerici su cui poter elaborare delle valutazioni sono estremamente esigui e diluiti nel tempo, a meno che non si fosse voluto affrontare delle problematiche di così grande spessore con una commistione di dati certamente maggiore ma ancora più diluiti.

Ci si è resi anche conto, ovviamente, che 3 anni per uno studio prospettico attinente a trattamenti oncologici non sono assolutamente adeguati ad ottenere conclusioni di qualsivoglia significato e, pertanto, questa nota deve essere letta come nota 1 di una ricerca di durata almeno doppia pure se,

anche in questo secondo caso, le valutazioni delle sopravvivenze a 5 anni non possono essere complete.

E' stato risposto al nostro appello oltre che da alcune Aree Funzionali del AOU "Federico II" anche dalla "SUN", da una AORN e da un ospedale cittadino. Volendo sommare i dati numerici assoluti relativi a pazienti eleggibili nel secondo braccio di ricerca di Biasco et col. il numero totali di soggetti portatori di CLM sincrone o metacrone assomma a rispettivamente 31 e 37 casi nelle due Aziende Policlinico e 66 nelle altre due strutture ospedaliere per un totale complessivo di 134 unità nel periodo compreso tra il 01/01/2005 ed il 30/06/2007.

Questo dato assoluto potrebbe avere anche una valenza statistica come certamente la hanno i 150 casi di Capussotti in un triennio, ma prestano inevitabilmente il fianco alle due limitanti di più operatori in diverse strutture.

Le considerazioni sulla scarsa attendibilità statistica diventano ancora più pressanti se si considera che, nei casi non eleggibili in prima istanza alla chirurgia, i protocolli di CT neoadiuvante non sono stati sempre gli stessi e, pertanto, i risultati non confrontabili.

Sembra comunque che gli approcci terapeutici maggiormente adottati negli ultimissimi tempi sono il FOLFOX, il FOLFIRI, il FOLFOXIRI e del tutto recentemente l'introduzione di anticorpi monoclonali.

La prima cospicua riduzione di questo numero assoluto è legata a quei casi in cui la diagnosi di secondarismi epatici è compatibile con l'intervento chirurgico in prima scelta forte di 97 casi con una percentuale del 72%. 37 sono stati invece i casi rientranti nella più volte ricordata flow-chart vale a dire, sempre ribadendo il concetto che la migliore terapia è quella exeretica, che si debba agire nel modo più idoneo per spostare questi pazienti nell' area del trattamento chirurgico. Di questi 37 pazienti, sottoposti a non uniformi schemi chemioterapici, in 14 si è avuta una reale retrostadiazione che, in alcuni casi (3) è stata di remissione completa. Questi pochi eletti sono stati inseriti in un ritmo di follow-up molto serrato al fine di indirizzarli al trattamento chirurgico ai primi segni di nuova ripresa della malattia. Quei casi invece che hanno mostrato una risposta

parziale (11) sono stati sottoposti ad un intervento chirurgico e, nei casi resecabili (4), condotti sullo stesso percorso di follow-up ravvicinati; in caso contrario confluiscono in quel gruppo ben più consistente di coloro che non hanno mostrato suscettibilità alla terapia.

Ancora aperto rimane il discorso di eventuali protocolli di terapia adiuvante ma, su questo numero così esiguo, certamente non si è in grado di fare alcuna previsione.

E' chiaro da tutto quanto riportato, che questo elaborato non rappresenta che la punta di un iceberg in quanto tutte le ulteriori considerazioni riguardanti la sopravvivenza, i tassi di recidiva, i fattori predittivi di intervallo libero da malattia, l'utilizzo degli score-systems più a monte ricordati potranno acquisire una valenza certamente significativa quanto meno tra altri 3 anni, lasso di tempo in cui si potranno fare valutazioni sul numero più significativo di pazienti trattati in prima istanza e quella minoranza relativa dei trattati in seconda istanza o sottoposti a terapia palliativa.

Vero è che i dati della letteratura internazionale sono pressoché concordi nell'asserire che l'intervallo libero da malattia e la sopravvivenza sono sovrapponibili nei soggetti resecati d'emblée e quelli dopo trattamento neoadiuvante ma, come già ripetutamente asserito, i dati personali a disposizione sono ancora modesti ed è vivo l'auspicio, trascorso questo tempo, di poterci confrontare con quelli sia nazionali che delle altre comunità scientifiche.

Bibliografia

1. Geoghegan J.G., Scheele J.: *Treatment of colorectal liver metastases*. Br J Surg 1999 Feb;86(2):158-69
2. Boyle P., Langman J.S.: *ABC of colorectal cancer*. Epidemiol BMJ 2000;321:805-8
3. Khatri V.P., Chee K.G. and Petrelli N.J.: *Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: Solutions and controversies*. Surg Oncol. 2007 Jul;16(1):71-83
4. Cancer Research Campaign (1997) *Annual Report* Website: www.crc.org.uk
5. Di Carlo A., Macchia Va., Macchia Vi.: *Ruolo del laboratorio di patologia clinica nella diagnosi e prognosi nelle neoplasie secondarie epatiche*. Atti: corso di aggiornamento "Trattamento multimodale delle metastasi epatiche" 105° congresso SIC:10-4
6. Sobin L.H., Wittekind C.H.: Editors, *UICC TNM classification of malignant tumours* (6th ed.), Wiley, New York (2002).
7. Penna C., Nordlinger B.: *Colorectal metastasis (liver and lung)*. Surg Clin N Am 82 (2002), pp. 1075–1090.
8. Meyers W.,C., Chari R.,S., Shaffer B.,K.,et al: *Neoplasie del fegato* tratto da Sabiston: Trattato di chirurgia I edizione Italiana della XVI Americana. Delfino Editore (2003)1020-43
9. Wagner J.S., Adson M.A., VanHerder J.A., et al: *The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer*. Ann Surg, 1994,199:502-7
10. Mormorale C., Siquini W.: *L'evoluzione del trattamento chirurgico delle metastasi epatiche da neoplasie colo-rettale*. Bollettino Facoltà di Medicina di Ancona 2004 Editoriale "Lettere alla Facoltà":2-5
11. Stangl R., Altendorf-Hofmann A., Charnley R.M.and Scheele J.: *Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases*. Lancet 1994; 343: 405–1410.

12. Wanebo H. J., Semoglou C., Attiyeh F. and Stearns M.J. Jr.: *Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases*. Am J Surg 1978;**135** :81-5.
13. Woodington G.F., Waugh H.M.: *Results of resection of metastatic tumor of liver*. Am J Surg 1963 Jan; 105:24-9
14. Foster J.H.: *Survival after liver resection for cancer*. Cancer 1970; 26:493-502
15. Fortner JG, Kim DK, Maclean BJ, Barrett MK, Iwatsuki S, Turnbull AD, Howland WS, Beattie EJ Jr.: *Major hepatic resection for neoplasia: personal experience in 108 patients*. Ann Surg. 1978 Sep;188(3):363-71
16. Biasco G, Derenzini E, Grazi G, Ercolani G, Ravaioli M, Pantaleo MA, Brandi G.: *Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: many doubts, some certainties*. Cancer Treat Rev. 2006 May;32(3):214-28.
17. Mann C.D., Metcalfe M.S., Leopardi L.N., Maddern G.J.: *The clinical score. Emergine as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases*. Arch Surg 2004;139:1168-72
18. Chiche L: *Il management chirurgico delle metastasi epatiche da cancro coloretale*. J Chir 2002;139:194-204
19. Ruers T., Bleichrodt R.P.: *Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results*. Eur J Cancer. 2002 May;38(7):1023-33
20. Pawlik T.M., Choti M.A.: *Surgical therapy for colorectal metastases to the liver*. J gastrointest Surg 2007;11:1057-77
21. Guglielmi A., Ruzzenente A.: *I tumori secondari del fegato*. Tratto da: Mazzeo F., Forestieri P.: Trattato di chirurgia oncologica. vol 2:60.1-33
22. Coinaud: *Le foie: études anatomique et chirurgicales*. 1957 Paris Masson
23. Lortat-Jacob J.L., Robert H.G.: *Hépatectomie droite réglée*. Presse Med 1952;60:549-56
24. Thon That Tung, Nguyene Diong Quang: *L'hépatectomie réglée par ligature vasculaire intra-parenchymateuse*. Presse Med 1965;73:3015-17

25. Bismuth H.: *Les hépatectomies*. Encycl Med Chir Elsevier Paris Techniques chirurgicales 1960;40-762
26. Khatri V.P., Petrelli N.J., Belghiti J.: *Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit?* J Clin Oncol **23** (2005), pp. 8490–8499
27. Glover C., Douse P., Kane P., Karani J., Meire H., Mohammadtaghi S., Allen-Mersh T.G.: *Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastases*. Dis Colon Rectum 2002;45(4):476-84
28. Lyn Z.Y., Wang L.Y., Wang J.H., Lu S.N., Chen S.C., Chuang W.L., Hsieh M.Y., Tsai J.F., Chang W.Y.: *Clinical utility of color Doppler sonography in the differentiation of hepatocellular carcinoma from metastases and hemangioma*. J Ultrasound Med 1997 16:51-8
29. Vallone G., De Siero M., De Magistris G., Sodano A.: *Valutazione ecotomografica delle lesioni secondarie epatiche*. Atti: corso di aggiornamento “Trattamento multimodale delle metastasi epatiche” 105° congresso SIC:18-25
30. Quaia E., Bertolotto M., Calderan L., Mosconi E., Pozzi Mucelli R.: *US characterization of focal hepatic lesion with intermittent high-acoustic-power mode and contrast material*. Acad Radiol 2003,10:739-50
31. Hohmann J., Skrok J., Pils R., Albrecht T.: *Characterization of liver lesion with contrast-enhanced low MI real time ultrasound and Sonovue*. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 2003, 175(6):835-43 (abstract)
32. Valls C., Andia E., Sanchez A., et al.: *Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT*. Radiology 2001 ;218 (1): 55–60.
33. Robinson P.J.: *Imaging liver metastases: current limitation and future prospects*. Br J Radiol 2000;73:234-41
34. Wong K., Paulson E.K., Nelson R.C.: *Breath-hold three-dimensional CT of the liver with multi-detector row helical CT*. Radiology 2001;223:525-31

35. Camera L., Salvatore M.: *Diagnostica per immagini delle metastasi epatiche*. Atti: corso di aggiornamento “Trattamento multimodale delle metastasi epatiche” 105° congresso SIC:16-7
36. Kondo H., Kanematsu M., Hoshi H., et al.: *Preoperative detection of malignant hepatic tumors: comparison of combined methods of MR imaging with combined methods of CT*. Am J Roentgenol 2000;174:947-54
37. Ward J., Robinson P.J., Guthrie J.A., et al.: *Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging*. Radiology 2005;237 (1):170–80.
38. Stangl R., Altendorf-Hofmann A., Charnley R.M., Scheele J.: *Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases*. Lancet 1994;343:1405-10
39. Wray C.J., Lowy A.M., Mathews J.B., et al.: *The significance and clinical factors associated with a subcentimeter resection of colorectal liver metastases*. Ann Surg Oncol 2005;12(5):374–80.
40. Cady B., Jenkins R.L., Steele J.D. Jr., et al.: *Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis*. Ann Surg 1998;227:566–571.
41. Kokudo N., Miki Y., Sugai S., et al.: *Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection*. Arch Surg 2002;137(7):833–40
42. Castaing D., Vinet E.: *Les clampage en chirurgie hépatique*. J Chir 2002;139:77-84
43. Hannoun L., Delriviere L., Gibbs P., Borie D., Vaillant J.C., Delva E.: *Major hepatic resection in diseased livers using hypothermic protection: preliminary results from first 12 patients treated with this new technique*. J Am Coll Surg 1996;183:597-605
44. Weber J.C., Bachellier P., Oussoultzoglou, Jaeck D.: *Trattamento chirurgico delle metastasi epatiche*. Encycl Med Chir Elsevier Paris 2002;Tecnica chirurgica addome:40-784
45. Cohnert M.F., Rau H.G., Buttler E., Hernandez-Richter T., Sauter G., Reuter C., et al.: *Preoperative risk assessment of hepatic resection of malignant disease*. World J Surg 1997;21:396-400

46. Okamoto E., Kyo A., Yamanaka N., Kuwata K.: *Prediction of the safe limits of hepatectomie by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function.* Surgery 1984;95:586-92
47. Urata K., et al.: *Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation.* Hepatology 1995;21:1317-21
48. Vauthey J.N., et al.: *Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations.* Surgery 2000;127:512-9
49. Ercolani G., Grazi G.L., Ravaioli M., et al.: *Liver resection for multiple colorectal metastases: Influence of parenchymal involment and total tumor volume, vs. number or location, on long-term survival.* Arch Surg 2002 137 :1187-92.
50. Craus W.: *I tumori secondari del fegato.* Vittorio Pironti, Napoli 2003:24-6
51. Fong Y., Fortner J, Sun R.L., Brennan M.F., Blumgart L.H.: *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer.* Ann Surg 1999;230(3):309-21
52. Wein A., Riedel C., Bruckl W., et al.: *Neoadjuvant treatment with weekly high-dose 5-fluorouracil as 24-hour infusion, folinic acid and oxaliplatin in patients with primary resectable liver metastases of colorectal cancer.* Oncology 2003;64:131–38.
53. Allen P.J., Kemeny N., Jarnagin W., DeMatteo R., Blumgart L., Fong Y.: *Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases.* J Gastrointest Surg 2003;7(1):109–15.
54. Adam R., Pascal G., Casing D., et al.: *Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases?* Ann Surg 2004;240(6):1052–61.
55. Gruenberger T., Sorbye H., Debois M., et al.: *Tumor response to pre-operative chemotherapy (CT) with FOLFOX-4 for resectable colorectal cancer liver metastases (LM). Interim results of EORTC Intergroup randomized phase III study.* J Clin Oncol 2006;24:3500.
56. Bismuth H., Adam R., Levi F., et al.: *Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy.* Ann Surg 1996;224:509-20

57. Meta-Analysis group in cancer: *Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of non resectable liver metastases from colorectal cancer. J Natl Cancer Inst* 1996;88:252–8.
58. Link K.H., Pillasch J., Formentini A., et al.: *Downstaging by regional chemotherapy of non-resectable isolated colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol* 1999;25:381–8.
59. Miyanari N., Mori T., Takahashi K., Yasuno M.: *Evaluation of aggressively treated patients with unresectable multiple liver metastases from colorectal cancer. Dis Colon Rectum* 2002;45:1503–9.
60. Clavien P.A., Selzner N., Morse M., Selzner M., Paulson E.: *Downstaging of hepatocellular carcinoma and liver metastases from colorectal cancer by selective intra-arterial chemotherapy. Surg* 2002;133:433–42
61. Neyns B., Van Nieuwenhove Y., Aerts M., et al.: *Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and L-folinic acid-modulated 5-fluorouracil for colorectal cancer liver metastases. Anticancer Res* 2006;26:611–9
62. Kerr D.J., McArdle C.S., Ledermann J., et al.: *Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. Lancet* 2003;361(9355):368–73.
63. Giacchetti S., Itzhaki M., Gruia G., et al.: *Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. Ann Oncol* 1999;10(6):663–9.
64. Wein A., Riedel C., Kockering F., et al.: *Impact of surgery in palliative patients with metastatic colorectal cancer after first line-treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid. Ann Oncol* 2001;12:1721–7.
65. Tanaka K., Adam R., Shimada H., Azoulay D., Lèvi F., Bismuth H.: *Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. Br J Surg* 2003Aug;90(8):963–9
66. Pozzo C., Basso M., Cassano A., et al.: *Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer liver metastases. Ann Oncol* 2004;15(6):933–9.

67. Barone C., Nuzzo G., Cassano A., Basso M., Schinzari G., Giuliane F., D'Argento E, Trigila N., Astone A., Pozzo C.: *Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-FU plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases*. Br J Cancer 2007 Oct22;97(8):1035-9
68. Falcone A., Masi G., Cupini S., et al.: *Surgical resection of metastases (mts) after biweekly chemotherapy with irinotecan, oxaliplatin, and 5-fluoruracil/leucovorin (FOLFOXIRI) in initially unresectable metastatic colorectal cancer (MCRC)*. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:258. Abstract 3553
69. Wicherts D.A., de Haars R.J., Adam R.: *Bringing unresectable liver disease to resection with curative intent*. Eur J Surg Oncol 2007 Nov (abstract)
70. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., et al.: *Bevacizumab plus irinotecan, fluoruracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med 2004;350:2335-42
71. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J., O'Dwyer P.J., Mitchell E.P., Alberts S.R., Schwartz M.A., Benson A.B. 3th, Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluoruracil, and leuovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200*. J Clin Oncol 2007 Apr20;25(12):1539-44
72. Cunningham D., Humblet Y., Siena S., et al.: *Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med 2004 Jul 22;351(4):337-45
73. Kemeny N., Gonen M., Sullivan D.: *Phase I study of hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone with systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer*. J Clin Oncol 2001;19(10);2687–95 May 15.
74. Leonard G., Fong D., Jarnagin R., et al.: *Liver resection after hepatic arterial infusion plus systemic oxaliplatin (Oxal) combinations in pretreated patients with extensive unresectable colorectal liver metastases*. Proc Am Soc Clin Oncol 23 (2004), p. 256 Abstract 3542.