



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI - FEDERICO II  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

**Dottorato di ricerca in**

**"SCIENZE CHIRURGICHE E TECNOLOGIE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE AVANZATE"  
XXI ciclo**

*"Confronto tra la tecnica laparoscopica e la chirurgia open nel cancro  
del retto con escissione del mesoretto"*

Coordinatore:

Ch.mo Prof. Andrea Renda

Candidato:

Dott. Sergio Manfredini

ANNO ACCADEMICO 2007-2008

Settore Scientifico-Disciplinare MED/18

## **INDICE**

**Introduzione .....pag. 3**

**Discussione .....pag. 6**

**Materiali e metodi .....pag.25**

**Conclusioni .....pag. 35**

**Bibliografia .....pag. 38**

## **Introduzione**

Nell'ultimo decennio i progressi della chirurgia laparoscopica hanno rivoluzionato l'approccio chirurgico a molte patologie.

Sebbene la prima serie di resezioni coliche-video laparoscopiche per cancro sia stata pubblicata nel 1991, questa tecnica non è stata subito accettata dai chirurghi quale trattamento per le patologie oncologiche colo-rettali.

Malgrado la chirurgia laparoscopica abbia dimostrato vantaggi legati ad una ridotta morbilità e ad un miglioramento del decorso post-operatorio per alcune patologie benigne, i chirurghi si sono dimostrati scettici nell'applicabilità degli stessi vantaggi alla chirurgia del cancro del colon.

La sicurezza della tecnica mini-invasiva è stata messa in discussione dopo la pubblicazione dei primi dati riguardanti metastasi precoci in sede di inserzione dei trocar e si è diffusa molta incertezza in merito al fatto che questa tecnica, applicata alle neoplasie del colon retto, potesse consentire delle resezioni oncologicamente adeguate. Altri elementi di criticità sono stati considerati l'alto numero di fistolizzazioni e la non completa linfadenectomia.

Dunque, la resezione chirurgica del tumore primitivo con tecnica aperta è stata, sino ad oggi, considerata universalmente il trattamento più efficace nel cancro del colon <sup>(1),(2)</sup>.

Lo stesso Croce afferma che la metodica laparoscopica in ambito oncologico ha seguito un percorso parallelo rispetto alle esperienze per patologie benigne; dopo i primi entusiasmi, tuttavia, vi è stato un lungo periodo critico durante il quale, alla luce dei dati della letteratura, si è messa in discussione l'efficacia e sicurezza della metodica, non solo in termini di radicalità oncologica, ma anche di potenziale rischio di diffusione metastatica.

Infatti, una serie di esperienze preliminari non randomizzate pubblicate nel 1995 sull'incidenza di metastasi sui siti dei trocar, hanno fatto rivalutare e vacillare la possibilità dell'applicazione della video laparoscopia in questa patologia <sup>(4),(5)</sup>.

Tali risultati sono stati rivisti e corretti dalla letteratura dopo studi eseguiti in vivo e in laboratorio che hanno dimostrato quanto questo tipo di morbilità, sia precoce che tardiva, fosse fortemente influenzata dall'esperienza dell'operatore e quasi del tutto azzerata dall'uso corretto della metodica e di alcuni accorgimenti quali la protezione della minilaparotomia di servizio, estrazione in bag del pezzo chirurgico,

irrigazione del peritoneo e dei siti dei trocars, estrema attenzione della contaminazione degli strumenti a diretto contatto del tumore<sup>(6),(7)</sup>.

Scopo del nostro studio è mettere a confronto la tecnica laparoscopica con la open surgery per la resezione anteriore nel cancro del colon Retto, evidenziando indicazioni e limiti della nuova metodica e suggerendo allo stesso tempo il rispetto di alcune precauzioni tecniche.

## Discussione

Nei paesi occidentali il cancro del colon retto rappresenta il terzo tumore maligno per incidenza e mortalità. Ogni anno abbiamo circa 38.000 nuovi casi.

Al momento della diagnosi circa un terzo dei malati presenta già metastasi al fegato e comunque una parte dei pazienti andrà incontro a diffusione della malattia. Pertanto emerge con importanza assoluta che i pazienti vanno stadiati con estrema attenzione. Longo riferisce che i tumori del retto sono soggetti ad un alto rischio di recidiva e questo è influenzato sia dalle caratteristiche biologiche del tumore ma anche dal volume della massa all'atto della diagnosi<sup>(8)</sup>.

Volume della massa alla diagnosi	Rischio percentuale di recidive
Tumori confinati alla parete	0,9 %
Minima estensione extralume	5,9 %
Casi estesi alla pelvi	16,8 %

**Tabella 1 Rischio di recidiva in rapporto al volume della massa ( Longo )**

Altro elemento che gioca un ruolo determinante nella formazione della recidiva è la localizzazione del tumore alla diagnosi.

Localizzazione del tumore	Rischio % di recidive
Tumori distali	26 %
Tumori del retto medio	21 %
Tumori del retto prossimale	14 %

**Tabella 2 Rischio di recidiva in rapporto alla localizzazione del tumore**

Pertanto l'asportazione del cancro Rettale deve prevedere, da parte del chirurgo, il rispetto di regole tecniche che garantiscano la radicalità oncologica.

L'intervento resecta in maniera più o meno ampia il retto e mesoretto insieme alla totalità del sigma e alla porzione distale del colon discendente. A causa del comportamento invasivo di questo carcinoma è indispensabile il rispetto di distanze di sicurezza stadio dipendenti, non solo nella parete rettale, ma anche nell'ambito del mesoretto. Tutto questo prevede:

- 1) L'attenta applicazione della tecnica operatoria con asportazione completa del mesoretto, effettuando sistematicamente l'esame istologico di tutti i linfonodi, con l'analisi dei vari passaggi chirurgici, confrontando le due metodiche.
- 2) Il controllo dei limiti inferiori di resezione: almeno 2 cm di tessuto sano del tumore (Distal Clearance).
- 3) T.M.E. (Total mesorectal excission) con lo studio delle stazioni linfonodali regionali.

- 4) Rapporto tra dimensioni del tumore e possibili limiti della tecnica laparoscopica.

Lo studio ha dimostrato che le due tecniche sono sovrapponibili e che variano solo i tempi operatori, facendo emergere allo stesso tempo i punti critici :

- 1) l'anastomosi intestinale.
- 2) La diffusione metastatica in cavità addominale e su trocar
- 3) La completa escissione del mesoretto.

### **L' anastomosi intestinale**

La video laparoscopia è un valido approccio nel trattamento del carcinoma del colon permettendo, in assenza di lesioni ripetitive, di realizzare interventi con intento radicale<sup>(9)</sup>.

È possibile realizzare resezioni completamente laparoscopiche (VLCR) , con tempi chirurgici di mobilizzazione, legature vascolari e anastomosi realizzate laparoscopicamente e con estrazione del pezzo chirurgico attraverso mini laparotomie, resezioni videolaparoassistite (VLAR) ed Hand Assisted, con mobilizzazione, legature vascolari e sezioni distali eseguite laparoscopicamente e resezioni con anastomosi attraverso minilaparotomie. Questa è la variante più eseguita in tutti i centri di riferimenti per tale chirurgia<sup>(10)</sup>.



Tuttavia bisogna ricordare che la metodica laparoscopica va riservata a pazienti con forme non avanzate e pertanto è importante eseguire una buona stadiazione preoperatoria.

Inoltre la metodica va esclusa nei pazienti con occlusione e sofferenza delle anse intestinali, in presenza di peritonite con segni di shock settico e nel paziente con alterata stabilità cardiovascolare.

La tecnica di riferimento in laparoscopia è la resezione anteriore con Sutura meccanica secondo Knight-Griffen Hand Assisted. Nei tumori del retto medio-inferiore va sempre eseguita l'escissione totale del mesoretto, con anastomosi basse o ultrabasse, in rapporto alla sede del tumore rispettando sempre la Distal Clearance del margine inferiore.

Sappiamo che in chirurgia aperta è quasi sempre possibile posizionare una pinza a rastrello o una Purse-string sul retto distale confezionando una borsa di tabacco per una anastomosi classica T-T trans anale.

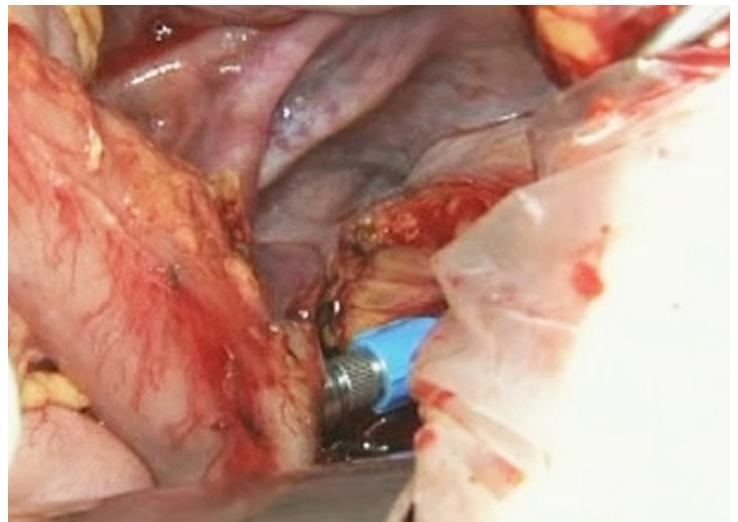


Figura 1 Anastomosi T-T trans anale

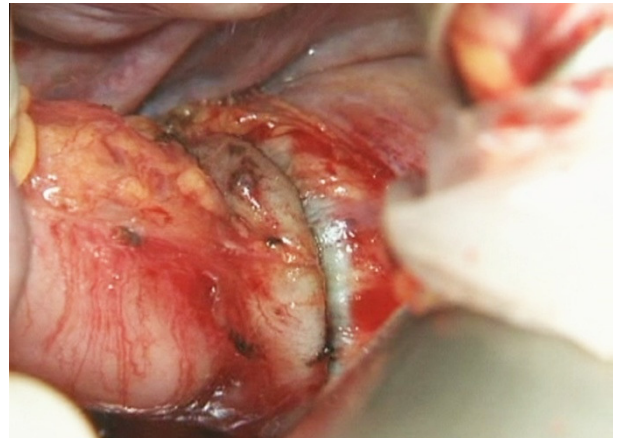
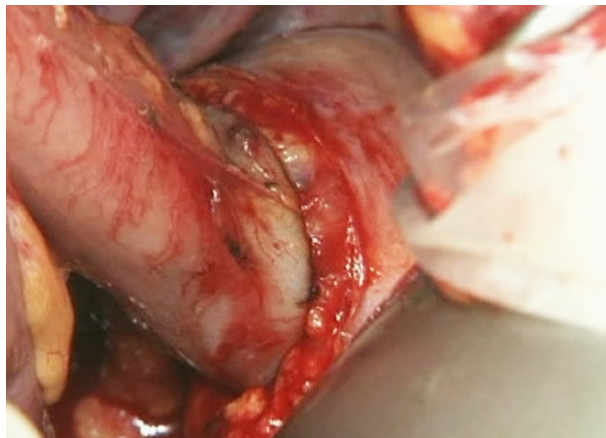
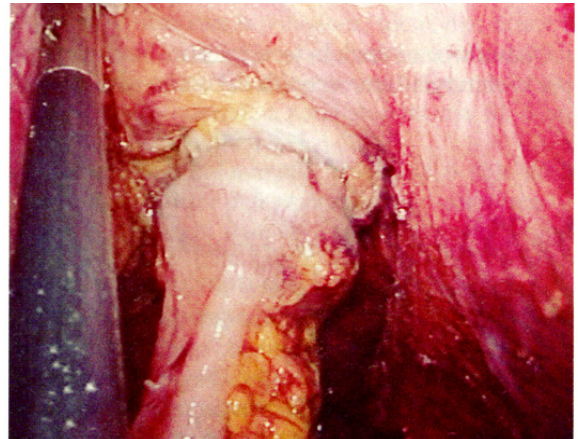
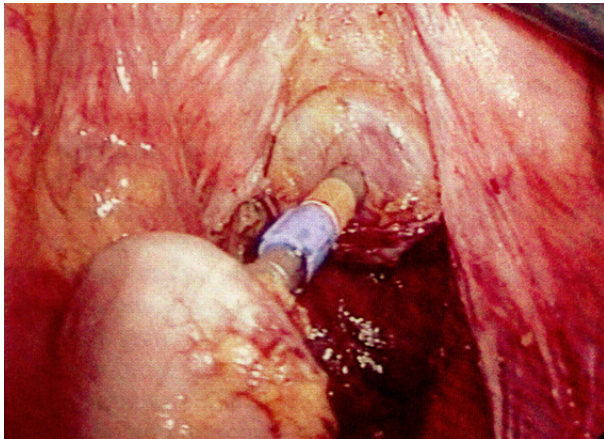


Figure 2, 3, 4, 5 : Fasi dell'Anastomosi Termino Terminale

In laparoscopia, invece, per motivi tecnico-strumentali, si deve sezionare il retto con suturatrice lineare taglia e cucì : qui emerge uno dei punti deboli di questa chirurgia.

La sezione rettale è sempre obliqua rispetto al suo asse, portando ad una chiusura non allineabile perfettamente al margine del colon prossimale.

Le suturatrici oggi in uso, in particolare le Roticulator, non garantiscono una completa manovrabilità nello scavo pelvico e pertanto il risultato finale è un margine di chiusura non orizzontale.

Ne derivano, quindi, due aspetti critici:

il primo di ordine oncologico, poiché non vi è la certezza sia del rispetto della Distal Clearance dal tumore sia che questa sia uguale e costante su tutta la circonferenza del lume rettale;

il secondo di ordine tecnico, poiché il margine di sezione più distante dal suo peduncolo vascolare viene meno vascolarizzato.

Pertanto l'apposizione di suture non parallele può facilitare la formazione di fistole, ma soprattutto può provocare la deiscenza anastomotica<sup>(11)</sup>.

Per ovviare a tali criticità sono stati suggeriti alcuni accorgimenti:

1) Durante l'esecuzione dell'anastomosi intestinale

è preferibile includere nell'anello anastomotico il margine meno vascolarizzato.

2) Eseguire una sezione del retto a V

rovesciata in modo che i margini laterali della sezione siano meglio vascolarizzati e far cadere la sutura circolare nella parte centrale dell'ansa.



Figura 6 Retto sezionato a V

3) Posizionare una pinza a rastrello, attraverso una Mini Laparotomia sovra pubica, al di sotto della linea diagrafe, sezionare ed asportare la linea di sutura dopo aver confezionato la borsa di tabacco, variante maggiormente usata.

4) Eseguire una borsa di tabacco manualmente dal basso dopo aver sezionato il retto per via trans-anale.

A tal proposito Morino consiglia l'uso di due cariche per suturatrice da 45 mm, piuttosto che una da 60 mm, ingombrante e di difficile introduzione nello scavo pelvico; le cariche per tessuto spesso sono , secondo l'Autore, le più sicure<sup>(12)</sup>.

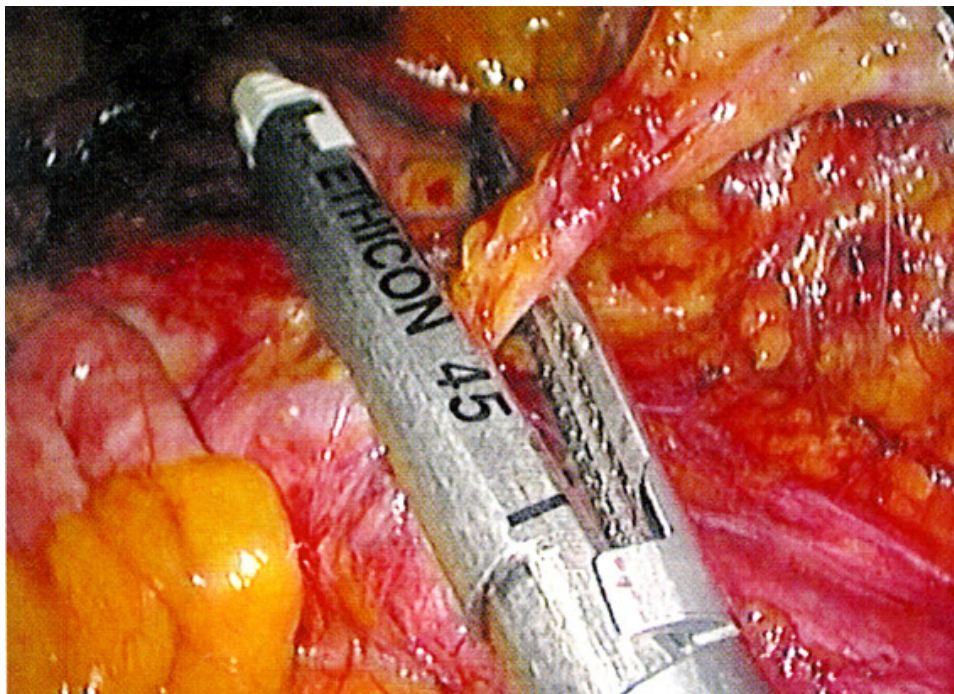


Figura 7 Sezione del retto con roticulator 45

## **La diffusione metastatica in cavità addominale e su trocar**

Altro elemento di attrito tra le due tecniche oggetto del presente studio è dato dal rischio della diffusione neoplastica durante l'intervento. Questo può avvenire attraverso tre modalità fondamentali:

- 1) La manipolazione del tumore per la preparazione del colon;
- 2) durante la fase di estrazione del pezzo resecato, con diffusione intraoperatoria delle cellule neoplastiche,
- 3) recidive in sede di trocar.

In laparoscopia, secondo la maggior parte degli Autori, la manipolazione del tumore è evitata durante tutto l'intervento grazie all'uso di pinze atraumatiche, ma soprattutto perché la tecnica prevede la fissità dell'intestino per quasi tutta la durata dell'intervento e solo alla fine la sua mobilizzazione.

In pratica il momento di maggior rischio rimane l'apertura della parete addominale con desufflazione del pneumoperitoneo ed estrazione del pezzo resecato. Questo si effettua attraverso una incisione praticata sui quadranti addominali inferiori, che in questa variante prevede la protezione della breccia con telini sterili confezionati a manicotto ed impermeabili alle cellule ed ai liquidi. (Figure 8 e 9 )





Morino consiglia di procedere ad una desufflazione graduale con aspiratore laparoscopico per ridurre, così, la fuoriuscita veloce dell'aria che potrebbe determinare il cosiddetto **Effetto Camino** con la disseminazione neoplastica parietale.

In letteratura sono stati riportati diversi casi di impianto neoplastico parietale dopo interventi laparoscopici di vario tipo. Ritroviamo in particolare un riferimento di Hughes del 1983 che riporta 16 casi su 1603 resezioni coliche curative (1%), mentre in laparoscopia una sorveglianza multicentrica francese conclusa nel 1994 ha riportato 10 casi su 545 (1,8%)<sup>(13)</sup>.

Dall'analisi attenta della Tecnica operatoria in uso all'inizio è emersa la mancata protezione della parete al momento di estrarre il tumore; inoltre molti casi erano in stadio C o D, quindi con neoplasie oltre i confini viscerali.

Si deve quindi ribadire la necessità di una stretta aderenza alla tecnica ormai ben standardizzata con una precisa stadiazione del tumore.

Croce suggerisce che la condizione ideale per questo tipo di chirurgia è un tumore in stadio B di Dukes<sup>(14)</sup> con un TNM T<sub>2</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>.

Un'altra causa è da ascrivere certamente alla manipolazione del tumore durante l'intervento, con inevitabile spremitura di cellule neoplastiche nella cavità addominale ed intorno ai fori di accesso dei trocars <sup>(15)</sup>. Come già affermato, in laparoscopia la mobilizzazione tardiva del colon, l'uso di pinze

atraumatiche e la giusta esperienza chirurgica hanno drasticamente ridotto questo rischio.

Altro punto di discussione fra i favorevoli alla laparoscopia e i contrari sono le Recidive neoplastiche in sede trocar.

Nel 1996 Johnstone pubblicava una revisione della letteratura di 35 casi di recidive su trocar nella chirurgia laparoscopica del cancro colo-rettale anche per lesioni negli stadi A e B di Dukes<sup>(16)</sup>.

Negli anni successivi recidive su siti di port sono state pubblicate non solo per la chirurgia addominale ma anche per quella ginecologica, nella laparoscopia di staging pancreatico, addirittura nella toracosopia oncologica, e in percentuali assai elevate nei casi di cancro occulti della colecisti.

L'osservazione di impianti neoplastici nella toracosopia oncologica in particolare, ha ridimensionato l'importanza data inizialmente a uno dei maggiori imputati nella eziogenesi delle metastasi, cioè lo pneumoperitoneo da CO<sub>2</sub>, anche se recenti studi sperimentali condotti con l'ausilio del microscopio elettronico sembrano ridare vigore a tale ipotesi.

La percentuale di recidiva su trocar per il cancro della colecisti risulta significativamente superiore (11,1%) rispetto a quella osservata per il colon retto (0,9%)<sup>(15)</sup>.



Patologia	Totale	ETPL	Trocar recidive
Litiasi della colecisti	2.386	18	2 (11,1%)
Chirurgia colo-rettale	267	213	2 (0,9%)
Resezioni gastriche	43	16	0
Chirurgia pelvica/annessiale	128	4	0

**Tabella 3.- % di recidive su trocar**

Il problema delle recidive in sede di cicatrice chirurgica non è sicuramente un problema nuovo in chirurgia oncologica; resta invece da chiarire se la laparoscopia abbia incrementato significativamente la problematica ed eventualmente quali ne siano i meccanismi responsabili.

A oggi in letteratura esistono solo due grossi studi retrospettivi che riguardano la chirurgia colica tradizionale; il primo è del 1983 (Hughes et Al.), in era quindi prelaparoscopica, che prende in esame 1603 pazienti riportando 16 casi di recidive (0,9%); il secondo del 1996 di Reilly et al. che su 1711 pazienti riporta 11 recidive (0,6%).

<b>% di Metastasi sui siti chirurgici dei port</b>	
<b>Videolaparoscopica</b>	<b>Open</b>
<b>1,28%</b>	<b>0,81%</b>
(Chapmann (2001) (Ann. Surg. –SR)	Huges (1983) (Dis Col Rect)
<b>1 % (1737 pazienti)</b>	<b>0,64 %</b>
Wexner & Zmora (2001) (Surg. End – Review)	Reilly (Dis Col Rect)

Tabella 4 Studio ILCAM “La chirurgia laparoscopica del retto” Prof. Raffaele Pugliese UO Chirurgia Generale e di urgenza Ospedale Niguarda “Cà Granda” di Milano

Allo stato attuale in chirurgia oncologica laparoscopica del colon retto si riportano incidenze di recidive su trocar attorno all'1 % con percentuali maggiori nei primi anni dell'esperienza laparoscopica.

Le caratteristiche comuni di queste metastasi sono : la localizzazione principale nel tessuto preperitoneale, la rapida crescita, la diagnosi che avviene generalmente entro 6 mesi dal primo intervento.

Numerosi lavori sperimentali hanno tentato di studiare i meccanismi potenzialmente in grado di determinare la comparsa di localizzazioni neoplastiche parietali dopo chirurgia laparoscopica, ma i risultati sono contrastanti e la patogenesi rimane tutt'oggi non chiara.

Le ipotesi prese in considerazione sono state sia quelle di un impianto diretto, in particolare nei casi di tumori affioranti la sierosa (contaminazione da parte degli strumenti operativi); sia quelle di impianto indiretto in cui i possibili veicoli presi in esame sono stati : la CO<sub>2</sub> , il vapore acqueo, le particelle di fumo, i liquidi peritoneali.

Le desufflazioni per disappannare l'ottica o per il cambio di strumenti laparoscopici creano dei fenomeni di risucchio di CO<sub>2</sub> verso il trocar aperto, con possibile colonizzazione metastatica.

L'elemento sicuramente coinvolto è la dimensione della massa all'atto operatorio. Infatti, quando questa non è più contenuta nel lume dell'intestino, ma affiora sulla sierosa intestinale, o, peggio, ha infiltrato i mesi e/o le strutture circostanti, è inevitabile la contaminazione dei ferri chirurgici durante l'intervento e la conseguente disseminazione di cellule neoplastiche.

Secondo alcuni Autori lo pneumoperitoneo sarebbe in grado di aumentare il rischio di impianto di eventuali cellule disseminate, tuttavia secondo alcuni studi questo incremento non è stato dimostrato, e peraltro recidive sul tramite dei trocars sono state evidenziate anche dopo procedure toracoscopi che, dove la CO<sub>2</sub> non viene utilizzata.

Rimane determinante in questa complicanza la contaminazione degli strumenti chirurgici attraverso i trocar per contatto diretto sulla neoplasia, durante le procedure di mobilizzazione e di estrazione del pezzo operatorio.

È pertanto necessario che in laparoscopia vengano rigorosamente rispettate le regole oncologiche della chirurgia, con adeguata manipolazione della massa tumorale e la protezione della neoplasia con involucri impermeabili per evitare il contatto diretto con la stessa.

Si tratta, in conclusione, di incidenze complessivamente basse, paragonabili quindi alla chirurgia open, la cui chiave di lettura va ricercata, oltre che in errori di esecuzione tecnica, nella peculiarità dei singoli casi e nello stadio della malattia trattata.

In pratica, secondo Croce, il caso ideale per questa tecnica è un tumore relativamente piccolo, senza affioramento alla sierosa, con assenza di pacchetti linfonodali, in un soggetto non eccessivamente adiposo.

### **L'escissione del mesoretto**

L'obiettivo principale della ricerca clinico-scientifica nell'ambito della patologia neoplastica rettale si identifica nel raggiungimento di una consistente riduzione delle recidive locali e di conseguenza nel miglioramento della sopravvivenza.

Sino al 1982 il tasso di recidiva locale dopo resezione anteriore bassa era compreso tra il 15 ed il 40% (Gennari 2002).

In quegli anni Heald e Ryall, introducendo la completa asportazione del mesoretto (TME), riportarono un'incidenza di recidiva locale di soli tre casi (4,3%) su 69 trattati con sola chirurgia<sup>(17)</sup>.

Da allora la TME è divenuta un comportamento sempre più diffuso, fino a diventare la regola per una “golden practice” soprattutto per le neoplasie sottoperitoneali<sup>(18)</sup>.

Infatti l'incidenza della recidiva locale riportata in tutte le successive casistiche si è collocata ampiamente al di sotto del 10% con un aumento della sopravvivenza.

L'introduzione recente del bisturi ad ultrasuoni nell'esecuzione della TME ha consentito, soprattutto in laparoscopia, un risparmio dei tempi operatori ed una maggiore accuratezza anatomica, permettendo di ottenere anche con questa tecnica una precisione oncologica sovrapponibile alla chirurgia Open.

Attualmente sono ancora pochi gli studi pubblicati sulla TME laparoscopica. La maggior parte sono studi non randomizzati di centri singoli e ad alta specializzazione laparoscopica.

In tutti gli studi viene rimarcato che la tecnica è complessa e necessita di un'adeguata curva di apprendimento.

Per quanto concerne i risultati oncologici a breve termine, anche nella chirurgia rettale laparoscopica non sembra esserci differenza con la tecnica

tradizionale; mancano però al momento i risultati a lungo termine per la sopravvivenza globale e stratificata per stadio e la recidiva locale.

Lo studio **Classic** , che è il primo studio randomizzato che confronta le due metodiche, pubblicato nel 2005, segnala nel gruppo di pazienti trattati con chirurgia laparoscopica una maggiore incidenza di infiltrazione del margine circonfrenziale; bisogna tuttavia tener presente che i chirurghi coinvolti nello studio non avevano ancora completato la curva di apprendimento<sup>(19)</sup>.

È in corso uno studio randomizzato europeo (Color II ) i cui risultati non sono ancora pubblicati. In questo ultimo studio è stata codificata la classificazione per lo studio della qualità del TME laparoscopico nei singoli interventi<sup>(20)</sup>. Questa prevede 3 stadi :

- ✓ completo : mesoretto intatto con presenza solo di piccole irregolarità sulla superficie; assenza di difetti superiori a 5 mm

- ✓ parzialmente incompleto : la maggior parte del mesoretto è stata asportata ma è presente una conizzazione verso il margine distale; non è mai visibile la muscolare propria, tranne a livello dell'inserzione dei muscoli elevatori; irregolarità moderata del margine di resezione circonfrenziale.

- ✓ incompleto : mesoretto con presenza di difetti fino alla muscolare propria e margine di resezione circonfrenziale molto irregolare.

Anche Sartori sottolinea l'importanza dell'asportazione "En bloc" del mesoretto confermata da studi di anatomia patologica che mettono in evidenza depositi neoplastici all'interno del mesoretto non in continuità con la neoplasia primitiva<sup>(21)</sup>.

"Il grado di infiltrazione mesoretale all'esame istologico" sottolinea Sartori "è predittivo del rischio di recidiva e della sopravvivenza"<sup>(19)</sup>.

Studi di anatomia patologica hanno ulteriormente dimostrato che esiste un grado di diffusione fino a 4 cm distalmente alla neoplasia, fattore che giustifica la TME nel trattamento chirurgico del cancro del retto<sup>(22)</sup>.

Il margine circonfrenziale e il grado di clearance radiale sono fattori essenziali nel controllo locale della malattia.

La positività dei margini radiali aumenta vertiginosamente l'incidenza di recidiva locale<sup>(23)</sup>.

In presenza di margine circonfrenziale negativo, inoltre, con campioni operatori che presentano un mesoretto completo o quasi completo sono associati ad un ridotto tasso di recidiva rispetto a campioni operatori giudicati incompleti<sup>(24)</sup>.

<b>Autore studio</b>	<b>Numero pazienti</b>	<b>% di conversione</b>	<b>Follow-up medio</b>	<b>% di Recidive pelviche</b>
<b>Morino 2003</b>	100	12%	45,7 mesi	4,2 %
<b>Feliciotti 2003</b>	124	11%	43 mesi	11 %
<b>Sartori 2003</b>	95	7,2 %	48,2 mesi	5,3 %
<b>Le Roy 2004</b>	102	3 %	36 mesi	6 %
<b>Lechaux 2005</b>	179	13 %	76 mesi	5 %

Tabella 5 Confronto percentuali di conversione e di recidive pelviche . Riferimento bibliografico : (26), (27), (21), (20), (25).



## **Materiali e metodi**

Nel 2006, data di inizio del presente studio, sono stati arruolati 20 pazienti di età compresa tra i 40 e gli 84 anni, 9 maschi e 11 femmine.

Sono stati divisi in due gruppi: 10 trattati con chirurgia open, 10 con chirurgia laparoscopica.

Ha collaborato allo studio l'Istituto di Chirurgia generale Geriatrica ed oncologica ed Endoscopia digestiva per la chirurgia open e la prima chirurgia generale dell'Azienda Ospedaliera Monaldi per la chirurgia laparoscopica. Entrambi i centri sono dotati di equipe operatorie con larga esperienza in ciascuna metodica ed hanno contribuito alla selezione corretta dei pazienti così come richiesta dal nostro studio.

I pazienti sono stati selezionati in modo omogeneo seguendo la stadiazione secondo Dukes e scegliendo fra tutti quelli esaminati il gruppo più idoneo al confronto tra le due metodiche.

Si riporta una sintesi della classificazione clinica TNM per le neoplasie coliche con la quale sono stati stadiati e avviati allo studio i pazienti.

<b>T</b>	<b>tumore primitivo</b>
<b>TX</b>	tumore primitivo non definito
<b>T0</b>	non segni di tumore primitivo
<b>Tis</b>	carcinoma in situ
<b>T1</b>	invasione della sottomucosa
<b>T2</b>	invasione della muscolare propria
<b>T3</b>	invasione attraverso la muscolare fino nella sottosierosa o nei tessuti pericolici o perirettali
<b>T4</b>	perforazione del peritoneo viscerale o invasione di altri organi o strutture

Tabella 6 Classificazione Dukes relativa al T (dimensioni del tumore)

I linfonodi regionali sono quelli pericolici e perirettali e quelli situati lungo le arterie ileo-colica, colica destra, colica media, colica sinistra mesenterica inferiore e rettale (emorroidaria) superiore.

<b>N</b>	<b>linfonodi regionali</b>
<b>NX</b>	i linfonodi regionali non possono essere definiti
<b>N0</b>	assenza di metastasi
<b>N1</b>	1-3 linfonodi pericolici o perirettali
<b>N2</b>	4 o più linfonodi pericolici o perirettali
<b>N3</b>	metastasi in uno qualsiasi dei linfonodi lungo i vasi citati sopra

Tabella 7 Classificazione Dukes relativa alla contaminazione linfonodale

Per quanto riguarda le metastasi a distanza è stato applicato il seguente schema:

<b>M</b>	<b>metastasi a distanza</b>
<b>MX</b>	metastasi a distanza non accertabili
<b>M0</b>	metastasi a distanza assenti
<b>M1</b>	metastasi a distanza presenti

Tabella 8 Classificazione Dukes relativa alle metastasi

Dall'analisi della letteratura e della casistica dei migliori centri italiani ed internazionali interessati a tale problematica è emerso, come già descritto precedentemente, che la chirurgia video laparoscopica del cancro del retto per essere oncologicamente corretta deve rispettare alcuni canoni che riguardano: il calcolo della dimensione del tumore, l'infiltrazione del mesoretto, la linfadenopatia regionale, la presenza di metastasi in altri organi o apparati.

L'esperienza ha già dimostrato che i tumori classificati come grandezza T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> che hanno infiltrato la sierosa intestinale o addirittura hanno superato il limite intestinale infiltrando il meso o le strutture adiacenti sono quelli che non permettono una completa e corretta resezione video laparoscopica.

Sappiamo che in queste condizioni la contaminazione neoplastica degli strumenti chirurgici e dei trocars è altissima.

Inoltre la preparazione, e quindi la manipolazione del colon e dello stesso retto possono “in questo stadio” determinare involontariamente la spremitura di cellule neoplastiche nella cavità addominale ed eventualmente sulle brecce chirurgiche.

Infine, la presenza di linfadenopatie metastatiche regionali rappresentano un ulteriore ostacolo ad una resezione oncologicamente precisa, particolarmente se la metastasi infiltra le stazioni epicoliche, mesocoliche e lombo aortiche. La stessa presenza di metastasi in altri organi sconsiglia, per le evidenti difficoltà tecniche, l’approccio laparoscopico.

La stadiazione viene dunque compiuta seguendo lo schema in tabella (i numeri indicano la percentuale di sopravvivenza a 5 anni)<sup>(28)</sup>:

stadio	T	N	M	Dukes	Astler e Coller
<b>stadio 0</b>	Tis	N0	M0		
<b>stadio 1</b>	T1	N0	M0	A 82%	A 100%
	T2	N0	M0		
<b>stadio 2</b>	T3	N0	M0	B 73%	B1 67%
	T4	N0	M0		B2 54%
<b>stadio 3</b>	ogni T	N1	M0	C 27%	C1 43%
	ogni T	N2 o N3	M0		C2 22%
<b>stadio 4</b>	ogni T	ogni N	M1	D 0%	D 0%

Tabella 9 Stadiazione secondo Dukes e secondo Astler e Coller

Pertanto, i pazienti scelti dovevano essere compresi in una stadiazione secondo Dukes A o B con un TN M = T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub>/T<sub>3</sub>; N<sub>0</sub>/N<sub>1</sub>; M<sub>0</sub>

Momenti	Posizione del tumore
A	Il tumore è confinato alla parete intestinale
B	Il tumore si estende attraverso la muscolare ma non coinvolge i linfonodi
C <sub>1</sub>	Il tumore interessa i linfonodi prossimali
C <sub>2</sub>	Il tumore interessa anche i linfonodi distali.

Tabella 10 Classificazione di Dukes, proposta già nel 1932 rispetto alla posizione del tumore

Va ricordato che in questo studio, per i casi selezionati, non è stata fatta una valutazione del grading (G) istologico perché questo avrebbe ulteriormente limitato i casi a disposizione. Ciò, probabilmente, può alterare la valutazione finale delle metodiche proprio perché potrebbero non essere oggettive le prognosi.

Per la conferma dello stadio i pazienti sono stati sottoposti ai seguenti accertamenti diagnostici:

- ✓ Colonscopia con biopsia intestinale;
- ✓ Tac dell'addome con contrasto;
- ✓ Ecografia endorettale ed eventualmente ecografia epatica;
- ✓ Radiografia del torace;
- ✓ Determinazione dei markers tumorali ( tra cui  $\alpha$  fetoproteina, Cea, TPA, CA 19-9).

Al termine dello studio entrambi i gruppi di pazienti sono stati

avviati ad una preparazione intestinale identica che comprendeva :

- ✓ lavaggio intestinale con Sali con Soluzione Isosmotica ( 3 lt.) cominciato  
24 ore prima dell'intervento
- ✓ trattamento antibiotico costituito da Rifaximina ( 400 mg pro die) e

Fluconazolo (200 mg pro die) per 3 giorni prima dell'intervento.

Dei 2 gruppi abbiamo confrontato : tempi operatori, eventuali emorragie, fistolizzazioni, conversioni, degenza postoperatoria, tempi di canalizzazione, ripresa dell'alimentazione, presenza di dolore post operatorio, contaminazione di parete, studio dei reperti istologici.

Dall'esame dei dati rilevati sono emersi i seguenti risultati:

<b>Dato clinico</b>	<b>Open</b>	<b>Laparoscopica</b>
Tempi operatori	180 minuti $\pm$ 20	240 minuti $\pm$ 30
Emorragie	1 caso di modesta entità	1 emorragia portata ad una conversione
Fistolizzazioni	1 con limitato gap laterale trattata in modo conservativo	Minima infiltrazione e piccolo ascesso <sup>1</sup>
Conversioni	Nessuna	1 per emorragia
Dolore post operatorio	Tutti i casi trattati con antidolorifici fino a canalizzazione	Solo per il primo giorno
Tempi di canalizzazione	3 giorni $\pm$ 24 ore	2 giorni $\pm$ 24 ore
Ripresa dell'alimentazione	5 giorni	3 giorni
Contaminazione della parete	Tamponi negativi	Trocars negativi
Degenza postoperatoria	11 giorni $\pm$ 4	8 giorni $\pm$ 2

Tabella 11 Riepilogo dei risultati della sperimentazione effettuata

Nota n. 1 Classificazione delle deiscenze anastomotiche secondo Soeters e Baeten<sup>(31)</sup>

## **L'esame istologico dei tessuti**

Il margine circonfrenziale e il grado di Clearance radiale (per la resezione inferiore almeno 2 cm. dal margine del tumore) sono fattori essenziali nel controllo locale della malattia sapendo proprio che positività dei margini radiali aumenta vertiginosamente l'incidenza di recidiva locale<sup>(36)</sup>. in presenza di margine circonfrenziale negativo con campioni che presentano un mesoretto completo o quasi completo sappiamo che sono associati ad un tasso ridotto di recidiva rispetto ai campioni operatori giudicati incompleti.

I dati della letteratura non giustificano la esecuzione routinaria della linfectomia laterale pelvica, ma piuttosto è raccomandabile il "sampling" o l'asportazione ad hoc di eventuali noduli linfatici sospetti sulle pareti pelviche<sup>(35)</sup>.

L'analisi dei reperti anatomici asportati, sia con metodica open che con Vls, hanno mostrato la completezza dell'asportazione del tumore in tutti i pazienti trattati con il rispetto della clearance e la negatività dei margini circonfrenziali.

Relativamente al mesoretto, l'asportazione è stata completa per tutti i pazienti operati in open, mentre in due casi di pazienti operati con tecnica Vls l'anatomopatologo ha riscontrato un'asportazione incompleta.



Nonostante il numero limitato di casi, lo studio ha confermato quanto già emerso in numerosi studi internazionali.

Esso ci ha permesso di rilevare una serie di elementi favorevoli alla scelta della tecnica laparoscopica: certamente la sicurezza oncologica (in ciò si è dimostrata sovrapponibile alla tecnica open), confermata sia dall'analisi dei pezzi anatomici all'esame istologico sia dalla negatività della contaminazione neoplastica dei trocar e della breccia chirurgica di servizio nel caso della hand assisted, oltre a tutti i vantaggi che la video laparoscopia ha già dimostrato nelle patologie benigne.

Tutto questo però è possibile solo rispettando canoni di classificazione molto rigidi, avviando alla laparoscopia solo quei pazienti con un TNM (come già riferito) classificabile  $T_1/T_2/T_3$ ;  $N_0/N_1$ ;  $M_0$ .

Condizioni cliniche ed anatomiche diverse inevitabilmente hanno dimostrato (anche in trials internazionali come il COST<sup>(1)</sup>, il CLASSIC<sup>(2)</sup>) una sicurezza oncologica difficilmente rispettata con altissime le percentuali di conversione.

Infatti in condizioni di TNM più avanzate la laparoscopia non permette la palpazione dei tessuti e quindi il riconoscimento di infiltrazioni non accertabili alla sola visione ottica, la visione di insieme della cavità addominale che porta ad una valutazione clinica migliore, di controllare e legare grossi vasi arteriosi e venosi, e di operare in più settori dell'addome in caso di metastasi.

Infine va rilevato che a tutt'oggi la metodica Vls presenta ancora tempi operatori più lunghi e un costo molto alto delle attrezzature.

## **Conclusioni**

La fattibilità e la sicurezza dell'approccio laparoscopico<sup>(29)</sup> alla patologia colo-rettale è stato più volte descritta.

Quando il team chirurgico è ben addestrato e i pazienti selezionati, i tassi di conversione sono bassi.

I più alti tassi di conversione sono stati descritti nelle serie di pazienti all'inizio dell'esperienza laparoscopica.

Pochi dubbi rimangono a proposito dell'adeguatezza oncologica dell'approccio laparoscopico.

Nessuna differenza è stata trovata tra chirurgia laparoscopica e laparotomia per quanto concerne la presenza di cellule tumorali sulle ferite chirurgiche e il numero di linfonodi asportati è uguale nelle due tecniche.

Ciò perché sono applicati gli stessi principi oncologici nella legatura e sezione del peduncolo linfo vascolare e nell'estensione della resezione colica.

Con l'eccezione delle prime serie descritte negli anni '90, il tasso di recidiva a livello di trocar non è differente dal tasso di recidiva a livello della ferita della resezione colica laparotomia.

Inoltre gli ultimi studi pubblicati non riportano una sostanziale differenza tra le due tecniche circa la recidiva e la sopravvivenza.

L'approccio laparoscopico alla chirurgia colo-rettale è associato ad un minor danno tissutale rispetto alla chirurgia open.

Ci si possono quindi attendere nuovi benefici come una minor immunodepressione, una minore risposta infiammatoria, un minor dolore postoperatorio, un più rapido recupero della funzionalità e motilità intestinale.

Tutto ciò dovrebbe tradursi in un miglior decorso postoperatorio.

Ci sono situazioni nelle quali la chirurgia mini invasiva per l'asportazione di un tumore del colon retto può non essere indicata.

In caso di neoplasie estremamente voluminose o che infiltrano gli organi vicini, per le quali è più sicuro l'intervento condotto per via tradizionale, oppure in caso di pazienti sottoposti ad interventi precedenti all'addome o all'intestino od operati in condizioni cliniche particolari ( ad esempio in stato di occlusione intestinali ) è possibile che nel corso di interventi per via laparoscopica sia necessario cambiare procedura e operare in modo tradizionale.

Questo rischio di conversione si è comunque negli anni ridotto passando dal 20-30% di 15 anni fa all'attuale 10 %.

Cause di conversioni possono essere particolari condizioni anatomiche, tumori voluminosi, obesità, alterate condizioni cardio-respiratorie, complicanze, presenza di metastasi.

Una volta stabilito che è possibile utilizzare la chirurgia mini invasiva per asportare un tumore del colon retto ottenendo gli stessi risultati delle tecniche

tradizionali in termini di successo dell'intervento e controllo delle recidive, resta da confermare l'effettivo impatto clinico a lungo termine dei vantaggi offerti da tale metodica in termini di minore depressione immunitaria post chirurgica e ridotta manipolazione intraoperatoria.

Va ricordato infine che, grazie ad un più rapido recupero in seguito alla laparoscopica, anche la chemioterapia (di cui beneficiano il 70% degli operati) può iniziare prima.

Saranno gli studi clinici ancora in corso a dimostrare se i pazienti operati con la chirurgia mini invasiva presentano effettivamente tale risposta positiva, che si traduce in un miglior risultato oncologico e in una maggiore sopravvivenza a distanza rispetto ai pazienti su cui si è intervenuto in via tradizionale.

## Bibliografia

- 1) “Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group.(COST) “A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer”. N Engl J Med 2004; 350:2050-9.
- 2) Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, *et al.* Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial”. Lancet 2005; 365(9472):1718-26.
- 3) G. Logrieco, P. Liguori “ Il ruolo della laparoscopia nelle neoplasie addominali ad interessamento peritoneale” Società italiana di Chirurgia 2004 vol 1 pag 68
- 4) Berends F.J.: “Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy” Lancet 1994, 344 (8914) : 58
- 5) Wexner SD, Cohen SM : “Port sites metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy”. Br J Surg 1995; 82 (3) : 295-298
- 6) Zmora O, Weiss EG : “Trocar site recurrence in laparoscopic surgery for colorectal cancer. Myth or real concern?” Surg. Oncol. Clin. N Am 2001; 10(3): 625-38
- 7) Chapman AE : “Laparoscopic-assisted resection of colorectal malignancies: a systematic review. Ann Surg, 2001; 234 (5): 690-606
- 8) W.E. Longo; J. MA. Northover “Re interventi nella chirurgia del colon retto e ano” Edizione Minerva Medica 2006 ; pagg 111-124
- 9) G. Logrieco, P. Liguori “ Il ruolo della laparoscopia nelle neoplasie addominali ad interessamento peritoneale” Società italiana di Chirurgia 2004 vol 1 pag 72
- 10) Croce E., Olmi S. : “Chirurgia laparoscopica del colon retto” in Croce, Olmi Laparoscopia ed oncologia. Collana Monografica della Società Italiana di Chirurgia 2002 n. 17:225-248
- 11) Enrico Croce “Chirurgia del colon del retto e dell’ano” Masson Editore 2004; pagg 15-26
- 12) Morino M, Allaix ME, Giraudo G, Corno F, Garrone C. “Laparoscopic versus open surgery for extraperitoneal rectal cancer: a prospective comparative study”. Surg Endosc 2005; 19:1460-7.
- 13) Hughes, E.S., *et al.*, Tumor recurrence in the abdominal wall scar tissue after large-bowel cancer surgery. Dis Colon Rectum, 1983. 26(9): p. 571-2.

- 14) C.E. Dukes: "The classification of cancer of the rectum". J Pathol, 1932; 35:323-332.
- 15) G. Ceccarelli, L. Casciola, S. Nati, A. Bartoli et Al. "Recidive neoplastiche in sede di trocar nella chirurgia oncologica laparoscopica" Minerva chirurgica vol. 59 N. 3; 2004 pagg 243-247
- 16) Johnstone P.A., Rohde D.C., Swartz S.E., "Port site recurrences after laparoscopic hand toracoscopic procedures in malignancy" J. Clinic. Oncol. 1996; 14:1950-56
- 17) Heald R, Ryall R. "Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer". Lancet 1986;1:1479-82.
- 18) Bretagnol F, Lelong B, Laurent C, *et al.* "The oncological safety of laparoscopic total mesorectal excision with sphincter preservation rectal carcinoma". Surg Endosc 2005; 19(7):892-6.
- 19) Gualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A, d'Orta C, Polettini E, Pappalardo G. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. Dis Colon Rectum 2000;43:338-45. J
- 20) Leroy J et al. "Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery. Long term outcomes." Surg Endosc 2004; 18: 281-289
- 21) Sartori CA et al. "Il trattamento del cancro rettale avanzato. Ruolo della chirurgia laparoscopica". Archivio ed atti della Società Italiana di Chirurgia. 2003 – Vol. I; pagg. 361-372
- 22) Breukink S., Pierie J., Wiggers T., "Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer." Cochrane Database Syst Rev 2006; issue 4. Art. N. CD005200: 1-40
- 23) Bianchi PP, Rosati R, Bona S *et al.* "Laparoscopic surgery in rectal cancer. A prospective analysis of patient survival and outcomes." Dis Colon Rectum. 2007 Dec;50(12):2047-53.
- 24) Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, *et al.* "Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial". Lancet Oncol 2005; 6:477-84.
- 25) Lechaux D et al. "Laparoscopic rectal excision for cancer using TME. Long term outcome of a series of 179 patients". Ann Chir 2005 Apr; 130:224-34
- 26) Morino M et al, "Laparoscopic Total Mesorectal Excision. A consecutive series of 100 patients". Ann Surg 2003; 247;3: 335-42

- 27) Feliciotti F et al. "Long-term results of laparoscopic versus open resections for rectal cancer for 124 unselected patients". *Surg Endosc.* 2003 Oct;17(10):1530-5
- 28) V.B. Astler, F.A. Coller: "The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum". *Ann Surg* 1954; 136:846-851
- 29) M. Frasson , M. Braga, A. Vignali, W Zuliani "Laparoscopia vs approccio aperto in chirurgia colo-rettale : morbilità postoperatoria in un trial randomizzato monocentrico" *Minerva Chirurgica* vol. 61 N. 4 pagg. 283-291 agosto 2006
- 30) Law WL, Lee YM, Choi HK, Seto CL, Ho JW. "Laparoscopic and open anterior resection for upper and mid rectal cancer: an evaluation of outcomes". *Dis Colon Rectum* 2006; 49:1108-15.
- 31) De Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ. "Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer". *Br J Surg* 1996;83:781-5.
- 32) Milsom, J.W., et al., A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg*, 1998. 187(1): p. 46-54; discussion 54-5.
- 33) Bouvet, M., et al., "Clinical, pathologic, and economic parameters of laparoscopic colon resection for cancer". *Am J Surg*, 1998. 176(6): p. 554-8.
- 34) T. Holt, B. Paris, E.D. Wietfeldt, I. Hassan. "Minimally invasive techniques in colon surgery" *Minerva Chirurgica* Vol. 63 N. 2 Aprile 2008
- 35) Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg* 1983;70:150-4.
- 36) Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813-20.